



# Jornal Paranaense de Pediatria

## EDITORES

### **Paulo Breno Noronha Liberalesso**

Médico do Departamento de Neuropediatria e Neurofisiologia do Hospital Pequeno Príncipe; Supervisor do Programa de Residência Médica em Neuropediatria do Hospital Pequeno Príncipe.

### **Sérgio Antônio Antoniuk**

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria; Coordenador do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP).

## EDITORES ASSOCIADOS

### **Aristides Schier da Cruz**

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

### **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.

### **Luiza Kazuko Moriya**

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina.

## CONSELHO EDITORIAL

### **Alexandre Menna Barreto**

Endocrinologista Pediátrico do Hospital Pequeno Príncipe.

### **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.

### **Geraldo Graça**

Médico Endocrinologista Pediátrico; Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da UFPR.

### **Gislayne C. Souza Nieto**

Médica Neonatologista; Chefe da UTI Neonatal do Hospital Santa Brígida; Neonatologista da UTI Neonatal do Hospital Pequeno Príncipe.

### **Herberto José Chong Neto**

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia e Imunologia; Pesquisador Associado do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná; Doutor em Medicina Interna, UFPR; Pós-Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, UFPR; Professor Titular de Medicina da Universidade Positivo.

### **Isac Bruck**

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

### **José Carlos Amador**

Doutor em Pediatria pela UNICAMP. Pós-Doctor em Nutrição Enteral e Parenteral pela Universidade de Maastricht - Holanda. Professor Adjunto da Universidade Estadual de Maringá.

### **Katia Aceti Oliver**

Neonatologista do Hospital Pequeno Príncipe e Hospital Maternidade Santa Brígida; Médica Pediatra com atuação na Área de Desenvolvimento do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas.

### **Kerstin Taniguchi Abagge**

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

### **Lucia Helena Coutinho dos Santos**

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

### **Luiz Antônio Munhoz da Cunha**

Chefe do Serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital Infantil Pequeno Príncipe.

### **Luiz Ernesto Pujol**

Médico plantonista do pronto-socorro do Trauma Pediátrico do Hospital do Trabalhador; Vice-Presidente do CRM-PR; Diretor do Departamento de Defesa Profissional da Associação Médica do Paraná.

### **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.

### **Mariana Faucz Munhoz da Cunha**

Neurologista Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe.

### **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.

### **Monica Nunes Lima**

Professora Associada do Departamento de Pediatria da UFPR; Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e Adolescente do Departamento de Pediatria da UFPR.

### **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.

### **Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva**

Médica Neonatologista do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas; Professora Adjunta do Departamento de Pediatria - UFPR.

### **Rosana Marques Pereira**

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

### **Vanía Oliveira de Carvalho**

Médica Pediatra com concentração em Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas; Professora Adjunta do Departamento de Pediatria - UFPR.

## **DIRETORIA SPP - TRIÊNIO 2016-2018**

**Presidente:** Kerstin Taniguchi Abagge (Curitiba)

**Presidente de Honra:** Eliane Mara Cesário Pereira Maluf (Curitiba)

**1º Vice-Presidente:** Victor Horácio de Souza Costa Junior (Curitiba)

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

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

**4º Vice-Presidente:** Antonio Carlos Sanseverino Filho (Maringá)

**Secretário Geral:** Tsukiyo Obu Kamoi (Curitiba)

**1º Secretário:** Geórgia Morgenstern Milani (Curitiba)

**2º Secretário:** Paulo Breno Noronha Liberalesso (Curitiba)

**Tesouraria**

**1º Tesoureiro:** Cristina Terumy Okamoto (Curitiba)

**2º Tesoureiro:** Julio Cesar Pereira Dias (Pato Branco)

**Conselho Fiscal:** Armando Salvatierra Barroso (Curitiba), Carlos Oldenburg Neto (Curitiba), Mario Cesar Vieira (Curitiba), Fabiano Steil da Silva (Curitiba), Iná Maria Frias Cabral Arthur (Maringá)

**Comissão de Sindicância:** Dorivam Nogueira (Curitiba), Rosana Marques Pereira (Curitiba), Marcia Bandeira (Curitiba), Renato Tamemiro (Cascavel), Heloisa Simonini Delfino (Londrina)

**Conselho Consultivo:** Rosangela de Fatima Iteraminense Garbers (Curitiba), Jocemara Gurmini (Curitiba), Marcelo Almeida Costa (Curitiba), Wilma Suely Ribeiro Reque (Ponta Grossa), Naiza Alessandra Dornelles (Maringá)

### **Diretoria de Defesa Profissional**

**Coordenadores:** Gislayne Castro e Souza de Nieto (Curitiba), Armando Salvatierra Barroso (Curitiba) e Milton Macedo de Jesus (Londrina)

### **Diretoria de Cursos, Eventos e Promoções**

**Coordenadora:** Gislayne Castro e Souza de Nieto (Curitiba)

### **Diretoria de Ensino e Pesquisa**

**Coordenadores:** Victor Horácio de Souza Costa Junior (Curitiba), Cristina Okamoto (Curitiba), Tony Tannous Tahan (Curitiba) e Débora Carla Chong e Silva (Curitiba)

### **Diretoria de Publicações**

**Coordenadores:** Sérgio Antoniuk (Curitiba), Paulo Breno Noronha Liberalesso (Curitiba) e Vania Oliveira de Carvalho (Curitiba)

### **Diretoria de Relações**

**Coordenador:** Kennedy Long Schisler (Foz do Iguaçu)

## **DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA SOCIEDADE PARANAENSE**

### **DE PEDIATRIA**

**Departamento de Adolescência**

Presidente: Iolanda Maria Novadzki

**Departamento de Aleitamento Materno e Puericultura**

Presidente: Marcelo Grott Lobo

**Departamento de Alergia - Imunologia**

Presidente: Alexsandro Zavadniack

**Departamento de Cardiologia**

Presidente: Cristiane Nogueira Binotto

**Departamento de Dermatologia**

Presidente: Juliana Loyola

**Departamento de Endocrinologia**

Presidente: Rosana Marques Pereira

**Departamento de Gastroenterologia**

Presidente: Mário Cesar Vieira

**Departamento de Hemato-Oncologia**

Presidente: Lisandro Lima Ribeiro

**Departamento de Infectologia**

Presidente: Tony Tannous Tahan

**Departamento de Nefrologia**

Presidente: Lucimary de Castro Sylvestre

**Departamento de Neonatologia**

Presidente: Regina Vieira Cavalcante Silva

**Departamento de Neurologia**

Presidente: Paulo Breno Noronha Liberalesso

**Departamento de Nutrologia**

Presidente: Denise Tiemi Miyakawa

**Departamento de Otorrinolaringologia**

Presidente: Rodrigo Guimarães Pereira

**Departamento de Pneumologia**

Presidente: Gregor Paulo Chermikoski Santos

**Departamento de Reumatologia**

Presidente: Marcia Bandeira

**Departamento de Saúde Mental**

Presidente: Jussara Ribeiro dos Santos Varassin

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

Presidente: Luci Yara Pfeiffer

**Departamento de Suporte Nutricional**

Presidente: Izaura Merola Faria

**Departamento de Terapia Intensiva**

Presidente: Sandra Lange Zaponi Melek

### **Referência em Genética**

Salmo Raskin

### **Referência em Oftalmologia**

Ana Tereza Ramos Moreira e Christie Graf Ribeiro

### **Referência em Ortopedia**

Edilson Forlim e Jamil Faisal Soni

### **Referência em Radiologia**

Dolores Bustelo

## **JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA - ANO 20, NÚMERO 01, MARÇO DE 2019.**

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

Correspondência para: SPP - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 - 80510-090 - Curitiba-PR - Tiragem: 500 exemplares

Sociedade Paranaense de Pediatria - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 Telefone: 41 3223-2570 Fax: 41 3324-7874 Curitiba-PR

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

Projeto gráfico, diagramação e editoração: Fidellize Comunicação e Design Tel.: 41 99644-8959 fidellize25@yahoo.com.br Curitiba-PR



## EDITORIAL

O Programa Internacional de Avaliação de Estudantes (PISA), realizado pela última vez em 2015, avaliou o desempenho acadêmico nas áreas de Ciências, Leitura e Matemática em 72 países. Brasil, infelizmente, ocupou uma das últimas posições no *ranking*, com apenas 7 países com classificação pior.

Apesar do esforço conjunto, o investimento no aluno brasileiro ainda é perfunctório.

Deparamo-nos com professores mal remunerados, cujos esforços são raramente valorizados pelo corpo discente e sociedade. Nas áreas mais remotas, a espera por ajuda através de atendimento especializado gratuito leva em torno de 2 anos, quando chega, sem contar ainda os problemas sociais, culturais e a escassez de medicamentos.

A mídia, em algumas ocasiões, não contribui e ainda acusa o profissional médico de prescrever em demasia medicamentos na tentativa de reverter essa situação, retratando todos os malefícios da conduta e focando em soluções europeias (baseadas em psicoterapia e educação familiar) que muitas vezes são utópicas para nossa realidade.

O artigo publicado nesta edição sobre a *Eficácia do Metilfenidato nas Crianças com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)* surgiu no meio desse imbróglgio. Ele tenta resgatar os cuidados necessários quanto ao diagnóstico adequado, a indicação medicamentosa precisa e como a qualidade da aprendizagem pode ser aprimorada através de abordagem minuciosa.

Em pesquisa realizada pelo Instituto Glia, em 2015, ressalta-se que o TDAH acomete 4,4% dos jovens entre 4 a 18 anos, contribuindo para que quase um quarto deles apresente notas abaixo da média durante suas avaliações.

Em um país onde a burocracia determina que as famílias obtenham um laudo médico a fim de que a escola consiga os recursos necessários imprescindíveis para a melhora do aluno, tentamos, no decorrer de um ano, alcançar uma comunidade distante e carente com o intuito de auxiliar, dentro do possível, a atingir maior êxito nos estudos.

O trabalho foi árduo, não diferente dos desafios que encaramos diariamente dentro dos nossos consultórios.

O avanço na educação dentro das escolas brasileiras caminha a lentos passos. No Paraná, segundo o Índice de Desenvolvimento da Educação Básica (Ideb), pouco mais de 70% das escolas que oferecem os primeiros anos do ensino fundamental alcançaram a meta estipulada em 2017.

Para 2021, a meta do Ideb é atingir pontuação 6,0 (seis), dois décimos acima do índice atual. O esforço deve ser multidisciplinar, com paciência.

O pouco que pudermos fazer, como profissionais da área da saúde, certamente pode contribuir para atingirmos um resultado significativo.

*Laís Regina Rocha de Carvalho*

Professora do Departamento de Pediatria da Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG

## **AVALIAÇÃO DE DISLIPIDEMIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV E ASSOCIAÇÃO COM O USO DE ANTIRRETROVIRAIS**

### **EVALUATION OF DYSLIPIDEMIA IN HIV-INFECTED CHILDREN AND ADOLESCENTS AND ASSOCIATION WITH THE USE OF ANTIRETROVIRAL**

Fernanda L. de Souza<sup>1</sup>, Marcello A. A. de Oliveira<sup>1</sup>, Vinícius O. R. Rodrigues<sup>1</sup>, Lucas Altoé Brandão<sup>2</sup>, Andrea M. O. Rossoni<sup>3</sup>, Tony T. Tahan<sup>3</sup>, Cristina de O. Rodrigues<sup>4</sup>

Instituição vinculada: Departamento de Pediatria - Setor de Ciências da Saúde - Complexo do Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná

#### **Resumo**

**Objetivos:** analisar o perfil lipídico de crianças e adolescentes infectados pelo HIV e se existe associação entre esses parâmetros laboratoriais e o uso de terapia antirretroviral com inibidores de protease.

**Métodos:** estudo transversal e descritivo, com coleta de dados retrospectiva, avaliando os prontuários médicos de 75 pacientes infectados pelo HIV, com idade entre 2 e 16 anos, em acompanhamento ambulatorial e com coleta de perfil lipídico no período estudado, acompanhados no Serviço de Infectologia Pediátrica do Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR) entre janeiro de 2014 e julho de 2015.

**Resultados:** observamos que os níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos são significativamente maiores nos pacientes em uso de IP. De forma categorizada, um número significativamente maior de pacientes do grupo em uso de IP apresentava níveis de colesterol total e triglicerídeos maiores em relação aos pacientes sem IP. Ressalta-se que a supressão viral foi observada em 76,47% dos pacientes com IP e 46,34% dos pacientes sem esse medicamento ( $p=0,008$ ).

**Conclusão:** os resultados indicam uma prevalência de dislipidemia significativa entre os pacientes em uso de TARV, principalmente IP, aumentando o risco de doença cardiovascular em uma proporção significativa de crianças com HIV / AIDS. Esses achados reforçam a necessidade de aconselhamento precoce dos pacientes, acompanhamento da literatura para novas medicações menos propensas a causar anormalidades metabólicas, cautela quanto ao manejo, visando o benefício do paciente e estabelecimento de protocolos para o reconhecimento e tratamento das situações adversas, com um plano abrangente com base na triagem e intervenções.

**Palavras-chave:** infecção pelo HIV, criança, adolescente, dislipidemia, terapia antirretroviral.

#### **Abstract**

**Objectives:** to analyse the lipid profile of children and adolescents infected with HIV, assessing correlations between these parameters and the use of antiretroviral therapy with protease inhibitors (PIs).

**Methods:** cross-sectional and descriptive study, with retrospective data collection by evaluation of medical records of 75 patients infected with HIV and age between 2 and 16 years old, in regular outpatient follow-up and with collection of lipid profile, followed at the Pediatric Infectology Service of the UFPR Clinical Hospital Complex (CHC-UFPR) between January 2014 and July 2015.

**Results:** total cholesterol levels, LDL and triglycerides were significantly higher in patients receiving PI. A significantly higher number of patients from the PI group had higher levels of total cholesterol and triglycerides when compared with patients who didn't receive PI. It is noteworthy that viral suppression was observed in 76.47% of patients with PI and 46.34% of patients without this drug ( $p=0.008$ ).

**Conclusion:** there is a higher prevalence of dyslipidemia among patients taking HAART, especially PIs, increasing the risk for the development of cardiovascular disease in children with HIV / AIDS. These findings reinforce the need for early counseling of patients, research for new antiretroviral regimens less likely to cause metabolic abnormalities, caution regarding management and establishment of protocols for the recognition and treatment of adverse situations, with a comprehensive plan based on screening and interventions.

**Key words:** HIV infection, child, adolescent, dyslipidemia, antiretroviral therapy.

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UFPR. 2. Acadêmico de Medicina da UEM. 3. Médicos da Unidade de Infectologia do Complexo Hospitalar Clínico da UFPR. 4. Professora Titular do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da UFPR; Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR. Todos os autores possuem currículo na plataforma Lattes.

COR: Rua dos Funcionários, 1017, ap. 52, 80035-050 Curitiba-PR

Telefone: (41) 3360-7994 e-mail: criscruz@ufpr.br

## Introdução

Nos últimos 30 anos, a epidemia de AIDS já custou mais de 35 milhões de vidas no mundo e teve efeitos devastadores em famílias, comunidades e países. Os dados mais recentes da UNAIDS, cobrindo 160 países, mostrou que nos últimos dois anos o número de pessoas que vivem com HIV em terapia antirretroviral aumentou em cerca de um terço, chegando a 17 milhões de pessoas, dois milhões a mais do que em 2015. Em 2015, havia 2,1 milhões de novas infecções pelo HIV em todo o mundo, somando um total de 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV<sup>1</sup>. Desde o início da epidemia de AIDS no Brasil, até junho de 2015, foram registrados no país 798.366 casos de AIDS<sup>2</sup> e até o ano de 2012, ocorreram 17.539 casos em menores de cinco anos, e 4.435 em crianças entre 5 e 9 anos. Neste mesmo ano, 21.162 crianças de 0 a 12 anos de idade foram acompanhadas nos serviços especializados de AIDS em todo Brasil, incluindo crianças expostas e infectadas pelo HIV<sup>3</sup>.

A partir dos anos 1990, houve uma mobilização global e um aumento significativo dos recursos a fim de barrar a infecção e controlar os efeitos do HIV. Dentre as principais estratégias para controlar a doença, destaca-se o acesso à terapia antirretroviral (TARV), o qual foi entendido a mais de sete milhões de pessoas, transformando uma doença letal em uma condição crônica estável, passível de controle e possibilitando um futuro com maior qualidade de vida<sup>4</sup>.

Apesar do inegável sucesso terapêutico da TARV, cabe ressaltar que juntamente com a atual realidade surgiu um novo perfil do HIV: uma doença crônica que determina aos pacientes a necessidade do uso continuado de medicamentos. A esse fato associa-se o surgimento de complicações e efeitos colaterais, que incluem alterações hepáticas, renais, cardiovasculares, ósseas, no metabolismo da glicose e dos lipídeos<sup>5</sup>. A estas anormalidades metabólicas intitulam-se síndrome lipodistrófica do HIV, caracterizada por aumento nos níveis plasmáticos de lipoproteínas aterogênicas, resistência insulínica, diabetes e redistribuição da gordura corporal, em adultos e crianças<sup>5</sup>.

Especialmente em crianças e adolescentes, que farão uso continuado da terapia ao longo de toda a vida, tais anormalidades lipídicas associadas ao uso de drogas antirretrovirais são frequentes e podem levar ao aumento do risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como a doença aterosclerótica, que tem seu início na infância. Logo, deter os conhecimentos à cerca da epidemiologia e prevalência da dislipidemia dos pacientes pediátricos é de extrema importância, para que assim, seja possível sistematizar questões no âmbito da terapêutica antirretroviral, da prevenção e tratamento desta situação clínica, bem como planejar as ações locais e governamentais nos serviços de saúde relativos à AIDS.

Esse artigo tem por objetivo, portanto, analisar os níveis de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, bem como avaliar se existe associação entre esses parâmetros laboratoriais e o uso de terapia antirretroviral, especialmente com os medicamentos inibidores de protease.

## Método

Foi realizado um estudo transversal, analítico e descritivo, com coleta de dados retrospectiva, por meio da avaliação de informações disponíveis em prontuários médicos de pacientes infectados pelo HIV acompanhados

no Serviço de Infectologia Pediátrica do Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR) entre janeiro de 2014 e julho de 2015.

Para a composição do estudo foram selecionados crianças e adolescentes que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade: crianças e adolescentes de ambos os sexos, infectados pelo HIV; idade entre 2 e 16 anos; em acompanhamento regular no ambulatório de Infectologia Pediátrica, definido por pelo menos 3 consultas no período estudado; que apresentaram coleta de perfil lipídico nesse período. Prontuários com dados incompletos ou não encontrados foram excluídos. Realizou-se uma análise retrospectiva dos prontuários, a qual buscou os seguintes dados: dados demográficos, sexo, início do acompanhamento, tempo de acompanhamento, categoria de exposição ao HIV, lipidograma, pior classificação clínica e imunológica, classificação clínica e imunológica atual, terapia antirretroviral (TARV) atual e anteriores, carga viral e contagem de linfócitos T CD4 atual, uso de medicamentos para dislipidemia e encaminhamento para endocrinologista ou nutricionista devido a dislipidemia.

Para a análise do lipidograma, foram utilizados os valores de referência laboratoriais descritos na V Diretriz Brasileira de Dislipidemia<sup>6</sup> e os dados da classificação imunológica foram analisados de acordo com a classificação do Center for Disease Control and Prevention (CDC, 1994)<sup>7</sup>.

Os dados coletados foram submetidos à análise estatística no programa JMP 5.1. Os resultados foram expressos por meio de textos e tabelas. As análises comparativas foram realizadas por meio dos testes do Qui quadrado de Pearson e Exato de Fisher (variáveis qualitativas) e Testes T de Student (variáveis quantitativas). Em todas as análises considerou-se um nível de significância de 5%.

As informações coletadas tiveram a garantia do sigilo que assegura a privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Esta pesquisa contou com a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do CHC - UFPR.

## Resultados

Preencheram os critérios de inclusão e fizeram parte deste estudo 75 pacientes em acompanhamento no Serviço de Infectologia Pediátrica do Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR). A média de idade da população foi de  $10,42 \pm 4,15$  anos, e 53,33% eram do sexo masculino. Em relação à procedência, 50 (66,67%) pacientes habitavam em Curitiba (tabela 1).

As características clínicas e imunológicas dos pacientes de acordo com a Classificação do CDC e também de acordo com a avaliação dos mesmos parâmetros no momento da inclusão na pesquisa estão apresentadas na tabela 2.

Observa-se que no pior momento clínico (classificação do CDC), 53 (70,77%) crianças encontravam-se com classificação B e C (sinais e sintomas moderados ou graves); já na avaliação clínica atual 66 (88%) crianças encontravam-se com classificações N ou A, ou seja, com sinais ou sintomas clínicos leves ou ausentes. Quanto à classificação imunológica, no pior momento (classificação do CDC) 49 (65,33%) encontravam-se com imunossupressão moderada ou grave e no momento da avaliação desta pesquisa 56 (74,67%) das crianças apresentavam-se sem imunossupressão.

Uso de TARV no momento da inclusão na pesquisa foi observado em 67 pacientes (89,33%); entre estes, 34 casos

(50,74%) estavam em uso de inibidor de protease e 33 (49,26%) utilizavam esquemas sem IP.

Dentre os 75 pacientes do estudo, 44 (58,66%) fizeram uso de esquemas antirretrovirais anteriores. A média de número de esquemas anteriores foi de 1,79+0,82, variando de 1 a 4 esquemas. IP foi utilizado anteriormente por 31 (70,45%) desses pacientes.

No que se refere à carga viral, 45 pacientes (60%) apresentavam carga viral indetectável, enquanto 30 pacientes (40%) apresentaram carga viral detectável.

A comparação dos níveis séricos de colesterol, HDL, LDL e triglicérides entre os pacientes com uso ou sem uso de esquema antirretroviral contendo IP estão apresentados na tabela 3. Pode-se observar que os níveis de colesterol total, LDL e triglicérides são significativamente maiores nos pacientes em uso de IP.

A tabela 4 apresenta a comparação dos pacientes com e sem IP quanto aos dados do lipidograma de forma categorizada quanto a valores desejados, limítrofes, altos ou baixos, de acordo com as referências da literatura utilizadas.

Nota-se na análise categorizada que um número significativamente maior de pacientes do grupo em uso de IP apresentava níveis de colesterol total e triglicérides em relação aos pacientes sem IP.

Dos 75 pacientes avaliados, 74 (98,67%) nunca fizeram uso de medicação e/ou dieta para dislipidemia, 73 pacientes (97,33%) não foram encaminhados ao serviço de endocrinologia no último ano e nenhum paciente foi encaminhado e/ou acompanhado por um nutricionista.

Analisando o estado clínico atual dos pacientes com e sem uso de IP, verificou-se que um número semelhante nos dois grupos encontrava-se com sinais ou sintomas ausentes ou leves (88,24% e 87,80%, respectivamente,  $p=0,95$ ). Em relação à situação imunológica, 85,29% dos pacientes com IP encontravam-se sem imunossupressão, comparados a 65,85% dos pacientes sem IP ( $p=0,05$ ).

Supressão viral (carga viral abaixo do limite de detecção) foi observada em 76,47% dos pacientes com IP e 46,34% dos pacientes sem esse medicamento, diferença esta estatisticamente significativa ( $p=0,008$ ).

## Discussão

No período entre janeiro de 2014 e julho de 2015 encontravam-se em acompanhamento regular no ambulatório de Infectologia Pediátrica do CHC-UFPR e foram incluídos no presente estudo 75 pacientes.

Pode-se observar na análise da Classificação do CDC, que reflete o pior momento clínico e imunológico atingido por esses pacientes ao longo de sua doença, que 70,77% já apresentaram sinais e sintomas moderados ou graves e 65,33% imunossupressão moderada ou grave. A maioria estava em uso de TARV e metade destes com esquemas contendo IP. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes do MS de 2014, a TARV está indicada para todas as crianças infectadas pelo HIV com diagnóstico da infecção realizado com idade inferior a 12 meses e, para aquelas com diagnóstico acima dessa idade, que apresentem sinais e sintomas moderados ou graves, qualquer grau de imunossupressão ou carga viral  $\geq 100.000$  cópias/ml<sup>3</sup>.

Adicionalmente, este mesmo protocolo sugere como terapia de primeira linha a associação de dois Inibidores de Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa

Não análogo de Nucleosídeos (ITRNN) ou Análogo de Nucleotídeo, reservando a terapia com IP para crianças com histórico de exposição intraútero ou perinatal à ITRNN ou situações em que o uso dessa classe esteja impossibilitado, ou ainda nos casos em que a criança é gravemente sintomática ou em que a carga viral é muito elevada. Não foi objeto deste estudo a avaliação dos critérios de indicação e escolha da TARV, mas deve-se considerar que muitas crianças incluídas acompanhavam por um longo período, que os protocolos terapêuticos sofreram alterações ao longo dos anos e um número expressivo de pacientes foi submetido a trocas de esquemas antirretrovirais, evidenciando a exposição prolongada desses pacientes a essas classes de medicamentos<sup>3</sup>.

Nesta pesquisa, pudemos observar que, de forma generalizada, os níveis de colesterol total, LDL e triglicérides foram significativamente maiores nos pacientes que faziam uso de IP, resultados já esperados e que se mostram de acordo com a literatura. Um estudo de coorte observou durante cinco anos dados clínicos e laboratoriais de uma população de 221 pacientes infectados pelo HIV em um hospital terciário e teve como desfecho principal a incidência de hipertriglicidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e lipodistrofia, sendo que a maioria destes eventos ocorreram após o início da terapia com IP<sup>8</sup>. Os estudos de Taylor *et al.* relataram que a terapia com IP, na faixa etária entre 10 e 15 anos, está associada ao desenvolvimento da redistribuição de gordura e dislipidemia. Dos 94 pacientes avaliados, 9 pacientes (10%) desenvolveram redistribuição de gordura, bem como a dislipidemia, 49 pacientes (52%) desenvolveram dislipidemia sem mudanças físicas associadas<sup>9</sup>.

Ao analisarmos de forma categorizada os valores de colesterol total, HDL, LDL e triglicérides, observamos que a maioria dos pacientes do grupo em uso de IP apresentava níveis de colesterol total e triglicérides elevados (61,76% e 20,27%, respectivamente). Dados descritos por Friis-Møller *et al.*, demonstraram um aumento nos níveis de CT e TG, respectivamente, em 27% e 32% e com uso de IP<sup>10</sup>. Outro importante estudo concordante com estas informações foi o realizado por Brewinsk *et al.*, que reuniu um total de 477 pacientes (no qual 311 usam IP), e concluiu que o uso deste medicamento aumenta em aproximadamente três vezes a chance de desenvolver hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, quando comparado com um grupo de crianças que não usa o referido medicamento<sup>11</sup>.

A alteração do perfil lipídico associada ao uso de IP, não é completamente elucidada. Entretanto, algumas hipóteses relatam que a introdução destes fármacos interfere principalmente na via exógena do metabolismo lipídico por promoverem a inibição da atividade da lipase lipoproteica plasmática (LPL) e reduzirem a função da SREBP1 (*sterol-regulatory-element-binding-protein-1* - um importante mediador da diferenciação dos adipócitos)<sup>12</sup>. Os estudos de Carr *et al.* propuseram uma teoria baseada na homologia entre o sítio catalítico da protease do HIV (onde ocorre a ligação dos inibidores de protease) e proteínas envolvidas no metabolismo lipídico: CRBP-1 (*Cytoplasmic Retinoic Acid Binding Protein Type 1*) e LRP (*Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein*). Sendo assim, os inibidores de protease inibem a ação da CRBP-1 e se unem a LRP, determinando uma interrupção na metabolização de substâncias responsáveis pela diferenciação e apoptose dos adipócitos. Esses fenômenos conduziriam à hiperlipidemia por redução do armazenamento periférico e aumento da liberação de lipídios na corrente sanguínea<sup>13</sup>.

O conjunto de modificações encontradas nos pacientes pediátricos do CHC-UFPR deste estudo aumenta o risco de doenças cardiovasculares e estão associados à prevalência de doença coronariana na fase adulta<sup>14</sup>. Apesar deste dado não ter sido precisamente avaliado, principalmente pela ausência de escores de risco cardiovascular em pediatria, estudos de autópsias que demonstram o aumento da espessura da camada íntima e média em crianças infectadas pelo HIV, proporcionam o embasamento de tal correlação<sup>15,16</sup>. Além disso, no estudo de Obel *et al.*, que determinou a taxa de hospitalização por doença isquêmica do coração em 3953 pacientes adultos com HIV, no período de 1995 a 2004, os autores concluíram que os pacientes recebendo a terapia antirretroviral apresentaram um aumento no risco de doença isquêmica do coração, apesar de risco relativo ser estável por oito anos após o início do tratamento<sup>17</sup>.

Em relação ao manejo da dislipidemia nos pacientes pediátrico infectados pelo HIV e em uso de terapia antirretroviral, nosso estudo demonstrou que dos 75 pacientes avaliados, com uma média de idade de 10,42 anos, 74 nunca fizeram uso de medicação, o que está de acordo com o que preconizam as principais diretrizes atuais. A quantidade de estudos referentes ao tratamento medicamentoso da dislipidemia em crianças é bastante restrita, e recomenda-se evitar o uso do tratamento medicamentoso antes dos 10 anos de idade<sup>16</sup>.

Acima de 10 anos de idade, o uso de hipolipemiantes deve ser avaliado após um período de 6 a 12 meses de acompanhamento adequado, dieta e mudanças nos hábitos de vida. Os critérios para iniciar a medicação incluem níveis de LDL > 190 mg/dL, juntamente com história familiar de doença cardiovascular prematura ou presença de dois ou mais fatores de risco para doença cardiovascular. As indicações medicamentosas devem ser recomendadas e orientadas por endocrinologistas pediatras<sup>16</sup>. Quando são preenchidos os critérios para uso de hipolipemiantes, há preferência pelo uso de estatinas, devido à sua facilidade e eficiência. Os fibratos são indicados quando há níveis persistentemente elevados de triglicérides acima de 350mg/dL ou valores isolados acima de 700mg/dL. A combinação dos fibratos com as estatinas pode resultar em miopatia e rhabdomiólise, devendo ser evitada sempre que possível<sup>3</sup>.

Nosso estudo identificou ainda que 74, dos 75 pacientes, não receberam orientação de dieta para dislipidemia, 73 não foram encaminhados ao serviço de endocrinologia no último ano e nenhum paciente foi encaminhado e/ou acompanhado por um nutricionista. A literatura atual recomenda como primeira linha de tratamento a orientação dietética feita por nutricionistas, baseadas no 2010 *Dietary Guidelines for Americans* (2010 DGA), que incluem as dietas CHIL-1 e CHIL-2. A CHIL-1 preconiza que o total de gordura saturada a ser ingerida deve ser de 7-10% das calorias totais e o total de gordura insaturada deve ser 10% das calorias totais, totalizando um colesterol diário máximo de 300 mg/dia. É recomendada quando o colesterol total estiver acima de 150mg/dL e o LDL entre 100 e 130mg/dL. No entanto, se a dislipidemia não for adequadamente corrigida em 3-6 meses com tal dieta, deverá ser recomendada a dieta CHIL-2, indicada quando o colesterol total estiver acima de 150mg/dL e o LDL acima de 130mg/dL. Neste caso, além do que preconiza a CHIL-1, incentiva-se o uso de ésteres vegetais e psyllium, uma fibra solúvel que pode ser adicionada a dieta de baixa gordura e baixa caloria e que auxilia na absorção de água e colesterol no intestino. Associado a

dieta, também é recomendada a prática de atividade física moderada à vigorosa<sup>16</sup>.

Destacamos que, apesar das alterações lipídicas descritas, 76,47% dos pacientes em uso de IP em nosso estudo apresentavam supressão viral (carga viral abaixo do limite de detecção) em comparação com 46,34% dos pacientes sem esse medicamento, demonstrando uma tendência de que pacientes que não usam IP apresentam maiores chances de continuarem imunossuprimidos em relação àqueles que usam. Tal situação foi da mesma maneira relatada por Wattanutchariya *et al.*, que ao analisarem os valores de CD4+ em três momentos (semanas 0, 24 e 48), detectaram uma melhora significativa na resposta imunológica daqueles que usavam IP (mediana da contagem de CD4 em células/ml respectivamente: 276 (160-749); 426 (260-725); 572.5 (343-845.8)). Além desses valores que comprovam a eficiência do uso de IP, Wattanutchariya *et al.* mostraram também, que 73,2% das crianças em uso de TARV com IP obtiveram carga viral indetectável na semana 48<sup>18</sup>.

Reconhecemos que nosso estudo apresenta limitações a serem discutidas. Dentre elas, destacamos que é de nosso conhecimento o fato de quase todos os medicamentos antirretrovirais estarem associados à dislipidemia, embora a classe dos IP seja a mais relacionada a essa situação<sup>12,19</sup>. Entretanto, não foi possível analisar os efeitos de cada classe de medicamentos isoladamente, pois os pacientes deste estudo faziam uso de esquemas contendo, no mínimo, antirretrovirais de duas classes concomitantemente, dificultando a análise separada e minuciosa de cada uma delas.

Outra limitação refere-se à impossibilidade de avaliar se as alterações lipídicas (também presente em pacientes com infecção pelo HIV, mesmo sem o uso da TARV) são decorrentes da própria infecção viral, da introdução da medicação ou ainda se é resultado da interação entre diversos fatores, como a predisposição genética e fatores ambientais como dieta e exercício. Finalmente, apesar das alterações no perfil lipídico dos pacientes do CHC-UFPR estarem descritas como predisponentes para um maior risco cardiovascular, não foi possível fazer uma avaliação precisa deste dado em decorrência das restrições da própria literatura, como a ausência de escores de risco em pediatria e da inexistência de estudos com a duração de tempo adequado (50-60 anos) para a correta correlação dos precoces eventos referentes ao processo aterosclerótico. Atualmente, o PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*) é uma das poucas escalas que pode ser usada para estimar a probabilidade de lesões ateroscleróticas avançadas em indivíduos jovens, e ainda assim abrange apenas indivíduos com idades entre 15 a 34 anos<sup>20</sup>.

Apesar destas limitações, concluímos que os resultados indicam uma prevalência de dislipidemia significativa entre os pacientes em uso de TARV, principalmente IP, e possível risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (segunda causa mais frequente de morte entre os indivíduos soropositivos adultos) em uma proporção significativa de crianças com HIV / AIDS. Por esse motivo, nossos achados reforçam a necessidade precoce de aconselhamento dos pacientes quanto às modificações de estilo de vida, acompanhamento da literatura para novos esquemas anti-retrovirais menos propensos a causar anormalidades metabólicas, cautela quanto ao manejo, visando sempre o benefício do paciente e estabelecimento de protocolos para o reconhecimento e tratamento das situações adversas, com um plano abrangente que base na triagem e intervenções.

**Tabela 1. Dados sócio-demográficos das 75 crianças infectadas pelo HIV avaliados.**

Características	n	%
Idade* (anos)	10,42±4,15	-
Tempo de acompanhamento** (anos)	8,27 (0,21 a 15,2)	-
Sexo		
Masculino	40	53,33
Feminino	35	46,67
Procedência		
Curitiba	50	66,67
Região Metropolitana	14	18,67
Outras localidades	11	14,67

Fonte: Os autores (2016).

Nota: \*média + Desvio Padrão; \*\*mediana (máximo-mínimo).

**Tabela 2. Distribuição das crianças infectadas pelo HIV de acordo com a classificação clínico-imunológica do CDC e avaliação atual.**

	Grau	Classificação do CDC (n=75)		Avaliação atual (n=75)	
		n	%	n	%
Sinais e sintomas clínicos	sem ou leves	22	29,33	66	88,00
	moderados / graves	53	70,67	9	12,00
Alteração imunológica	ausente	26	34,67	56	74,67
	moderada / grave	49	65,33	19	25,33

Fonte: os autores (2016).

Nota: CDC - Centers for disease control and prevention.

**Tabela 3. Comparação dos níveis de colesterol total, HDL, LDL e triglicérides entre os pacientes com e sem uso de inibidor de protease.**

Variável	com IP (n=34)	sem IP (n=41)	p*
colesterol total	172,06 ± 34,66	144,36 ± 31,31	<0,001
HDL	45,52 ± 11,75	41,51 ± 14,83	0,092
LDL	101,12 ± 25,03	86,22 ± 24,01	0,005
triglicérides	139,44 ± 75,45	87,17 ± 31,27	<0,001

Fonte: os autores (2016).

Nota: IP: inibidor de protease; \*teste t de student.

**Tabela 4. Comparação dos valores categorizados de colesterol total, HDL, LDL e triglicérides entre os pacientes com e sem uso de inibidor de protease.**

	Grau	com IP (n=34)		sem IP (n=41)		p***
		n	%	n	%	
colesterol total*	desejável	8	25,53	20	50	0,002
	limítrofe	5	14,71	11	27,5	
	elevado	21	61,76	9	22,5	
HDL	desejável	16	21,33	11	14,67	0,08
	baixo	18	24,00	30	40,00	
LDL	desejável	14	18,67	27	36,00	0,10
	limítrofe	16	21,33	11	14,67	
	elevado	4	5,33	3	4,00	
triglicérides****	desejável	14	18,92	28	37,84	0,01
	limítrofe	5	6,76	6	8,11	
	elevado	15	20,27	6	8,11	

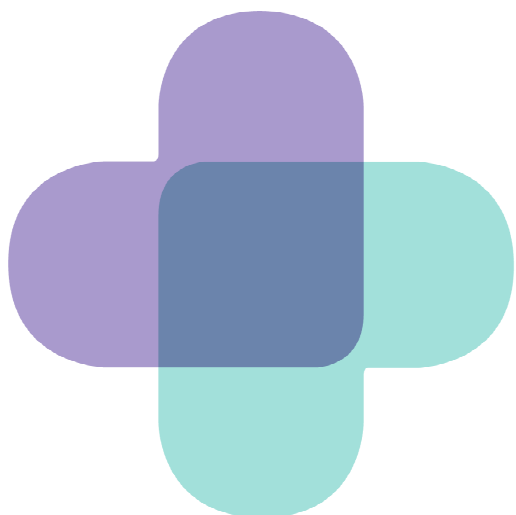
Fonte: os autores (2016).

Notas: \*sem o dado de um paciente do grupo sem IP; \*\*sem o dado de um paciente do grupo sem IP; \*\*\*teste chi quadrado de Pearson.



## Referências Bibliográficas

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report UNAIDS Report on the global AIDS epidemic, 2012. 2012. 108p.
2. BRASIL. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Bol Epidemiológico HIV/AIDS. 2015;1:1-100.
3. Ministério da Saúde/Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Ministério da Saúde/Brasil. 2015; <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/>.
4. Muenchhoff M, Prendergast AJ, Goulder PJR. Immunity to HIV in Early Life. *Front Immunol* [Internet]. 2014;5(August):391. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00391/abstract>.
5. Romanelli RMC, Pinto J a, Melo LJ, Vasconcelos M a, Pereira RDM. Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2008;82(4):260-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881008>.
6. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013;101(4):01-22. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2013004100001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013004100001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt).
7. Adults H—infected. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for. October. 2012.
8. Tsioudras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of Protease Inhibitors on Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Lipodystrophy A 5-Year Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2000;160(October 2016):2050-6.
9. Taylor P, Worrell C, SM S, Hazra R, Jankelevich S, LV W, et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics* [Internet]. 2004;114(2):e235-42 1p. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106627114&amp%5Cnlang=ja&site=ehost-live>.
10. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179-93.
11. Brewinski M, Megazzini K, Freimanis Hance L, Cruz MC, Pavia-Ruz N, Della Negra M, et al. Dyslipidemia in a cohort of HIV-infected latin american children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Trop Pediatr*. 2011;57(5):324-32.
12. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. III Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia em Indivíduos Infectados pelo HIV. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013;101(4):01-22. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v49n3/a16v49n3.pdf>.
13. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998;351(9119):1881-3.
14. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008;49 Suppl 2(2):S79-85. Available from: <http://mcgill.on.worldcat.org/atoztitles/link?sid=OVID:embase&id=pmid:18725816&id=doi:10.1097/QAI.0b013e318186519c&issn=1525-4135&isbn=&volume=49+Suppl+2&issue=2&spage=S79&pages=S79-85&date=2008&title=Journal+of+acquired+immune+deficiency+syndromes>.
15. McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *Aids* [Internet]. 2007;21(8):921-7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46684323%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328133f29c%5Cnhttp://sfx.umd.edu/hs?sid=EMBASE&issn=02699370&id=doi:10.1097%2FQAD.0b013e328133f29c&atitle=Increased+carotid+intima+media>.
16. Daniels, Tephén, Benuc Irwin, Christakis D a., Dennison B a. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Expert Panel Integr Guidel Cardiovasc Heal Risk Reduct Child Adolesc. 2012;216.
17. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al. Ischemic Heart Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals: A Population-Based Cohort Study. 2007;44:1625-31.
18. Wattanuchariya N, Sirisanthana V, Oberdorfer P. Effectiveness and safety of protease inhibitor-based regimens in HIV-infected Thai children failing first-line treatment. *HIV Med*. 2013;14(4):226-32.
19. Duro M, Sarmiento-Castro R, Almeida C, Medeiros R, Rebelo I. Lipid profile changes by high activity anti-retroviral therapy. *Clin Biochem* [Internet]. 2013;46(9):740-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.12.017>.
20. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1447-55.



Agendamento  
Médico

## **CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: IDENTIFICAÇÃO EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO**

### **CONGENITAL HEART DISEASES: IDENTIFICATION IN A PEDIATRIC HOSPITAL**

Jarbas Franceschi<sup>1</sup>, Patricia A. Souza<sup>2</sup>, Frederico M. Marques<sup>3</sup>, Fernanda O. Marks<sup>4</sup>, Marina Wigers<sup>4</sup>

Instituições vinculadas: Hospital Infantil Seara do Bem (HISB) e Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC)

#### **Resumo**

Essa pesquisa tem por objetivo identificar os atendimentos que envolvem as doenças cardiovasculares atendidas em um Hospital Infantil. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, as doenças cardiovasculares aparecem em primeiro lugar entre as causas de morte no Brasil. Não existe, no entanto, dados de incidência dessas no município de Lages. Como é fundamental traçar um perfil epidemiológico das populações para que sejam identificados os principais fatores de risco e assim elaboradas políticas de saúde pública eficientes, se faz necessário ter o conhecimento do perfil epidemiológico da cidade de Lages.

**Objetivo:** identificar as doenças cardiovasculares atendidas nesse hospital, construir o perfil do paciente cardiopata, relacionando com os fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares e fornecer dados epidemiológicos para a identificação dos fatores de risco e a elaboração de políticas públicas de prevenção das cardiopatias.

**Metodologia:** a partir da leitura dos prontuários dos pacientes serão obtidas informações relacionadas aos fatores de risco de doenças cardiovasculares.

**Resultados:** dos prontuários analisados, constatamos prevalência do sexo masculino (51,96%), sendo esses com idades que variam entre 0 (zero) meses e 15 (quinze) anos. Do total, 10,78% apresentam em seu prontuário algum tipo de cardiopatia, sendo que a mais prevalente é do tipo Comunicação Interatrial.

**Conclusões:** a partir da análise desses prontuários, notamos que as doenças cardiovasculares representam uma parcela significativa da população atendida nesse local.

**Palavras-chave:** cardiopatia congênita.

#### **Abstract**

This research aims to identify the attendances that involve the cardiovascular diseases attended in a Children's Hospital. According to the Brazilian Society of Cardiology, cardiovascular diseases appear first among the causes of death in Brazil. There is, however, no such incidence data in the municipality of Lages. As it is fundamental to draw an epidemiological profile of the populations in order to identify the main risk factors and thus elaborate efficient public health policies, it is necessary to have knowledge of the epidemiological profile of the city of Lages.

**Objective:** to identify the cardiovascular diseases treated in this hospital, to build the profile of the cardiopathic patient, to correlate with the risk factors for the development of cardiovascular diseases and to provide epidemiological data for the identification of risk factors and the elaboration of public policies for the prevention of cardiopathies.

**Methodology:** from the reading of the patients' charts, information related to risk factors for cardiovascular diseases will be obtained.

**Results:** from the medical charts analyzed, we found a prevalence of males (51.96%), with ages varying between 0 (zero) months and 15 (fifteen) years. Of the total, 10.78% present in their medical records some type of heart disease, and the most prevalent type is Interatrial Communication.

**Conclusions:** from the analysis of these charts, we noticed that cardiovascular diseases represent a significant portion of the population served at this location.

**Key words:** congenital heart.

1. Acadêmico de Medicina na Universidade do Planalto Catarinense - UNIPLAC - Lages-SC. 2. Professora da UNIPLAC e Farmacêutica - Secretária do Estado de Saúde. 3. Pediatra do Hospital Tereza Ramos, Professor Titular da UNIPLAC e Pediatra do Hospital Infantil Seara do Bem, Coordenador da Residência Médica (COREME) em Pediatria do Hospital Infantil Seara do Bem - Lages-SC. 4. Residentes em Pediatria do Hospital Infantil Seara do Bem - Lages-SC. Todos os autores possuem currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq.

## Introdução

No Brasil, prevalência de cardiopatias é 6/1000 crianças nascidas vivas e nos últimos 15 anos esses dados vêm aumentando para 9/1000 crianças. Cerca de 70% dos pacientes graves não chegarão aos 18 anos de idade. Essas doenças que afetam o sistema cardiovascular estão entre as principais causas de óbitos no mundo, chegando a 30%<sup>1,2</sup>.

A cardiopatia congênita é definida como uma anormalidade na estrutura ou na função cardiovascular que está presente ao nascer, mesmo quando é descoberta muito mais tarde. As malformações cardiovasculares congênitas geralmente resultam de uma alteração do desenvolvimento embrionário de uma estrutura ou da falta de progressão desta estrutura para além de um estágio embrionário ou fetal precoce. Os padrões anormais de fluxo criados por um defeito anatômico podem, por seu turno, influenciar significativamente o desenvolvimento estrutural e funcional do restante da circulação<sup>3</sup>.

A interação entre agentes ambientais e fatores genéticos está entre as principais causas dos defeitos cardíacos congênitos, correspondendo a 2% das anomalias cardíacas. Os defeitos cardíacos congênitos de origem genética por anomalias cromossômicas e doenças monogênicas constituem, frequentemente, síndromes malformativas quando associados a outros defeitos<sup>4,5</sup>.

Para auxiliar no diagnóstico podem ser realizados o eletrocardiograma (ECG) utilizado para registrar a atividade elétrica cardíaca e o ecocardiograma (ECO) baseado nos princípios do exame ultrassonográfico, permitindo a visualização das estruturas cardiovasculares. Ambos são exames complementares não invasivos e de fácil realização, por isso, são fundamentais para a avaliação cardiológica do paciente.

## Método

Foi realizado um estudo transversal, descritivo com abordagem quantitativa. Onde os dados foram coletados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME), em um Hospital Pediátrico da Serra Catarinense a partir dos pacientes (idades entre 0 a 16 anos) internados que realizaram ECG e/ou ECO, no ano de 2017.

Os dados foram coletados em um formulário elaborado pelos pesquisadores contendo informações referentes a variáveis epidemiológicas demográficas (sexo, idade e procedência) e clínico-hospitalares (motivo de internação, código internacional de doenças (CID), classificação de cardiopatia, local de internação e exames complementares).

Após a coleta, os dados foram organizados em planilhas no programa *Microsoft Excel* versão para *Office 2016* e posteriormente analisados por estatística descritiva, verificando as frequências absolutas e relativas representadas por meio de tabelas e gráficos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Planalto Catarinense (68714117.4.0000.5368).

## Resultados

A população do estudo foi composta por 102 em um universo de 2991 prontuários correspondentes aos internamentos. Sendo assim, 102 pacientes haviam exames de ECG e/ou ECO.

Observa-se uma discreta prevalência no sexo masculino, correspondendo a 53 pacientes (51,96%) e o sexo feminino corresponde a 49 pacientes (48,04%).

Sendo que 11 pacientes com cardiopatias (100%) eram do sexo masculino.

O referido Hospital era de média complexidade, sendo referência na região serrana, o número maior de pacientes atendidos é da região o qual está localizado.

Sendo nítida a prevalência do grupo correspondente aos pacientes menores que 01 ano de idade, 71 (69,6%).

Dos 11 casos encontrados, todos pertencem a faixa etária de menores que 01 ano de idade.

Os pacientes internados que realizaram ECG e/ou ECO eram da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 32 pacientes (31,37%) e alojamento, 70 pacientes (68,62%).

Dos pacientes que apresentam cardiopatias, 07 estavam internados no alojamento e 04 na UTI.

Dentre as alterações apresentadas no exame de ECG, estão:

- 9 pacientes com taquicardia sinusal
- 5 pacientes com distúrbio de condução do ramo direito
- 5 pacientes com sobrecarga ventricular
- 1 paciente com bloqueio divisional anterossuperior
- 1 paciente com bradicardia sinusal
- 1 paciente com defeito no septo atrioventricular total
- 1 paciente com persistência do padrão fetal

Dentre as alterações apresentadas no exame de ECO, estão:

- 16 pacientes com comunicação interatrial
- 3 pacientes com canal arterial patente
- 3 pacientes com insuficiência tricúspide
- 3 pacientes com drenagem anômala das veias pulmonares
- 2 pacientes com comunicação interventricular
- 2 pacientes com comunicação atrioventricular por valva única
- 1 paciente com hipertrofia concêntrica
- 1 paciente com prolapso do folheto mitral
- 1 paciente com hipertensão arterial pulmonar

## Discussão

Da população do estudo que foi composta por 102 em um universo de 2991 prontuários correspondentes aos internamentos em um Hospital Infantil no ano de 2017, a prevalência foi do sexo feminino (gráfico 1), correspondendo a 49 pacientes, sendo a maioria dos 102 pacientes procedente da cidade de Lages no estado de Santa Catarina, Brasil (tabela 1).

A predominância de internações em crianças e adolescentes do sexo masculino (51,96%) vai contra os estudos de Frota *et al.*<sup>6</sup> e Mourato<sup>7</sup> e de encontro com Huber *et al.*<sup>8</sup>.

Quanto a faixa etária, existe a prevalência de menores que 01 ano (tabela 2), sendo que os pacientes com cardiopatia se encontram nessa faixa etária em sua totalidade. Dados semelhantes foram relatados por outros autores<sup>9,10</sup>.

Esses pacientes estavam distribuídos pela sua internação em alojamento (68,62%) e UTI (31,37%).

Diferentes estudos de base epidemiológica sobre as cardiopatias congênitas constataram que a maioria é do tipo acianótica, sendo a de maior frequência a Comunica-

ção Interatrial (CIA), seguida por Canal Arterial Patente, Insuficiência Tricúspide e da Comunicação Interventricular (CIV). Dentre as cardiopatias cianóticas, a mais prevalente foi a Drenagem Anômala das Veias Pulmonares. Esse último tipo apresenta maior gravidade, por acarretar a redução da concentração de hemoglobina no sangue arterial<sup>11-13</sup>.

O ecocardiograma (ECO) pós-natal é empregado como ferramenta de diagnóstico em neonatos de elevado risco para defeitos cardíacos congênitos e para avaliar a função cardiovascular. Além de confirmar as hipóteses diagnósticas sugeridas pelo exame físico, pela radiografia de tórax, pelo eletrocardiograma (ECG) e por exames laboratoriais, o ecocardiograma permite a realização imediata de condutas diante de um neonato com cardiopatia, auxiliando nos procedimentos de urgência, em indicações cirúrgicas e no estudo hemodinâmico, alterando de maneira benéfica o prognóstico de diversas cardiopatias. A técnica é estabelecida como o método padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de cardiopatia congênita (CC). Entretanto, seu uso como método de triagem em populações de baixo risco é controverso, além de existirem poucas evidências<sup>14</sup>. Nesse estudo, notamos, para a seleção dos prontuários, nos baseamos nos pacientes que realizaram ECO e/ou ECG, com a análise dos dados coletados, notamos que 83,33% realizaram ECG, 49,01% realizaram ECO e 32,35% realizaram

ambos, sendo que dos que realizaram ECO, 18,82% apresentam alterações, no ECG, 58% apresentaram alterações e 9,09% apresentaram alterações em ambos. dos pacientes que possuíam CID relacionado a cardiopatia (10,78%), 75% apresentam alterações no ECO, 10% no ECG e 1,42% em ambos.

**Conclusão**

A caracterização epidemiológica dos prontuários dos pacientes analisados, revelou uma parcela significativa de pacientes que possuem cardiopatias (10,78%) e que sua totalidade era composta pelo sexo masculino e também menores que 01 ano de idade. Observou-se a importância dos exames complementares de ECO e ECG para a confirmação diagnóstica, exames esses de baixo custo, não invasivos e de fácil e rápida realização, nota-se também que o ECO possui maior acurácia na detecção de anormalidades cardíacas nesse caso, sendo que os pacientes com cardiopatia que realizaram um ou ambos exames, o ECO apresentou alteração em 75% dos casos, enquanto do ECG apenas em 10% dos casos.

Espera-se que os dados clínico-hospitalares e epidemiológicos colhidos no presente estudo contribuam para a reorientação de políticas públicas voltadas a promoção da saúde, visando um diagnóstico precoce e consequente aumento da qualidade de vida e sobrevida desses pacientes.

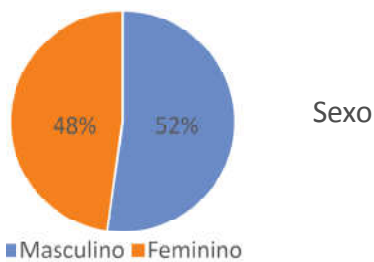


Gráfico 1. Representa o sexo dos pacientes de 0 a 16 anos que realizaram ECO e/ou ECG internados Hospital Infantil no ano de 2017.

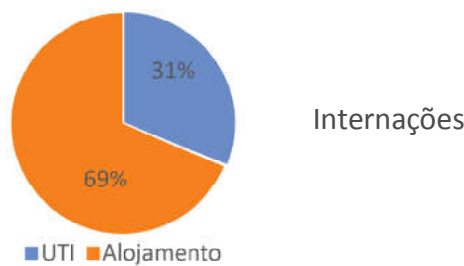


Gráfico 2. Representa a unidade de internação dos pacientes que realizaram ECO e/ou ECG internados em um Hospital Infantil no ano de 2017.



Gráfico 3. Resultado dos 102 pacientes que realizaram ECO e/ou ECG internados em um Hospital Infantil no ano de 2017 a partir do CID estabelecido pelo médico. Sendo que o objetivo da análise corresponde a 11 pacientes (10,78%).

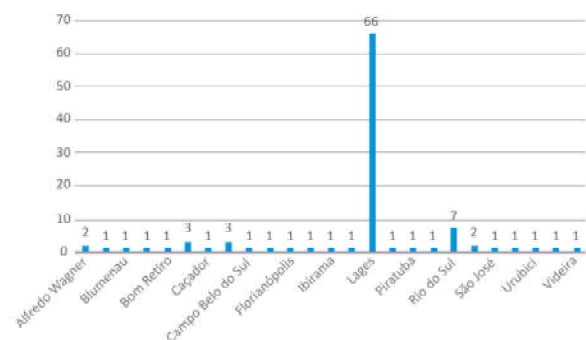


Tabela 1. Número absoluto dos pacientes que realizaram ECO e/ou ECG internados em um Hospital Infantil no ano de 2017, conforme a cidade de procedência.

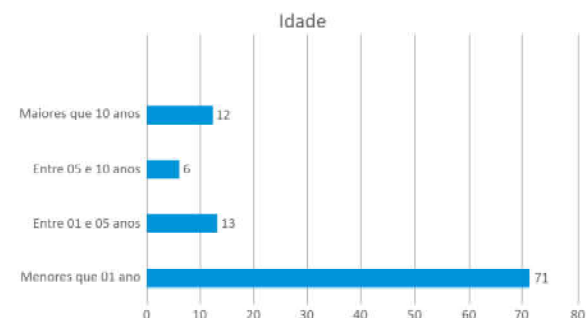


Tabela 2. Faixa etária dos pacientes que realizaram ECO e/ou ECG internados em um Hospital Infantil no ano de 2017.

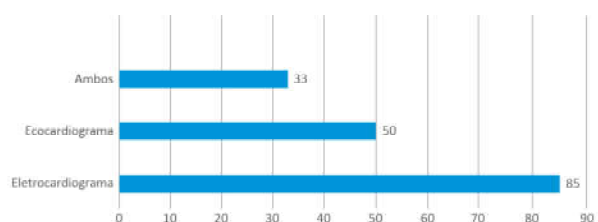


Tabela 3. Representa o número absoluto de pacientes que realizaram os exames complementares ECG e/ou ECO internados em um Hospital Infantil no ano de 2017.

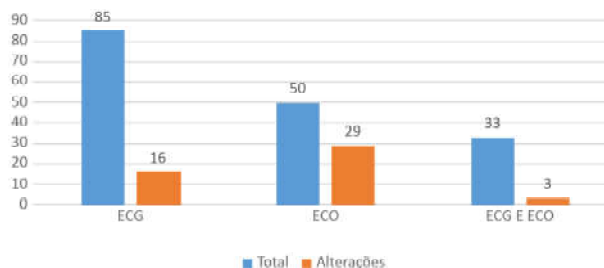


Tabela 4. Resultado dos 102 pacientes que realizaram ECO e/ou ECG internados em um Hospital Infantil no ano de 2017, representa quais tiveram algum tipo de alteração.

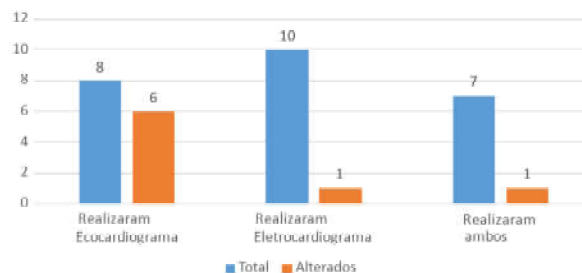


Tabela 5. Resultado dos 11 pacientes que possuem (CID) de cardiopatia internados em um Hospital Infantil no ano de 2017 relacionado com os exames de ECO e/ou ECG.

### Referências Bibliográficas

- Pereira JC, Barreto SM, Passos VMA. Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil: estudo de base populacional. Rev Panam Salud Publica. 2009; 25(6):491-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-498920090000600004>.
- Pinto Júnior Valdester Cavalcante et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. Rev Bras Cir Cardiovasc [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 May 15]; 30( 2 ): 219-224. <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20150018>.
- Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Tratado de medicina cardiovascular. São Paulo: Editora Roca; 2003. 2. Aragão JA, Mendonça MP, Silva MS, Moreira AN, Reis FP. O perfil epidemiológico dos pacientes com cardiopatias congênicas submetidos à cirurgia no Hospital do Coração. Rev Bras Cienc Saude. 2013;17(3):263-8.
- Brennan, P; Young, I. D. Congenital heart malformati ons: aeti ology and associati ons. Semin Neonatol., London, v. 6, p. 17-25, 2001.
- Cernach, M. C. S. P. Genética das cardiopatias congênicas. In: Croti, U. A. et al. Cardiologia e cirurgia cardiovascular pediátrica. 2 ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 47-56.
- Frota MA, Andrade IS, Santos ZMSA, Silva CAB, Fernandes AFC. Perfil sociodemográfico familiar e clínico de crianças com cardiopatia congênita atendidas em uma instituição hospitalar. Rev Bras Promoç Saúde, Fortaleza, 2014; 27(2): 239-246. DOI:10.5020/18061230.2014.p239.
- Mourato Felipe Alves, Villachan Lúcia Roberta R., Mattos Sandra da Silva. Prevalence and profile of congenital heart disease and pulmonary hypertension in Down syndrome in a pediatric cardiology service. Rev. paul. pediatr. 2014; 32( 2 ): 159-163. DOI: <http:// dx.doi.org/10.1590/0103-0582201432218913>.
- Huber Janaína, Peres Vivian Catarino, Santos Tiago Jeronimo dos, Beltrão Lauro da Fontoura, Baumont Angélica Cerveira de, Cañedo Andrés Delgado et al. Cardiopatias congênicas em um serviço de referência: evolução clínica e doenças associadas. Arq. Bras. Cardiol. 2010; 94(3): 333-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000300009>.
- Guitti JCS. Epidemiological Characteristics of Congenital Heart Diseases in Londrina, Paraná South Brazil. Arq Bras Cardiol. 2000; 74(5):400-4.
- Miyague NI, Cardoso SM, Meyer F, Ultramari FT, Araújo FH, Rozkowisk I, Toschi AP. Estudo epidemiológico de cardiopatias congênicas na infância e adolescência. Análise em 4.538 casos. Arq Bras Cardiol. 2003; 80(3):269-73.
- Aragão JA, Mendonça MP, Silva MS, Moreira AN, Reis FP. O perfil epidemiológico dos pacientes com cardiopatias congênicas submetidos à cirurgia no Hospital do Coração. Rev Bras Cienc Saude. 2013;17(3):263-8. <http://dx.doi.org/10.4034/RBCS.2013.17.03.08>.
- Bermudez Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda, Medeiros Sandra Lira, Bermudez Mariane Bagatin, Novadzki Iolanda Maria, Magdalena Neiva Isabel Rodrigues. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. Sao Paulo Med. J. 2015; 133(6): 521-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2015.00710108>.
- Brum Camila de Andrade, Stein Airton Tetelbom, Pellanda Lucia Campos. Infant Mortality in Novo Hamburgo: Associated Factors and Cardiovascular Causes. Arq. Bras. Cardiol. 2015; 104(4): 257-265. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140203>.
- Knowles, R et al. Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Tec. Assessment, Winchester, v.9, n.44, p.1-152, 2005.



**DANONE**  
Early Life Nutrition

## **DIAGNÓSTICO DE BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR EM RECÉM-NASCIDO DE MÃE COM ANTICORPO CARACTERÍSTICO DE LÚPUS**

### **ATRIOVENTRICULAR BLOCKING DIAGNOSIS IN NEWBORN WHICH MOTHER HAD ANTIBODY CHARACTERISTICS OF LUPUS**

Ana K. Luchtenberg<sup>1</sup>, Alana C. Basilio<sup>1</sup>, Bárbara L. Charneski<sup>1</sup>, Amanda Poltronieri<sup>1</sup>, Brenda Fernandes<sup>1</sup>, Ana Lúcia F. Sarquis<sup>2</sup>  
Instituição vinculada: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

#### **Resumo**

**Objetivo:** alertar quanto à suspeita de Lúpus materno diante de gestante assintomática com feto bradicárdico e ressaltar a importância do acompanhamento para avaliação de possíveis lesões secundárias no recém-nascido.

**Descrição:** mãe de 27 anos, segunda gestação com um parto normal prévio, pré-natal com sorologias negativas, idade gestacional cronológica de 38 semanas e 4 dias e ecográfica de 39 semanas e 1 dia. O feto apresentou bradicardia na ecografia de 27 semanas de gestação, encaminhado para acompanhamento em hospital terciário. No seguimento, a avaliação da cardiologia confirmou o diagnóstico de bloqueio atrioventricular total (BAVT) congênito, com indicação de implante de marcapasso cardíaco ao nascimento. Ao nascimento, o paciente apresentou choro forte, cianose central e frequência cardíaca menor que 100bpm, Apgar de 7/8 no 1º e 5º minutos de vida, sem necessidade de manobras de reanimação. Apresentou dados vitais estáveis ao nascimento, com saturação adequada, mas bradicardia. Realizada a cirurgia de implante de marcapasso epicárdico 3 horas após o nascimento, sem intercorrências e com recuperação da frequência cardíaca adequada com o marcapasso.

**Comentários:** a Síndrome do Lúpus Neonatal é uma condição rara, mas que implica em alterações sérias para o feto. É necessário, portanto, manter um alto nível de suspeição para os achados ecográficos de alteração de ritmo cardíaco afim de relacioná-los com a detecção de anticorpos característicos de Lúpus.

**Palavras-chave:** Lúpus neonatal; bloqueio atrioventricular congênito; anticorpo Anti-Ro/SSA; marcapasso.

#### **Abstract**

**Aim:** to alert as to the suspicion of maternal Lupus in the presence of an asymptomatic pregnant woman with a bradycardic fetus and to emphasize the importance of follow-up for the evaluation of possible secondary lesions in the newborn.

**Description:** mother 27 years old, second gestation with a previous natural birth, prenatal with negative serologies, gestational age of 38 weeks and 4 days and ultrasound of 39 weeks and 1 day. The fetus presented bradycardia on ultrasound at 27 weeks gestation, referred for follow-up at a tertiary hospital. At follow-up, the evaluation of cardiology confirmed the diagnosis of congenital total atrioventricular block (AVBT), with an indication for implantation of a cardiac pacemaker at birth. At birth, the patient presented strong crying, central cyanosis and heart rate lower than 100bpm, Apgar 7/8 in the 1st and 5th minutes of life, with no need to require resuscitation maneuvers. He presented stable vital data at birth, with adequate saturation, but bradycardia. The implantation of the epicardic pacemaker was performed three hours after birth, without complications and with adequate heart rate recovery with the pacemaker.

**Comments:** neonatal Lupus Syndrome is a rare condition, but it implies serious changes to the fetus. It is therefore necessary to maintain a high level of suspicion for the ultrasound findings in order to relate them to the detection of antibodies characteristic of Lupus.

**Key words:** neonatal Lupus; congenital atrioventricular block; Anti-Ro/SSA antibody; pacemaker.

1. Acadêmicas do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil. 2. Profª Adjunta de Neonatologia na UFPR, Chefe da UTI Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

SAA: Rua General Carneiro, 181 Alto da Glória 80050-540 Curitiba-PR

email: anasarquis@terra.com.br

## Introdução

As doenças reumáticas sistêmicas são, em sua maioria, doenças crônicas de caráter inflamatório e etiologia desconhecida, cuja base da fisiopatologia é uma desregulação do sistema imune<sup>1</sup>. O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é a doença reumática que mais compromete a gestação. Seu diagnóstico é estabelecido através de critérios clínicos e laboratoriais, dentre eles a presença de anticorpos como anti-SSA/Ro e anti-SSB/La<sup>1,2</sup>. Tais anticorpos atravessam a barreira placentária, estando associados a um maior risco de bloqueio cardíaco congênito e de síndrome de lúpus neonatal (SLN).

O Bloqueio Atrioventricular Total (BAVT) é uma manifestação rara do lúpus neonatal, presente em 1 a 2% dos filhos de mães anti-SSA/Ro positivas, com uma taxa de recorrência de 17 a 19% nas gestações subsequentes. A mortalidade no primeiro ano de vida é de cerca de 12 a 41% devido predominantemente a cardiomiopatia dilatada<sup>3,4</sup>. Ainda não se sabe ao certo a fisiopatologia dos sintomas, apenas que esses anticorpos têm um tropismo pelas células do miocárdio. As hipóteses giram em torno da inflamação e fibrose causada pela reação dos anticorpos, bem como das mudanças hemodinâmicas que em conjunto poderiam justificar os danos. De acordo com a literatura, a lesão ocorre entre 18 e 24 semanas de gestação e a associação com os anticorpos maternos positivos é alta: cerca de 90% dos Bloqueios Atrioventriculares (BAV) isolados são por doenças autoimunes maternas<sup>5</sup>.

A investigação materna durante o pré-natal é importante para o diagnóstico do BAVT. Alguns estudos apontam que o uso da Ecocardiografia com Doppler Tecidual é superior ao uso do Doppler fetal para a detecção dos primeiros sinais de BAV. A partir da detecção, o tratamento imediato com corticoides, especificamente dexametasona ou betametasona, pois atravessam a placenta na forma ativa, previnem a progressão da Bloqueio Atrioventricular (BAV) para BAVT e melhoram a sobrevida dos fetos que já tem BAVT. Quando há disponibilidade, a betametasona deve ser o medicamento de escolha devido ao risco cerebral fetal quando se usa dexametasona<sup>6</sup>. A gestante então deve ser encaminhada para o pré-natal de alto risco em um hospital terciário que esteja estruturado e pronto para orientar a mãe quanto ao seu tratamento e atender às necessidades do recém-nascido no pós-parto<sup>7</sup>. A ocorrência de Lúpus Neonatal não indica a progressão da doença em uma mãe assintomática<sup>4</sup>.

A principal apresentação clínica é a bradicardia devido ao BAVT, mas nos recém-nascidos de mães anti-SSA/Ro positivo deve ser feita pesquisa para todas as possíveis manifestações da síndrome ao nascimento. A implantação de marcapasso após o nascimento tem se demonstrado eficaz e com poucas complicações<sup>3,8</sup>. Entretanto, o uso do marcapasso está associado ao aumento da morbidade, devido principalmente à necessidade de novas intervenções no futuro para a troca do mesmo<sup>8</sup>. Esses recém-nascidos devem ser acompanhados até 6 a 9 meses de vida, tempo suficiente para as taxas de anticorpos diminuírem significativamente<sup>9</sup>.

## Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 29 dias de idade. No pré-natal, mãe com 27 anos, GI PI, VDRL e sorologias para herpes vírus e hepatite B não reagentes, suscetível a toxoplasmose, não realizou teste para hepatite C, pesquisa de Estreptococos do grupo B e urocultura negativos. Relata uso de Sulfato Ferroso. A idade gestacional crono-

lógica de 38 semanas e 4 dias e a ecográfica de 39 semanas e 4 dias. Com 27 semanas de gestação, o conceito apresentou no ultrassom bradicardia (60bpm) e a mãe foi encaminhada para acompanhamento em hospital terciário.

No seguimento, a avaliação da cardiologia confirmou a alteração de batimentos cardíacos fetais e o diagnóstico de BAVT congênito, com indicação de implante de marcapasso cardíaco ao nascimento. O ecocardiograma fetal era normal.

Ao nascimento, o paciente apresentou choro forte, cianose central e frequência cardíaca abaixo de 100bpm, com Apgar 7/8 no 1º e 5º minutos de vida, com 2770g e 47 cm, adequado para a idade gestacional. Não necessitou de manobras de reanimação. Apresentou os seguintes dados vitais: saturação de O<sub>2</sub> (Sat. O<sub>2</sub>) 98% e frequência cardíaca (FC) de 60 bpm no primeiro minuto, Sat. O<sub>2</sub> 84% e FC de 60 bpm no segundo minuto e no terceiro minuto manteve a mesma Sat. de O<sub>2</sub> de 84% e FC de 64 bpm.

A cirurgia de implante de marcapasso ocorreu no mesmo dia do nascimento, com 3 horas de vida, no mesmo hospital do diagnóstico, sendo realizado anteriormente cateterismo umbilical venoso com cateter nº 6 Fr, anestesia e outras medidas necessárias para hidratação e antibioticoprofilaxia. Foi realizado o implante de marcapasso definitivo de câmara dupla (medtronic®) epicárdico, sem intercorrências relatadas.

O exame físico pós-cirúrgico demonstrou um regular estado geral, paciente sedado e adaptado à ventilação mecânica, FC de 154 bpm, temperatura de 37°C, Sat. O<sub>2</sub> em 60%, mucosas úmidas e coradas. A ausculta cardíaca mostrou bulhas cardíacas rítmicas, estava com boa expansibilidade torácica.

Os dois eletrocardiogramas pré e pós cirúrgicos mostram o BAVT congênito e depois de ser feita a implantação do marcapasso cirúrgico (figuras 1 e 2).

## Discussão

O Lúpus Neonatal Congênito é uma condição autoimune adquirida passivamente pelo feto, por conta da passagem transplacentária de anticorpos maternos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, com diversas implicações fetais. A pesquisa do LES nas gestantes não faz parte da rotina do pré-natal, então, considerando que os anticorpos precedem a sintomatologia na mãe, é necessário que se mantenha uma alta suspeição diante de qualquer achado ecográfico que possa estar relacionado à Síndrome do Lúpus Neonatal.

No caso aqui descrito, a suspeita de Lúpus Neonatal só se deu pelo achado de bradicardia no feto (60 bpm) constatada na ecografia da 27ª semana de gestação. Diante de bradicardia fetal, um dos diagnósticos diferenciais deve ser o BAV, isso porque quando é diagnosticado no período pré-natal apresenta maior mortalidade do que os casos com diagnóstico após o nascimento, especialmente quando estiver associado a malformações congênicas complexas e a prematuridade, como em casos de hidropsia fetal e resposta ventricular muito lenta (< 50 bpm)<sup>10</sup>. Ademais, cerca de 90% dos BAV isolados são por doenças autoimunes maternas<sup>6</sup>.

A manifestação mais grave da SLN é o bloqueio cardíaco congênito (BCC), que se apresenta com bradicardia fetal entre 18 e 28 semanas de gestação. O bloqueio cardíaco incompleto detectado no útero ou ao nascimento pode progredir para bloqueio cardíaco congênito, que geralmente é irreversível<sup>11</sup>. Neste caso, o diagnóstico foi feito quando o bloqueio já era irreversível.



O gerenciamento de BAVT congênito inclui tratamentos com esteroides e imunoglobulina intravenosa (IVIG) nas primeiras semanas de gestação (antes da 16ª semana). Porém, os achados cardíacos geralmente ocorrem entre 18 a 24 semanas de gestação<sup>12</sup>. Sendo assim, a terapia com corticoides profiláticos não é rotineiramente recomendada, uma vez que a ocorrência de BCC está entre 1% a 2% em lactentes de mães com LES, bem como a possibilidade de problemas de desenvolvimento neurológico devido aos corticoides no feto<sup>13</sup>. Portanto, no paciente do presente estudo não foi realizado tratamento com corticoides.

O implante de marcapasso permanente neonatal de sucesso raramente é relatado em pacientes com BCC<sup>14</sup>. As indicações para a implantação em lactentes são taxa



Figura 1. ECG antes da cirurgia, indicando Bloqueio Atrioventricular. Estrelas brancas indicam ondas P que não precedem QRS.

ventricular de menor do que 55 bpm, taxa atrial de maior do que 140 bpm, complexos QRS largos, cardiopatia congênita, insuficiência cardíaca e QT prolongado. O paciente do presente estudo apresentou taxa ventricular de 60 bpm, porém com BAVT, então foi decidido pelo uso do marcapasso.

É muito raro o tratamento bem-sucedido de BCC com um marcapasso epicárdico permanente no período neonatal, como descreveu-se neste caso. As mães com LES ou com anticorpos positivos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La devem ser rastreadas e acompanhadas de perto durante a gravidez para se detectar o desenvolvimento de BAVT, uma vez que a prevenção do BCC pode ser possível se no início da gestação.

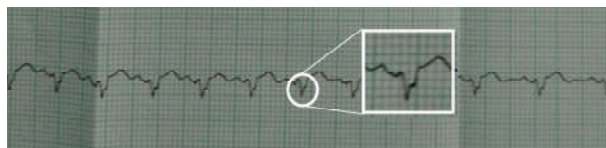


Figura 2. ECG depois da cirurgia. Círculo indicando espículas ventriculares, por conta do marcapasso.

## Referências Bibliográficas

- Diniz da Costa T, Centeno M, Pinto L, Marques A, Mendes-Graça L. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. Rev Científica da Ordem dos Médicos [Internet]. 2012;25(6):448-53. Available from: [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com).
- Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: A prospective study of infants born to mothers with anti-ro autoantibodies. J Pediatr. 2003;142(6):678-83.
- De Caluwé E, Van De Bruaene A, Willems R, Els T, Marc G, Filip R, et al. Long-Term Follow-Up of Children with Heart Block Born from Mothers with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Study from the Database Pediatric and Congenital Heart Disease in University Hospitals Leuven. Pacing Clin Electrophysiol [Internet]. 2016;39(9):935-43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pace.12909>.
- Mevorach D, Elchalal U, Rein AJ. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block. Curr Opin Rheumatol [Internet]. 2009;21(5):478-82. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP TLP:landingpage&an=00002281-200909000-00007>.
- Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. Scand J Immunol. 2010;72(3):189-97.
- Costedoat-Chalumeau N, Georjin-Lavialle S, Amoura Z, Piette J-C. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. Lupus [Internet]. 2005;14(9):660-4. Available from: <http://lup.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/0961203305lu2195oa>.
- Tanriverdi S, Ulger Z, Siyah Bilgin B, Kultursay N, Yalaz M, Atay Y, et al. Treatment of Congenital Complete Atrioventricular Heart Block With Permanent Epicardial Pacemaker in Neonatal Lupus Syndrome. Iran Red Crescent Med J [Internet]. 2015;17(9):4-5. Available from: [http://www.ircmj.com/?page=article&article\\_id=16200](http://www.ircmj.com/?page=article&article_id=16200).
- Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: A single institution's experience of 30 years. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2002;39(1):130-7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01697-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01697-7).
- Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, Gallini F, Luciano RMP, Alighieri G, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. Autoimmun Rev [Internet]. 2017;16(4):427-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.010>.
- Donofrio MT, Gullquist SD, Mehta ID, Moskowitz WB. Congenital complete heart block: fetal management protocol, review of the literature, and report of the smallest successful pacemaker implantation. J Perinatol [Internet]. 2004;24(2):112-7. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?db=pubmed&id=14762451&retmode=ref&cmd=prlinks>.
- Kurosaki K-I, Miyazaki A, Watanabe K, Echigo S. Long-term outcome of isolated congenital complete atrioventricular block pacing since neonatal period: experience at a single Japanese institution. Circ J [Internet]. 2008 Jan;72(1):81-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18159105>.
- Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. Obstet Gynecol [Internet]. 1999 Jun;93(6):952-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362161>.
- Kwak JG, Kim SJ, Song JY, Choi EY, Lee SY, Shim WS, et al. Permanent epicardial pacing in pediatric patients: 12-year experience at a single center. Ann Thorac Surg [Internet]. 2012;93(2):634-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2011.09.072>.
- Akin MA, Baykan A, Sezer S, Gunes T. Review of literature for the striking clinic picture seen in two infants of mothers with systemic lupus erythematosus. J Matern Neonatal Med [Internet]. 2011 Aug 13;24(8):1022-6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2010.545906>.



## **AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO METILFENIDATO EM UMA POPULAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TDAH**

### **EVALUATION OF METHYLPHENIDATE'S EFFICACY IN A POPULATION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ADHD**

LRR Carvalho<sup>1</sup>, NB Freitas<sup>2</sup>

Instituição vinculada: Universidade Estadual de Ponta Grossa

#### **Resumo**

**Objetivos:** análise da eficácia da intervenção medicamentosa com Metilfenidato em pacientes escolares portadores de Transtorno de Hiperatividade e déficit de atenção (TDAH).

**Métodos:** trata-se de um estudo analítico intervencionista do tipo ensaio clínico. Foram comparados os resultados obtidos no Mini Mental State Examination (MMSE) antes da intervenção medicamentosa e 30 e 90 dias após a mesma, bem como a comparação de resultados obtidos no MMSE por crianças portadoras e não portadoras de TDAH. O nível de significância adotado foi 5%.

**Resultados:** pacientes portadores de TDAH apresentaram melhora significativa nos resultados obtidos no MMSE, obtendo uma média de 20,9, 22,7 e 25,2, antes da intervenção medicamentosa, 30 e 90 dias após a mesma, respectivamente ( $p < 0,01$ ). Além disso, quando comparadas as médias no MMSE dos portadores e não portadores de TDAH, obteve-se, respectivamente, um resultado de 19,4 e 26,1.

**Conclusão:** a detecção e intervenção precoce em crianças com TDAH são fundamentais para melhoria do seu aprendizado desde o início da vida escolar.

**Palavras-chave:** TDAH; Metilfenidato; ensaio clínico.

#### **Abstract**

**Aim:** analysis of the efficacy of the Methylphenidate drug intervention in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) by comparing the results obtained in the Mini Mental State Examination (MMSE) before the drug intervention and 30 and 90 days after the intervention; comparison of the results obtained in MMSE by children with and without ADHD.

**Description:** this is an analytical, interventional, trial-clinical study. The results obtained in the Mini Mental State Examination (MMSE) were compared before and after 30 and 90 days after the intervention, as well as the comparison of results obtained in MMSE by children with and without ADHD. The level of significance was 5%.

**Comments:** patients with ADHD had a significant improvement in the results obtained in the MMSE, obtaining a mean of 20.9, 22.7 and 25.2, before the medication intervention, 30 and 90 days thereafter, respectively ( $p < 0.01$ ). In addition, when we compared the means in the MMSE of patients with and without ADHD, we obtained, respectively, a result of 19.4 and 26.1.

**Conclusion:** the detection and early intervention in children with ADHD are fundamental to improve their learning from the beginning of school life.

**Key words:** ADHD; Methylphenidate; clinical trial.

1. Mestre, Professora do Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa – PR.

2. Acadêmica do 4º ano, Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa – PR.

NBF: e-mail: nibarauce@outlook.com

## Introdução

Já se passaram alguns séculos desde as primeiras escolas brasileiras e o país continua com educação problemática e elitizada. Segundo análises obtidas a partir do resultado do Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM), de 15.640 escolas analisadas, a escola de nível socioeconômico baixo mais acima da lista ocupou a colocação 3.5164<sup>1</sup>. Inúmeros são os casos de pessoas que tentam frequentar a escola e ficam estagnados pela situação de não aprendizagem ou limitações que se encontram. Uma das principais causas já detectadas é o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), um transtorno mental<sup>2-4</sup> do neurodesenvolvimento<sup>5,6</sup>.

O TDAH caracteriza-se pela inatenção, hiperatividade, impulsividade ou uma combinação de todos os sintomas relatados, os quais comprometem as funções básicas diárias da criança, bem como sua alfabetização e vida social<sup>7</sup>. Considera-se uma avaliação abrangente para tal acomentimento quando reunidas informações, além das já citadas, a respeito de distúrbios de visão, audição e sono<sup>8</sup>.

Esse transtorno tem se mostrado significativo, visto que é o distúrbio do neurodesenvolvimento mais prevalente entre as crianças. Nos Estados Unidos, aproximadamente 5,4 milhões de crianças entre 6 e 17 anos (9% do total de crianças do país) receberam o diagnóstico de TDAH<sup>7,8</sup>. No Brasil, em um de 2015 feito pelo Instituto de Glia com 5.961 jovens entre 4 a 18 anos, 4,4% dos mesmos foram diagnosticados com hiperatividade e déficit de atenção. Mostrou-se intrigante o fato que, dentre as crianças portadoras de TDAH, 58,4% não tinham diagnóstico ainda, 13,3% tomavam medicação adequada, 6,1% haviam sido diagnosticadas erroneamente e 1,6% tomavam medicamento sem haver necessidade<sup>9</sup>.

Quando analisadas no desenvolvimento escolar, as crianças portadoras de TDAH podem, em 19 a 26% dos casos, demonstrar notas mais baixas, bem como transtornos específicos, como dislexia (comorbidade mais frequente)<sup>9</sup>, disgrafia e discalculia. Achados de oscilação de sinais neuronais a partir do eletroencefalograma, publicados em 2019, em estudo com crianças com TDAH entre 8-13 anos, mostram ainda alterações em redes neuronais das mesmas; com olho aberto, em repouso, e no controle de atenção e tarefas de cognição, apresentando atipias nas oscilações<sup>10</sup>.

Não apenas de forma isolada, mas o TDAH pode apresentar-se também associado a outras comorbidades; universitários portadores do espectro autista associado, apresentaram, em estudo publicado em 2019, maior nível de desengajamento acadêmico em relação ao pacientes portadores apenas do autismo. Achado esse o qual pode refletir na não finalização de trabalhos, por exemplo<sup>11</sup>.

Frequentemente também pode ser observado, além da desordem na aprendizagem primária e de leitura, dificuldade de coordenação, ansiedade e depressão. O TDAH constitui-se como uma desordem comportamental complexa, a qual leva a criança a diferentes graus de comprometimento social, emocional, escolar e familiar, expressando dificuldades globais do desenvolvimento infantil<sup>12</sup>.

Ao realizar esse estudo, observou-se também outro problema da atualidade: a relação abusiva dos alunos com a internet. Na China, visando obter informações sobre a relação entre a dependência da internet (DI) e impulsividade em adolescentes, pesquisadores identifi-

caram 2,4% de estudantes com DI e, entre eles, 12,5% apresentavam TDAH e 9,4%, outras comorbidades psiquiátricas<sup>13</sup>.

Diante dos fatos citados, vê-se a importância do diagnóstico correto e intervenção adequada. Trata-se de um transtorno crônico, cujo objetivo não é a cura, mas sim, viabilizar um comportamento funcional satisfatório da criança, amenizando os sintomas destas.

Dentro desse contexto, a abordagem recomendada é voltada a quatro itens principais: modificação do comportamento, ajustamento acadêmico, atendimento psicoterápico e terapia farmacológica. Deve ser muito bem esclarecido que as dificuldades de aprendizagem da criança podem estar relacionadas ao transtorno, tendo então a garantia de subsídios que a auxiliem no processo. Como opção de intervenção farmacológica recomendada, presente no Brasil, tem-se o Metilfenidato (Ritalina®), o qual aumenta a concentração das catecolaminas na fenda sináptica, diminuindo a impulsividade, aumentando a vigilância, melhorando a memória recente e a performance acadêmica<sup>14</sup>. O mesmo vem sendo utilizado como tratamento de eleição em portadores de TDAH, como confirma um estudo publicado em 2019, de análise retrospectiva com 82 crianças e adolescentes tratados de diferentes formas (Atomoxetina, metilfenidato de liberação imediata ou tardia), no qual os resultados apontaram para a escolha do Metilfenidato<sup>15</sup>. Em outro estudo publicado no mesmo ano, o Metilfenidato apresentou maior melhora no comportamento agressivo, queixas somáticas e problemas de conduta, quando comparado ao Tamoxifeno<sup>16</sup>.

O DSM-5 estabeleceu que a criança e ou adolescente, para ser diagnosticado, deve apresentar pelo menos 5 dos 9 sintomas possíveis dentre os critérios de desatenção, hiperatividade e impulsividade, sendo que os mesmos normalmente estão presentes antes dos 12 anos de idade<sup>7,14</sup>. Esses sintomas serão avaliados no decorrer do trabalho que será desenvolvido através da pesquisa-ação, na qual se buscará por meio de questionários, análises e observação o possível transtorno de TDAH e a evolução das crianças perante tratamento medicamentoso; bem como comparar-se-á o desempenho de crianças com e sem TDAH no *Mini Mental State Examination* antes de qualquer intervenção medicamentosa.

## Método

Trata-se de um estudo analítico intervencionista do tipo ensaio-clínico. Foram analisados 600 alunos de uma escola de ensino fundamental de um município da região dos Campos Gerais do Paraná em uma população de escolares com idades entre 6 e 12 anos, completos em 2017. Foram excluídos aqueles pacientes que já estiveram em tratamento para TDAH ou diagnóstico negativo para a patologia. Inicialmente o estudo contou com 15 casos, tendo o seu desfecho com 11, devido à desistência de 4 participantes. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, raça e grau de escolaridade.

Na primeira etapa do estudo os professores efetuaram uma triagem inicial daqueles alunos que apresentavam dificuldade de aprendizagem e/ou se mostravam inquietos e com dificuldade para prestar atenção. Frente aos selecionados, os pais e professores dos mesmos preencheram separadamente o questionário SNAP IV para cada um dos participantes. Ao final desta avaliação, os alunos foram divididos em: grupo A: pacientes com diagnóstico negativo para TDAH, com menos que seis sinto-

mas de desatenção e/ou de hiperatividade/impulsividade (grupo excluído da continuidade do estudo); grupo B: pacientes com diagnóstico confirmado de TDAH pelo questionário SNAP IV. Foram considerados quando ambos os questionários respondidos pelos pais como pelos professores corroboraram o diagnóstico de TDAH, segundo o protocolo clínico vigente, pois apresentavam seis ou mais sintomas de desatenção e/ou de hiperatividade/impulsividade. O grupo B foi então submetido a consulta médica especializada (neuropediatria) presencial com exame físico para confirmação diagnóstica e aplicação do *Mini Mental State Examination* (MMSE). Com o diagnóstico de TDAH clinicamente confirmado segundo normas vigentes da patologia, teve-se a intervenção farmacológica no grupo portador de TDAH e o mesmo foi submetido a mais dois MMSE distintos num período de 1 e 3 meses após a intervenção. Para o grupo dos portadores de TDAH, procedeu-se a intervenção farmacológica com metilfenidato (Ritalina®) através do mesmo o protocolo clínico recomendado para o tratamento do transtorno. A administração foi feita uma vez ao dia (apenas nos dias letivos, sendo um tratamento aceitável) pelos adultos responsáveis, com uma dose inicial de 10 mg por via oral, 30 minutos antes do início das aulas.

Verificou-se o impacto do metilfenidato (Ritalina®) na melhora do rendimento escolar dos pacientes portadores de TDAH através da aplicação do teste *mini mental*, antes de iniciar o tratamento, e no decorrer da intervenção farmacológica. As limitações encontradas no estudo: a princípio, a realização do MMSE deveria ter sido padronizada após o 1º e 3º mês de uso da medicação, porém, no decorrer do estudo, houve um período de falta do metilfenidato disponível no mercado, fazendo com que houvesse um atraso de duas semanas em média para realização da segunda consulta de 4 pacientes componentes da amostra. Os dados foram processados em microcomputador, no banco de dados Excel 2010. Para analisar a associação entre as variáveis categóricas, utilizaram-se os testes Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher. Para comparar as variáveis contínuas foi utilizado o teste de Mann-Whitney e teste t de Student para amostras repetidas. As avaliações de normalidade das variáveis foram verificadas utilizando-se histogramas e o teste Shapiro-Wilk. A análise estatística foi obtida com auxílio do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 15.0. A significância estatística foi estabelecida com valor de  $p < 0,05$ .

O projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

## Resultado

Foram submetidos a análise pelo SNAP IV (respondido por pais e professores isoladamente) 40 alunos, dentre uma amostra inicial de 600 participantes. Destes 40, 22 participantes foram incluídos no grupo com diagnóstico positivo para TDAH, representando um total de 3,66% da população inicial abordada.

Dentro da amostra de 22 pacientes com diagnóstico confirmado pelo SNAP IV, conseguiu-se fazer a intervenção medicamentosa, bem como aplicar o estudo proposto em 15 pacientes.

Frente a isso, foram comparados os alunos com TDAH confirmado ( $n=15$ ) com alunos sem TDAH ( $n=27$ ), segundo variáveis sociodemográficas e escores médios do *Mini-Mental State Examination* (MMSE) coletadas antes do início

do tratamento. As variáveis sociodemográficas analisadas foram: idade, sexo, cor da pele e série em que estava matriculado; as quais nenhum mostrou resultado significativo quando comparadas ( $p > 0,05$ ). Já quando comparados os escores médios (média, desvio padrão e mediana) do MMSE entre os dois grupos citados, obtivemos uma média de 19,4, desvio padrão de 5,2 e mediana de 20,0 para o grupo com TDAH, comparando-se a 26,1; 3,1 e 26,0, respectivamente, com o grupo sem TDAH, mostrando-se um resultado significativo para o estudo proposto ( $p < 0,001$ ) - de acordo com a tabela 1.

Comparou-se também os escores médios do MMSE dos alunos diagnosticados com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), antes do tratamento (T1),  $n=15$ , e com 30 (T2) e 90 (T3) dias após o início do tratamento,  $n=11$ . Obtivemos então que os valores encontrados foram melhores, quanto maior do tempo de tratamento, ou seja,  $T3 > T2 > T1$ , de acordo com a tabela 2, sendo os resultados analisados significativos ( $p < 0,01$ ).

## Discussão

Analisando os resultados obtidos nesse estudo, vê-se, quando comparando resultados obtidos no MMSE, que pacientes portadores de TDAH apresentam resultados inferiores aos não portadores, com uma diferença de mais de seis pontos ( $p < 0,01$ ). Isso leva-nos a concluir que o TDAH pode ter influência direta na capacidade de aprendizagem dos pacientes. Esse dado conflui com estudos já relatados em que os sintomas da patologia, quando presentes, podem refletir em dificuldades de aprendizagem em 19 a 26% dos casos, podendo a criança apresentar, por exemplo, disgrafia, dislexia e discalculia<sup>14</sup>, refletindo a importância do diagnóstico precoce. A não intervenção em tempo apropriado deteriora a qualidade de vida da criança e posteriormente na vida adulta, a qual, com o passar do tempo, desenvolve mais chance de desenvolver comorbidades associadas ao transtorno<sup>17</sup>.

Estudo randomizado, placebo controlado, publicado no ano de 2017, com menos de 4 meses de duração, envolvendo crianças com TDAH, mostrou um benefício significativo relacionado à intervenção com medicações estimulantes nesses pacientes (derivados do metilfenidato ou anfetamina). Os resultados estão relacionados a uma redução na hiperatividade e déficit de atenção<sup>7</sup>.

Em um ensaio clínico britânico, envolvendo 43 meninos portadores de TDAH, submetidos ao uso de metilfenidato por 12 semanas, 69,76% dos mesmos foram responsivos ao tratamento, tendo sido analisados por meio de 13 variáveis, englobando fatores sociodemográficos, clínicos e neuropsicológicos. 18 Corroborando com estudos já realizados então, nosso estudo, mesmo que com uma pequena amostra, mostrou avanços significativos nos resultados do MMSE, quando comparados os resultados obtidos pelos pacientes antes da intervenção medicamentosa, 30 e 90 dias após a mesma ( $p < 0,01$ ).

Existem ainda poucos trabalhos que utilizem o MMSE em crianças e não foi encontrado nenhum estudo relacionado ao assunto, aqui abordado, na região dos Campos Gerais do Paraná. Visto que o instrumento utilizado (MMSE) avalia orientação, memória imediata e remota, atenção, cálculo, linguagem e praxia visual-construtiva<sup>7</sup>, viu-se como uma forma de analisar os resultados obtidos frente a medicação. Dessa forma, esse estudo foi uma pesquisa inovadora na região.

Como mostra a tabela 2, a média dos pacientes aumentou de 19,4 (sem a medicação) para 25,2 (90 dias após

o uso da mesma), se mostrando um avanço significativo em um curto período de tempo. Fato esse que se legitima com a importância da intervenção farmacológica em crianças com TDAH e entra em concordância com estudo publicado no ano de 2014, comparando a efetividade de três tipos de abordagem para com as crianças portadoras de TDAH: treinamento materno; instrução verbal para as crianças e farmacoterapia, sendo última apresentada como mais eficaz na diminuição da desatenção<sup>19</sup>. Encontra ainda embasamento em estudo publicado no *Journal of developmental and behavioral pediatrics*, em 2015, com crianças portadoras de TDAH, entre 7 e 11 anos (n=93), as quais foram submetidas inicialmente a um teste de matemática e 2 testes neuropsicológicos, então feita a intervenção medicamentosa com metilfenidato por 4 semanas e aplicados os mesmos testes. Como resultado as crianças conseguiram resolver 23 problemas de matemática a mais que o teste base, devido à melhoria da produtividade, ao tempo de resolução, à melhora na atenção seletiva, entre outros parâmetros neurocognitivos<sup>20</sup>.

### Conclusão

A detecção e intervenção precoce em crianças com TDAH são fundamentais para melhoria do seu aprendizado desde o início da vida escolar. Dessa forma, uma abordagem adequada para com o paciente não repercuti-

rá de forma negativa em sua vida escolar. O uso indiscriminado da Ritalina denuncia um problema de ordem social e cultural. Qualquer comportamento da criança, e até mesmo dos adultos, que não esteja em conformidade com o que se espera dela, é visto como patológico, sendo tratado facilmente com psicofármacos. Daí a importância de uma análise séria a respeito. A escola, nesse sentido, tornou-se uma grande aliada na ajuda do diagnóstico. A detecção e intervenção precoce em crianças com TDAH são fundamentais para melhoria do seu aprendizado desde o início da vida escolar.

Mesmo com uma pequena amostra de pacientes, pudemos observar o grande avanço que essas crianças apresentaram. O uso da medicação alterou os estados de atenção e concentração, melhorando a performance dessas funções e criando novos padrões de normalidade da função cognitiva. Mostra-se importante, dessa forma, a realização de um novo ensaio clínico, embasado nesse estudo, que apresente uma maior amostra de grupo estudado, por um tempo mais prolongado, visando resultados ainda mais significativos dos aqui encontrados.

### Agradecimentos

Agradecimento a Escola Municipal Dr. Vicente Machado pelo auxílio na realização do presente estudo.

**Tabela 1. Comparações dos alunos diagnosticados com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) com os alunos sem TDAH, segundo variáveis sociodemográficas e escores médios do Mini-Mental State Examination (MMSE).**

Variáveis	Com TDAH# n=15 n (%)	Sem TDAH n=27 n (%)	p
Idade em anos			
6 a 7	5 (33,3)	11 (40,7)	0,64**
8 a 11	10 (66,7)	16 (59,3)	
Sexo			
Masculino	9 (60,0)	16 (59,3)	0,96**
Feminino	6 (40,0)	11 (40,7)	
Cor da pele			
Parda	4 (26,7)	4 (14,8)	0,42**
Branca	11 (73,3)	23 (85,2)	
Série em que está matriculado			
Primeira e segunda	5 (33,3)	12 (44,4)	0,48*
Terceira, quarta ou quinta	10 (66,7)	15 (55,6)	
	<b>média (dp)</b>	<b>média (dp)</b>	
	<b>mediana</b>	<b>mediana</b>	
Mini-Mental State Examination (MMSE)	19,4 (5,2) 20,0	26,1 (3,1) 26,0	<0,001***

Fonte: os autores (2019)

#Informações coletadas antes do início do tratamento

\*Teste Qui-quadrado de Pearson \*\*Teste Exato de Fisher \*\*\* Teste Mann-Whitney Dp=desvio-padrão

**Tabela 2. Comparações dos escores médios do Mini-Mental State Examination (MMSE) dos alunos diagnosticados com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), antes do tratamento (T1) e com 30 (T2) e 90 (T3) dias após o início do tratamento.**

T1 n=15	T2 n=11	T3 n=11	p	T1 n=11	T3 n=11	p
Média (dp)	Média (dp)	Média (dp)		Média (dp)	Média (dp)	
19,4 (5,2)	22,1 (5,5)	22,9 (3,6)	0,03	25,2 (4,3)	25,2 (4,3)	<0,01

Fonte: os autores (2019)

Utilizado teste t de Student para medidas repetidas

Dp=desvio-padrão

## Referências Bibliográficas

1. Tonchis, L. Enem revela que a educação no Brasil é elitizada. *Jornal GGN* [periódicos na internet]. 2015 Ago [acesso em 9 abr 2019]. Disponível em: <https://jornalgggn.com.br/educacao/enem-revela-que-a-educacao-no-brasil-e-elitizada/>.
2. Coelho L, Chaves E, Vasconcelos S, Fonteles M, Sousa F, Viana G. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade na Criança: aspectos neurobiológicos, diagnóstico e conduta terapêutica. *Acta Med Port.* 2010; 23:689-696 !CS1 manut: Nomes múltiplos: lista de autores (link).
3. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry.* 2010; 10:67.
4. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders.* 2010; 2(4): 241-255.
5. Sroubek A, Kelly M, Li X. Inattentiveness in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience Bulletin.* 2013 !CS1 manut: Nomes múltiplos: lista de autores (link); 29(1): 103-110.
6. Clauss-Ehlers, CS. *Encyclopedia of Cross-Cultural School Psychology.* New York: Ed Springer. 2010. p. 133.
7. Felsman HM, Reiff MI. *Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.* New England Journal of Medicine. 2017 Feb; 370:838-846.
8. Felt BT. *Mental Disorders and Learning Disabilities in Children and Adolescents: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* FP Essent. 2018; 475:11-17.
9. Lenharo, M. No Brasil 4,4% tem deficit de atenção. *O Estado de S. Paulo.* 2011 Maio 12.
10. Shih HH, Shang CY, Gau SS. Comparative Efficacy of Methylphenidate and Atomoxetine on Emotional and Behavioral Problems in Youths with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019 Feb; 29(1):9-19.
11. Sturm A, Kasari C. Academic and psychosocial characteristics of incoming college freshmen with autism spectrum disorder: The role of comorbidity and gender [published online]. *Autism Res.* 2019 Apr 10 [acesso em 11 abr 2019]; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/aur.2099>.
12. Forteski, R, Pufal, F., Costa, M., Michalak, R., Nussner, T. O diagnóstico de TDAH: implicações na aprendizagem escolar da criança. *Porto Alegre: Cadernos de Aplicação.* 2012 Jul/Dez; 25(2).
13. Schmiddek HCMV, Gomes JC, Santos PL, Carvalho AMP, Pedrão LJ, Corradi-Webster CM. Dependência de internet e transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH): revisão integrativa. *J. bras. Psiquiatr.* 2018; 67(2): 126-134.
14. Rotta NT, Ohlweiler L, Riesgo RS. Transtorno da aprendizagem: abordagem Neurobiológica e Multidisciplinar. Ed. Artmed, 2006; p307.
15. López-López A, Poch-Olivé ML, López-Pisón J, Cardo-Jalón E. Tratamento del transtorno por Déficit de Atención com Hiperactividad em la práctica clínica habitual. *Estudo retrospectivo. Medicina (B Aires).* 2019; 79 Suppl 1:68-71.
16. Shih HH, Shang CY, Gau SS. Comparative Efficacy of Methylphenidate and Atomoxetine on Emotional and Behavioral Problems in Youths with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019 Feb; 29(1):9-19.
17. Guerrero RM, Moscoso AL, Moreno BA. Importance of early detection and clinical nurse monitoring in children affected with attention deficit and hiperactivity disorder. *Rev Rol Enferm.* 2017; 40(9):586-590.
18. Johnston BA, Coghill D, Matthews K, Steele JD. *J Psychopharmacol.* 2015; 29(1):24-30.
19. Meftagh SD, Najimi A, Mohammadi N, Ghanizadeh A, Rahimi C, Amini MM. The most effective intervention for attention deficit-hyperactivity disorder: using continuous performance test. *Psychiatr Danub.* 2014; 26(2):165-71.
20. Froehlich, TE, Antonini TN, Brinkman WB, Langberg JM, Simon JO, Adams R, et al, Mediators of methylphenidate effects on math performance in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2014; 35(2): 100-7.



# Nestlé

# Faz Bem

# SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA ASSOCIADA À INFECÇÃO POR BORDETELLA PERTUSSIS: RELATO DE CASO

## HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH BORDETELLA PERTUSSIS INFECCION: A CASE REPORT

Eduardo L. Cat<sup>1</sup>, Cassio Borges<sup>1</sup>, Débora B. Schultz<sup>1</sup>, Eduardo M. Soares<sup>1</sup>, Eliza M. Jubainski<sup>1</sup>, Felipe O. Gilli<sup>1</sup>, Rubens Cat<sup>2</sup>  
Instituição vinculada: Universidade Federal do Paraná.

### Resumo

**Objetivo:** a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) é caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda, sendo uma das principais causas de disfunção renal aguda em crianças, geralmente em decorrência de infecção por *Escherichia coli*. Nesse relato é abordada uma apresentação atípica, cuja etiologia foi por *Bordetella pertussis*.

**Descrição:** lactente de 2 meses foi admitido por crupe agudo viral, progredindo com insuficiência respiratória. A cultura de nasofaringe revelou-se positiva para *Bordetella pertussis*, confirmando o diagnóstico de coqueluche. Evoluiu com oligúria, edema generalizado, trombocitopenia e anemia hemolítica, caracterizando SHU. O paciente apresentou boa resposta ao tratamento, recebendo alta sem sequelas ou alterações renais.

**Comentários:** pacientes pediátricos com infecção pulmonar causada por *Bordetella pertussis*, que em sua evolução manifestem evidências de disfunção renal, anemia e/ou trombocitopenia, podem estar desenvolvendo SHU, e seu diagnóstico precoce junto ao tratamento adequado são capazes de reduzir tanto a morbidade quanto a chance de sequelas renais. Sendo assim, a SHU deve ser considerada não somente nos casos de disenteria por *Escherichia coli*, mas também em crianças com infecções pulmonares, entre elas a por *Bordetella pertussis*.

**Palavras-chave:** Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica; *Bordetella pertussis*.

### Abstract

**Aim:** Hemolytic uremic syndrome (SHU) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury, being one of the main causes of acute kidney dysfunction in children, usually due to *Escherichia coli* infection. In this report an atypical presentation is approached, whose etiology was by *Bordetella pertussis*.

**Description:** a 2-month-old infant was admitted for acute viral croup, progressing with respiratory failure. Its nasopharyngeal culture proved to be positive for *Bordetella pertussis*, confirming the diagnosis of pertussis. It evolved with oliguria, generalized edema, thrombocytopenia and hemolytic anemia, characterizing SHU. The patient had a good response to treatment, receiving discharge without sequelae or kidney injuries.

**Comments:** pediatric patients with pulmonary infection caused by *Bordetella pertussis* who in their evolution show evidence of kidney dysfunction, anemia and/or thrombocytopenia may be developing SHU, and their early diagnosis with appropriate treatment are able to reduce both morbidity and chance of kidney sequelae. Therefore, SHU should be considered not only in cases of *Escherichia coli* dysentery, but also in children with pulmonary infections, including *Bordetella pertussis*.

**Key words:** atypical hemolytic uremic syndrome; *Bordetella pertussis*.

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR).

2. Professor Adjunto da Universidade Federal do Paraná (MD, PhD). Chefe do Serviço de Emergências em Pediatria, Membro da Equipe Médica da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR).

ELC: Telefone: (41) 98866-4230

e-mail: eduardo.cat460@gmail.com

## Introdução

A Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU) é uma condição grave, causada pela hemólise não-imunomediada (Coombs negativo)<sup>1,3</sup> associada a lesão renal, sendo diagnosticada clinicamente pela tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda<sup>2</sup>. A maioria dos casos é causada secundariamente a infecção por *Escherichia coli* O157:H7 e outras cepas produtoras de toxina shiga<sup>2,3</sup>. Casos de SHU atípica correspondem a 10%, sendo causados por bactérias que não produzem toxina shiga ou que não sejam estreptococos<sup>2</sup>.

A SHU ocorre mais frequentemente em crianças menores de 5 anos, com incidência anual de 6,1 casos por 100.000 crianças menores de 5 anos, em comparação com incidência geral de 1 a 2 casos por 100.000<sup>2</sup>.

A infecção por *B. pertussis* pode resultar em incomum, mas potencialmente fatal SHU, particularmente em pacientes com suscetibilidade genética<sup>4</sup>. A doença geralmente ocorre quando o recém-nascido é exposto a um adulto não vacinado ou irmão apresentando sintomas de coqueluche<sup>2</sup>. Dessa forma, a monitorização da função renal e de sinais de hemólise é necessária em casos de coqueluche grave em recém-nascidos<sup>5</sup>.

O principal diagnóstico diferencial da SHU atípica em crianças é a SHU-*Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC)<sup>2</sup>.

A terapia de suporte deve ser iniciada imediatamente ao se identificar as alterações da SHU, contribuindo para a diminuição da mortalidade. Para tanto, em pacientes com SHU secundária a infecção por *Bordetella pertussis*, a plasmaferese ou a infusão de plasma está indicada durante a fase aguda na maioria dos casos<sup>6</sup>. Porém, atualmente o tratamento de primeira linha para SHU atípica é o bloqueador do complemento - eculizumab. E alguns autores acreditam que quanto mais cedo for iniciado, melhor o resultado renal<sup>2</sup>. Além disso, o eculizumab tem a capacidade de aliviar complicações neurológicas, cardíacas e periféricas isquêmicas<sup>7</sup>. A tolerabilidade do eculizumab é geralmente boa e o principal risco de bloqueio do complemento é a meningite meningocócica, descrita em dois dos 100 pacientes incluídos em estudos prospectivos<sup>8-10</sup>. A profilaxia meningocócica específica é, portanto, obrigatória em pacientes que recebem eculizumab<sup>7</sup>.

## Relato de caso

Lactente de 2 meses com história de tosse rouca há 4 dias. Ao exame físico apresentava taquipneia (70 irpm) e estridor laríngeo. Com o diagnóstico de crupe agudo viral, o paciente foi tratado com oxigênio, corticoide e adrenalina. No 3º dia foi encaminhado para a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica com edema bupalpebral, piora da insuficiência respiratória e aumento da necessidade de oxigênio, sendo submetido à ventilação mecânica. O hemograma revelou leucocitose (68.000/mm<sup>3</sup>), com

predomínio de linfócitos. No 8º dia, o resultado da cultura de nasofaringe revelou-se positivo para *B. pertussis*, confirmando o diagnóstico de coqueluche. No 15º dia, evoluiu com oligúria, edema generalizado, com exames laboratoriais indicando trombocitopenia (85.000/mm<sup>3</sup>), anemia hemolítica (hemoglobina de 7,4g/dL, volume globular de 21,1% e reticulócitos de 2,51%), hematúria, proteinúria e ureia de 47mg/dL.

O paciente foi tratado com diuréticos, albumina e restrição na infusão de volume, com boa evolução, recebendo alta no 35º dia, sem sequelas ou alterações renais.

## Discussão

A coqueluche é uma das 10 causas principais de mortes por doenças infecciosas no mundo segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) causando cerca de 350.000 mortes por ano, principalmente em países de terceiro mundo com baixa cobertura vacinal. Infelizmente, nos últimos 10 anos houve aumento do número de casos de infecção pela *B. pertussis* justamente pela diminuição nas taxas de vacinação. Ao contrário, em países que adotam agenda vacinal efetiva houve redução significativa da morbimortalidade<sup>13</sup>.

Apesar de rara a SHU é uma doença grave e estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de elucidar os mecanismos fisiopatológicos da doença, bem como mutações genéticas que possam predispor o indivíduo à doença<sup>2</sup>.

Alguns casos de SHU associada a infecção por *B. pertussis* têm sido assim publicados discutindo o papel dessas mutações genéticas como fatores de risco para a doença. Madden *et al.* (2018) relataram um caso de SHU em um recém nascido prematuro de 32 semanas de idade gestacional portador de uma mutação no fator H do complemento. O diagnóstico na admissão do paciente ao hospital foi de bronquiolite complicada por pneumonia. O lactente apresentou piora do estado geral e no quinto de internamento evoluiu com SHU. O tratamento com diálise peritoneal e eculizumab se mostrou eficaz e o paciente recuperou suas funções vitais.

Em 2002, Berner *et al.* descreveram o primeiro caso de SHU associada a infecção por *B. pertussis* que apresentou desfecho fatal, com níveis anormais do fator H (FH). O screening genético não foi realizado e os autores sugeriram que níveis anormais de FH podem ser fator predisponente para a doença. Em relatos posteriores, os autores sugeriram um padrão de ativação inflamatória dependente de liberação de citocinas induzidas pela cepa bacteriana que poderia ter levado ao quadro de SHU<sup>13,15,16</sup>. Sendo assim, fica o questionamento se no caso de Berner *et al.* (2002) o nível anormal de FH poderia ter sido o responsável pelo óbito do paciente.

De fato, estudos genéticos em apresentações atípicas de SHU sugerem que variações do complemento predispoem ao quadro sem causá-lo diretamente<sup>2</sup>.



## Referências Bibliográficas

- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic Uremic Syndrome. JASN 2005, 16 (4) 1035 - 1050, DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004100861>.
- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2017. 390:681-696.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. N Engl J Med 2009. 361:1676-87.
- Obando I, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated With Bordetella pertussis Infection. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2012.
- Madden I, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Bordetella pertussis infection in a 2-month-old infant carrying a pathogenic variant in complement factor H. Pediatric Nephrology 2018. <<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4174-1>>.
- Saida K, et al. Treatment of hemolytic uremic syndrome related to Bordetella pertussis infection – is plasma exchange or eculizumab use necessary? BMC Nephrology 2018. <<https://doi.org/10.1186/s12882-018-1168-y>>.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2016; 31: 15-39.
- Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 2016; 89: 701-11.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 2169-81.
- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy, and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-year update. J Am Soc Nephrol 2014; 25: 751A.
- Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int 2015; 87: 1061-73.
- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. Am J Kidney Dis 2016; 68: 84-93.
- Kerr JR, Matthews RC (2000) Bordetella pertussis infection: pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19:77-88.
- Berner R, Krause MF, Gordjani N, Zipfel PF, Boehm N, Krueger M, Brandis M, Zimmerhackl LB (2002) Hemolytic uremic syndrome due to an altered factor H triggered by neonatal pertussis. Pediatr Nephrol 17:190-192.
- Pela I, Seracini D, Caprioli A, Castelletti F, Giammanco A (2006) Hemolytic uremic syndrome in an infant following Bordetella pertussis infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:515-517.
- Melton-Celsa A, Mohawk K, Teel L, O'Brien A (2012) Pathogenesis of Shiga-toxin producing escherichia coli. Curr Top Microbiol Immunol 357:67-103.



**Caros colegas e amigos!**

**Qual o melhor método de terapias para o Transtorno do Espectro Autista? Pergunta difícil, não é?**

**Para tentar respondê-la, convidamos o Dr. Antonio Celso Noronha Goyos para debater sobre as Evidências de Efetividade dos Modelos de Intervenção para o TEA.**

**Venha descobrir conosco!**

**Acesse o site [www.congressocenep.com](http://www.congressocenep.com), obtenha mais informações, veja a programação e inscreva-se o quanto antes.**



**ATENÇÃO!**

**Devido à grande procura e atendendo a vários pedidos, a Comissão Organizadora prorrogou mais uma vez o prazo de inscrições.**

**Faça suas inscrições até 15/05/2019 com os preços promocionais de lançamento.**

**Faça como o Dr. Celso Goyos e não fique fora dessa!**

**Comissão Organizadora**

**[www.congressocenep.com](http://www.congressocenep.com)**