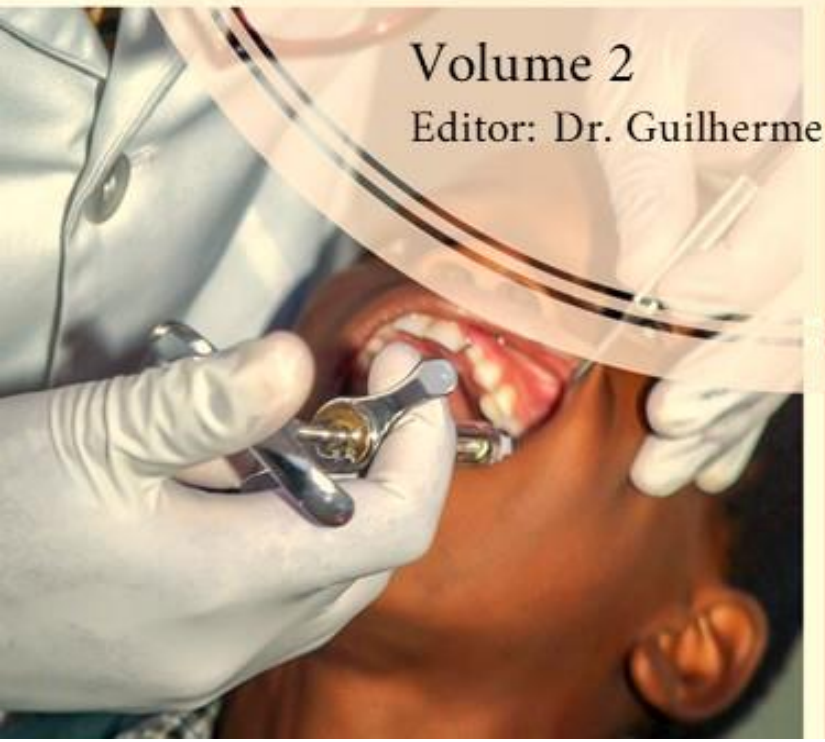
Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais

Volume 2

Editor: Dr. Guilherme Barroso L De Freitas



EDITORA PASTEUR

Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais

Volume 2

Editor: Dr. Guilherme Barroso L De Freitas

EDITORA PASTEUR

2020 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial e Organizadores:
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

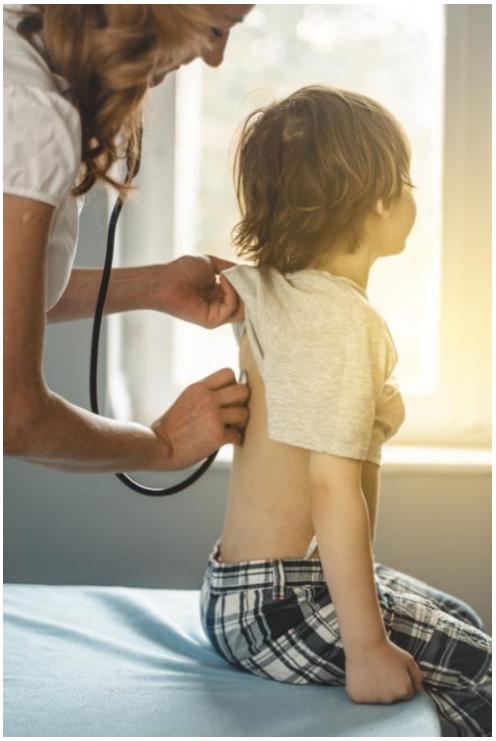
FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais / Guilherme Barroso Langoni de Freitas. 1. ed. 2. Vol. - Irati: Pasteur, 2020.
1 livro digital; 752 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/526504
ISBN: 978-65-86700-16-9

1. Medicina 2. Pediatria 3. Neonatal I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

PREFÁCIO



Em pediatria, há necessidade de reconhecer o desenvolvimento infantil como processo de formação, transacional e determinante na formação do adulto. A abordagem terapêutica em pacientes neonatais e pediátricos é diferenciada, ocorre muitas vezes sem testes clínicos adequados e sempre deve buscar a promoção do conhecimento. Para assegurarmos a qualidade e garantia do atendimento à saúde infantil os serviços pediátricos devem ser responsivos, inovadores e com o máximo de segurança. Este conhecimento é fruto da troca dos saberes, das constantes atualizações dos profissionais, do conhecimento epidemiológico e da prática clínica quando bem executada. Parte dos profissionais de saúde se sente inadequadamente treinado para atender a este público em particular, o que gera justificável insegurança nos pais, pacientes e também nos próprios profissionais. O estudo das experiências profissionais, relatos de caso, revisões bem fundamentadas entre outros estudos possibilidade base para formação dos profissionais que desejam trabalhar com pediatria. Portanto, este livro possibilita um campo rico de conhecimento que a Editora Pasteur organizou com profissionais e estudantes da área da saúde como coletânea de estudos em pediatria e neonatologia.

Dr. Guilherme Barroso L de Freitas

SUMÁRIO

Capítulo 01

DOENÇAS EXANTEMÁTICAS NA INFÂNCIA..... 1

Capítulo 02

ISOIMUNIZAÇÃO COM EXSANGUINEOTRANSFUSÃO EM RECÉM-NASCIDO: RELATO DE CASO..... 20

Capítulo 03

DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST..... 24

Capítulo 04

METEMOGLOBINEMIA: UM DIAGNÓSTICO DESAFIADOR..... 39

Capítulo 05

ABORDAGEM CLÍNICA PARA GALACTOSEMIA HEREDITÁRIA..... 50

Capítulo 06

PERFURAÇÃO GÁSTRICA E PNEUMOPERITÔNIO NEONATAIS: RELATO DE CASO E REVISÃO..... 67

Capítulo 07

PREVALÊNCIA DE ALIMENTAÇÃO MISTA E INTERFERÊNCIA DO PESO AO NASCER NO ALEITAMENTO: ESTUDO REALIZADO NO ALOJAMENTO CONJUNTO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO..... 75

Capítulo 08

ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS A NEONATOS E CRIANÇAS..... 83

Capítulo 09

HIPERTRANSAMINASEMIA: FATOR PRIMORDIAL PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DOENÇA DE WILSON, UM RELATO DE CASO..... 105

Capítulo 10

MENINGITE MENINGOCÓCICA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA..... 112

Capítulo 11

DISTÚRBIOS MOTORES ASSOCIADOS À SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS EM CRIANÇAS BRASILEIRAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA..... 132

Capítulo 12

BRUCELOSE INFANTIL: REVISÃO DESCRITIVA..... 144

Capítulo 13

CUIDADOS E PREVENÇÃO FRENTE AOS NEONATOS NA PANDEMIA: REVISÃO DE LITERATURA..... 155

Capítulo 14

SÍNDROME DE KLINEFELTER - ESTUDO DA FISIOPATOLOGIA E DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO PRECOCE..... 165

Capítulo 15

SEPSE NEONATAL..... 172

Capítulo 16

USO DA DIETA CETOGÊNICA NA REMISSÃO OU CONTROLE DE CRISES EPILÉPTICAS REFRATÁRIAS; REVISÃO DE LITERATURA..... 184

Capítulo 17

HIPOGLICEMIA NEONATAL..... 197

Capítulo 18

RISCOS ASSOCIADOS À SEDAÇÃO E ANALGESIA EM PEDIATRIA NEONATAL E DE LACTENTES: REVISÃO DE LITERATURA..... 211

Capítulo 19

AMIOTROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME)..... 222

Capítulo 20

VEGETARIANISMO: OS EFEITOS NA SAÚDE DE INDIVÍDUOS EM IDADES PEDIÁTRICAS..... 233

Capítulo 21

PAPEL DO ECOCARDIOGRAMA FETAL NA PREVENÇÃO DE INTERCORRÊNCIAS EM CARDIOLOGIA..... 247

Capítulo 22

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: DIAGNÓSTICO E MANEJO..... 259

Capítulo 23

MANEJO DE QUEIMADURAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS..... 272

Capítulo 24

CONDUTA EM CRISES HIPERCIANÓTICAS EM PACIENTES COM TETRALOGIA DE FALLOT..... 282

Capítulo 25

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE SÍFILIS CONGÊNITA EM RELAÇÃO AOS CASOS NOTIFICADOS NO BRASIL EM PERÍODO DE 2010-2018..... 291

Capítulo 26

HIPOGLICEMIA DO RECÉM-NASCIDO..... 300

Capítulo 27

SEDAÇÃO E ANALGESIA PARA PROCEDIMENTOS EM PEDIATRIA..... 312

Capítulo 28

CHOQUE PEDIÁTRICO..... 336

Capítulo 29

A TRIAGEM NEONATAL NO BRASIL..... 350

Capítulo 30

MANEJO DA HIPOGLICEMIA NEONATAL..... 368

Capítulo 31

A IMPORTÂNCIA DA DETECÇÃO DA HOMOCISTINÚRIA PELO TESTE DO PEZINHO..... 381

Capítulo 32

ÉTICA NA ANMANESE INFANTOJUVENIL..... 390

Capítulo 33

DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA..... 397

Capítulo 34

SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ASSOCIADA A INFECÇÃO PELO SARS-COV 2..... 406

Capítulo 35

PRIMEIRO ATENDIMENTO ÀS EMERGÊNCIAS PEDIÁTRICAS..... 420

Capítulo 36

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO..... 434

Capítulo 37

ACNE PEDIÁTRICA..... 458

Capítulo 38

TABAGISMO NA INFÂNCIA: UMA ABORDAGEM SISTEMÁTICA..... 470

Capítulo 39

ACOMPANHAMENTO DO RECÉM-NASCIDO DE ALTO RISCO..... 483

Capítulo 40

O MANEJO DA CRIANÇA FEBRIL..... 499

Capítulo 41

A HIPOTERMIA TERAPÊUTICA COMO MANEJO DA ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA NEONATAL..... 507

Capítulo 42

IDADE GESTACIONAL E PESO AO NASCIMENTO: CLASSIFICAÇÃO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS..... 518

Capítulo 43

PERFIL DOS NEONATOS TRIADOS PELO TESTE DO PEZINHO COM DEFICIÊNCIA DE G6PD NO NORDESTE BRASILEIRO..... 537

Capítulo 44

MANEJO TERAPÊUTICO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO EM RECÉM -NASCIDOS: REVISÃO SISTEMÁTICA..... 551

Capítulo 45

O ECOCARDIOGRAMA NA AVALIAÇÃO PRÉ-NATAL DO SUS..... 566

Capítulo 46

O RECURSO DA ESPERANÇA NO CUIDADO DE ENFERMAGEM DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS E SUAS FAMÍLIAS..... 579

Capítulo 47

RETINOBLASTOMA INFANTIL: IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS..... 597

Capítulo 48

EXAME FÍSICO..... 609

Capítulo 49

TRANSTORNO DE DEFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)..... 626

Capítulo 50

IMPACTO DA TERAPIA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA NOS DESFECHOS CARDIOMETABÓLICOS NEONATAIS E A LONGO PRAZO..... 639

Capítulo 51

OBESIDADE INFANTIL: TRATAMENTO E SEGUIMENTO..... 649

Capítulo 52

SEGUIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE ALTO RISCO NEUROLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA..... 664

Capítulo 53

ACIDENTES DOMÉSTICOS, COMO EVITAR? INTERVENÇÃO EDUCATIVA COM CRIANÇAS DE 3 A 4 ANOS– RELATO DE EXPERIÊNCIA..... 674

Capítulo 54

MANEJO DO AFOGAMENTO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS..... 679

Capítulo 55

CUIDADOS NEONATAIS NO COMBATE À MORBIMORTALIDADE INFANTIL..... 692

Capítulo 56

SEPSE NA VISÃO DO PEDIATRA: MANEJO NA PRIMEIRA HORA..... 701

Capítulo 57

ATENÇÃO AMBULATORIAL A CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA..... 715

Capítulo 58

AOAD+: CARACTERIZAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS ÓRFÃOS..... 732

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 01

DOENÇAS EXANTEMÁTICAS NA INFÂNCIA

AUTORES

ANA LUIZA GONÇALVES SILVA[1]
ÂNGELA GIL PATRUS PENA[1]
FERNANDA VAZ DE MELO BACHA[1]
FERNANDA LUSTOSA CABRAL GOMEZ[1]
JÚLIA BARROSO CHIARI[1]
LORENA RIBEIRO PADRÃO[1]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

1. INTRODUÇÃO

Denomina-se doenças exantemáticas patologias sistêmicas que possuem início súbito e associação a febre, cujo elemento circunstancial do quadro clínico, o exantema (AZULAY *et al.*, 2015). A etiologia pode ser medicamentosa e infecciosa, causada por bactérias, clamídias, fungos, protozoários e, sobretudo, vírus (AZULAY *et al.*, 2015; CAMPAGNA *et al.*, 2006). Essa manifestação dermatológica consiste na erupção cutânea eritematosa ou eritematopapulosa ao longo de uma extensa superfície corpórea. Semiologicamente podem ser divididos em dois grupos principais, exantema escarlatiniforme - difuso, acompanhado de prurido e habitual comprometimento mucoso - e o morbiliforme ou maculopapuloso – múltiplas pequenas lesões, geralmente acompanhadas de prurido (AZULAY *et al.*, 2015). Entre as principais doenças exantemáticas encontradas na faixa etária pediátrica destacam-se Sarampo, Varicela, Rubéola, Escarlatina, Eritema Infeccioso, Exantema Súbito, Doença Mão-Pé-Boca, Mononucleose.

O objetivo desse capítulo é realizar uma revisão dos tópicos gerais referentes às doenças exantemáticas na infância, com enfoque nas febres eruptivas clássicas e facilitar a compreensão das principais características de cada doença, promovendo o diagnóstico diferencial.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio de pesquisas nas bases de dados Pudmed, Scielo e *UptoDate*, nos idiomas inglês e português, além de consultas a livros de pediatria. Foram utilizados os descritores “exantema”, “pediatria” e “criança”.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Doença Mão-Pé-Boca

A doença mão-pé-boca (HFMD, sigla em inglês) é uma síndrome eruptiva de etiologia viral causada por sorotipos de Coxsackievirus, Echovírus e Enterovírus. Os

principais agentes são o Coxsackievírus A16 e o Enterovírus A71, sendo que este último é mais preditivo de casos graves (ROMERO, 2020).

A HFMD é mais comumente encontrada em crianças, sobretudo antes de 5 a 7 anos. A amamentação é considerada um fator protetor na ocorrência de infeções em lactentes (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ROMERO, 2020).

A transmissão ocorre por meio da aquisição via gastrointestinal ou respiratória de materiais fecais, secreções orais e respiratórias provenientes de pessoas infectadas. Outra forma de contaminação é o contato direto com o fluido vesicular (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ROMERO, 2020). Devido as diferentes formas de transmissão é comum o ocorrência de surtos em creches e escolas. O período de incubação médio é de 3-5 dias, variando entre 2 a 7 dias (ROMERO, 2020).

As manifestações clínicas primárias da HFMD são exantemas e enantemas predominantemente concomitantes. Pode cursar com febre baixa, se presente, inferior a 38,3°C, e com poucos de sintomas prodrômicos (ROMERO, 2020). O enantema oral é mais comumente encontrado na mucosa oral e na língua, seguido da palato mole e duro, menos frequentemente na úvula, lábios e amigdalas. Se inicia com maculas eritematosas que podem progredir para vesículas com halos eritematosos e por fim ulceras com base amarela-acinzentada e borda eritematosa (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ROMERO, 2020). As vesículas costumam possuir 1 a 5 mm de diâmetro, enquanto que as ulceras se estendem de 1 a 10 mm (Figura 1). Como apresentação clínica é comum o relato de dor de boca e garganta, e de recusa na ingesta alimentar em crianças (ROMERO, 2020).

Figura 1. Doença mão-pé-boca.

Fonte: Medicalnewstoday.

O exantema acomete predominantemente mãos e pés, além nádegas, virilhas, pernas e braços. Manifesta-se inicialmente por meio de lesões maculares e maculopapulares que podem progredir para vesículas de 1 a 10 mm de conteúdo turvo

ou cristalino (ROMERO, 2020). As lesões costumam ser dolorosas e não pruriginosas (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ROMERO, 2020). Em poucas ocasiões são encontradas vesículas nas nádegas. A resolução dos sinais e sintomas normalmente ocorre entre 7 a 10 dias. Quando causada pelo Enterovírus A71 a HFMD está mais associada com complicações como doenças do SNC, edema pulmonar, hemorragia pulmonar e insuficiência cardíaca (ROMERO, 2020).

O diagnóstico é primordialmente clínico. Deve-se considerar as características das lesões, a localização e a cronologia de surgimento dos sintomas. A análise laboratorial é mais utilizada diante do aparecimento exclusivo de enatema ou exantema. Pode-se utilizar de testes sorológicos, além da cultura celular ou da reação de cadeia de polimerase (PCR) de materiais coletados da garganta, das fezes e, idealmente, do fluido vesicular (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ROMERO, 2020).

Os principais diagnósticos diferencias para as lesões enantemáticas são herpangina, úlceras aftosas e gengivoestomatite herpética primária. Já nos casos de exantema, eritema multiforme maior, eczema herpético, e algumas lesões pruriginosas, como dermatite de contato, varicela e urticária papular por picada são hipóteses diagnósticas a serem consideradas (ROMERO, 2020).

` O tratamento é prioritariamente suportivo, devido sua natureza benigna. Deve ser incentivada a reposição hídrica. Em alguns casos é indicada hospitalização (ROMERO, 2020).

Medidas de higiene como a limpeza das mãos e de superfícies contribuem para a contenção da doença. Em creches deve ser incentivado o uso de protocolos de higiene. Já a exclusão de crianças infectadas não contribui para a prevenção de surtos (ROMERO, 2020).

3.2 Eritema Infeccioso

O eritema infeccioso, também chamado de quinta doença, consiste em uma doença exantemática causada pelo *Parvovírus B19*, de caráter benigno. A transmissão ocorre através da via respiratória. O período de incubação varia de 4 a 28 dias (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

O pródromo da quinta doença consiste em febre baixa, cefaleia, mal-estar e rinorreia. O exantema evolui em três estágios. Primeiramente, aparece na face, com

aspecto clássico de “face esbofeteada”, juntamente com palidez perioral (Figura 2). Em um segundo momento, o exantema dissemina para o tronco e membros, sendo mais intenso em superfícies extensoras e poupando palmas das mãos e plantas dos pés. Essa lesão evolui com clareamento central, dando aspecto rendilhado e desaparecem sem descamar. Por fim após a melhora clínica há o ressurgimento do exantema. O estimulo para o aparecimento dessas lesões novamente são ambientais, como exposição solar, estresse e mudanças de temperatura (JORDAN, 2019; KANE *et al*., 2009; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

Figura 2. “Face esbotefada” característico da infecção pelo Parvovírus B19.

Fonte: www.quizlet.com.

O Parvovírus B19 pode provocar crise aplástica transitória, artropatia, infecção fetal, síndrome de luvas e meias, entre outros, que podem ocorrer em conjunto com as manifestações do eritema infeccioso (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

O diagnóstico do eritema infeccioso é basicamente clínico. Na análise laboratorial é comum o surgimento de redução da hemoglobina. Os exames sorológicos podem ser utilizados, sendo o melhor teste a detecção de IgM anti-B19 ou a soroconversão do IgG anti-B19 (JORDAN, 2019).

O eritema infeccioso é uma doença autolimitada e, portanto, raramente necessita de tratamento sintomático ou específico. Os fetos são tratados por meio de transfusões intra-uterinas O isolamento do paciente infectado não é efetivo no momento que aparece as lesões cutâeas, já que o risco de transmissão ocorre antes das manifestações clinicas do eritema Ainda não existe vacina para doença (JORDAN, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

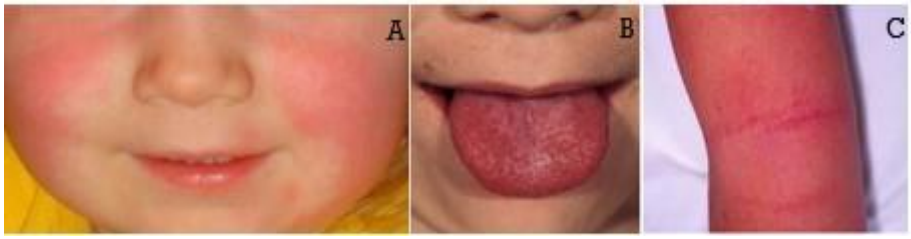
3.3 Escarlatina

A escarlatina é uma patologia de etiologia bacteriana causada pelo *Streptococcus Pyogenes*, ou *Streptococcus* Grupo A. Trata-se do principal causador de faringite bacteriana em crianças e adolescentes (PICHICHERO, 2020).

A transmissão ocorre por meio do contato com gotículas de salivas secretados por tosses espirros ou pelo compartilhamento de objetos provenientes de pessoas infectadas (PICHICHERO, 2020). O período de incubação médio é de 2 a 10 dias (RYU & CHUN, 2018).

As manifestações clinicas características ocorrem normalmente em associação a faringite e demandam necessariamente exposição prévia ao *S. pyogenes*. Sintomas gerais incluem febre alta, dor de garganta e linfonodos cervicais e submandibulares palpáveis (BASETTI *et al.,* 2017). É caracterizada por uma erupção eritematosa difusa, com presença de múltiplas pápulas de 1 a 2 mm que angariam ao exame a textura "em lixa". Inicia-se usualmente na virilha e nas axilas e, posteriormente, se expande para pescoço, tronco e membros (KLIEGMAN *et al.*, 2013; PICHICHERO, 2020). Ainda, a presença de papilas edemaciadas na língua caracterizam a "Língua em Framboesa". Palmas das mãos e plantas dos pés geralmente são poupados. Diante do acometimento em face encontra-se eritema em bochechas associado a palidez perioral - Sinal de Filatov. Linhas de Pastia caracterizadas pele presença de petéquias lineares na fossa antecubital e dobras axilares também são indicativos de escarlatina (Figura 3). Em cerca de 3 a 4 dias do aparecimento do eritema difuso ocorre a descamação da pele seguindo a progressão crânio-caudal. A erupção cutânea característica da doença deve-se à produção de exotoxinas pirogênicas estreptocócicas A, B e C em pacientes que não apresentam anticorpos antitoxinas (KLIEGMAN *et al*., 2013).

Figura 3. Escarlatina.



Legenda: Sinal de Filatov (A), Língua em Framboesa (B), e Linhas de Pastia (C). Fonte: https://www.sanarmed.com/as-doencas-exantematicas-diagnostico-e-tratamento.

O diagnóstico da escarlatina é primordialmente clínico. Deve-se considerar as características das lesões, a localização e a cronologia de aparecimento dos sintomas (PICHICHERO, 2020). A análise laboratorial é mais utilizada quando diante de dúvida diagnóstica. Pode-se utilizar culturas do *swab* da garganta, além de testes rápidos para a identificação de antígenos. Entretanto, diante da negatividade do teste rápido não se deve excluir a escarlatina como hipótese (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

O tratamento deve ser realizado com Penicilina ou com Amoxicilina. Em caso de alergias à penicilinas opta-se por Eritromicina. A duração do tratamento com penicilinas deve ser de 10 a 14 dias como medida de prevenção a febre reumática (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

As complicações da escarlatinas estão vinculadas ao atraso diagnóstico e propedêutico. Destacam-se a febre reumática, artrite reacional pós-estreptocócica, miocardite, glomerulonefrite aguda síndrome do choque tóxico, meningite, entre outros (BASETTI *et al.*, 2017).

3.4 Exantema Súbito

O exantema súbito, também conhecido como roséola infantil ou sexta moléstia, é uma virose causada majoritariamente pelo herpesvirús humano 6 (HVH-6), e mais raramente por HVH-7, enterovírus e adenovírus (TREMBLAY & BRADY, 2020). Entre os HVH-6, o tipo A está relacionado a 99% das infecções, enquanto que o tipo B apresenta menor importância epidemiológica (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

A roséola infantil é mais prevalente em crianças de 7 a 13 meses (TREMBLAY & BRADY, 2020). Antes dos 6 meses é improvável a manifestação da doença, devido a proteção mediada por anticorpos maternos transplacentários encontrados em 90% dos lactentes (KLIEGMAN *et al.*, 2013)

A maioria dos casos de exantema súbito são esporádicos, sem relatos de contatos entre crianças infectadas ou surtos da doença. A transmissão por HVH-6, ocorre por meio da eliminação assintomática de vírus através de secreções, sobretudo, salivas. O período de incubação médio é de 9-10 dias, variando entre 5 a 15 dias (KLIEGMAN *et al.*, 2013; TREMBLAY & BRADY, 2020).

As manifestações clínicas do exantema súbito são divididas em estágios: febril e exantemático. A roséola clássica se inicia com o estágio febril caracterizado por febre

de alta temperatura de duração de 3 a 5 dias. As temperatura média aferida é de 39ºC. Em algumas crianças a febre vem acompanhada de irritabilidade, anorexia (KLIEGMAN *et al.*, 2013). Outras manifestações comumente associadas incluem tosse, rinorreia, hiperemia conjuntival, edema pálpebral, diarreia, vômito e linfadenopatia. As Manchas de Nagayama são caracterizadas como úlceras ou máculas encontradas na transição uvulopalatoglossal em 65% das crianças acometidas (TREMBLAY & BRADY, 2020). O desaparecimento da febre pode ocorrer de forma abrupta, "em crise", ou gradativamente, "em lise" entre 24 e 36 horas (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

Entre 12 a 24h após o aparecimento da febre, o estágio exantemático se inicia. É caracterizado por uma erupção cutânea macular ou maculopapular exantemática rósea de 2 a 5 mm inicialmente encontrada em pescoço e tronco, e que se dissemina para face e extremidades (Figura 4) (KLIEGMAN *et al.*, 2013; TREMBLAY & BRADY, 2020). As lesões são não-pruriginosas. Em alguns casos pode haver manifestações vesiculares. O exantema permanece por 1 a 2 dias, entretanto em alguns casos o desaparecimento ocorrem algumas horas. Apesar dos aspecto auto-limitado da doença ocasionalmente complicações como convulsões, meningite asséptica, e encefalite e trombocitopenia púrpura podem ser encontradas (TREMBLAY & BRADY, 2020).

Figura 4. Exantema súbito.

Legenda: Máculas e pápulas eritematosas. Fonte: http://www.tabletsmanual.com/wiki/read/childhood_roseola.

O diagnóstico é primordialmente clínico. Deve-se considerar a história, as características das lesões e a cronologia de aparecimento dos sintomas. A análise laboratorial é mais utilizada quando a apresentação clínica é atípica, ou durante a avaliação da fase febril (TREMBLAY & BRADY, 2020). Entre as alterações

laboratoriais possivelmente encontradas destaca-se: neutropenia e linfocitose atípicas e trombocitopenia (HASHIMOTO *et al.*, 2002).

O tratamento do roséola é prioritariamente suportivo, devido sua natureza benigna e autolimitada (TREMBLAY & BRADY, 2020). Deve ser incentivada a reposição hídrica, e recomendado o uso de antipiréticos diante de desconforto, irritabilidade e convulsões febris. Indica-se antivirais apenas em crianças imunocomprometidas (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

Medidas de prevenção são pouco definidas devido à variedade de possíveis agentes etiológicos. Sabe-se que o higiene adequado, como a lavagem das mãos, pode contribuir para a prevenção do exantema súbito (TREMBLAY & BRADY, 2020).

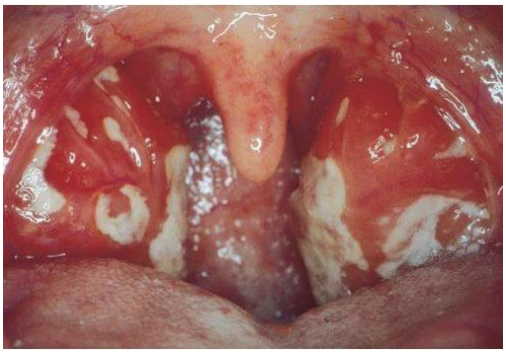
3.5 Mononucleose

A mononucleose é popularmente conhecida como doença do beijo. É provocada pelo vírus Epstein Barr, um herpes vírus muito prevalente. Acredita-se que cerca de 90% dos adultos já tenham tido contato com o vírus e tenham imunidade. Quando a criança apresenta contato com o vírus, maioria das vezes, a manifestação clínica é subclínica. Já adolescentes e adultos jovens susceptíveis que têm contato com o vírus costumam ser sintomáticos. O pico de incidência da doença é entre 13 e 25 anos (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ARONSON & AUWAERTER, 2020, KANE *et al.*, 2009).

O contágio ocorre mais comumente pelo contato com um indivíduo contaminado, por secreções salivares. Há também contágio pelo leite materno e é questionada a transmissão por via sexual. Previamente aos sintomas, o período de incubação pode ser de 30 a 50 dias (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ARONSON & AUWAERTER, 2020).

A manifestação clínica clássica inclui a tríade: febre, faringite e adenopatia, além de fadiga, cefaleia e mialgia. Previamente ao período mais sintomático, pode-se ter um período prodrômico com duração de uma semana, caracterizado por mal-estar, cefaleia, fadiga e febre. A faringite provoca dor na garganta, vermelhidão da faringe e um exsudato tonsilar (ou formação de membrana) pode estar presente, conforme presente na Figura 5 (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ARONSON & AUWAERTER, 2020; LUZURIAGA & SULLIVAN, 2000).

Figura 5. Faringite da mononucleose, com aumento e hiperemia de tonsilas e exsudato branco.



Fonte: www.webmd.com.

Em alguns casos, há petéquias no palato, edema palpebral - Sinal de Hoagland – e exantema. O exantema pode ser mobiliforme, hemorrágico ou escartiliniforme e mais comum em usuários de antibióticos betalactâmicos será comentado posteriormente. Pode aparecer adenopatia generalizada simétrica, em quase 90% dos pacientes, hepatomegalia e esplenomegalia, dado importante para diagnóstico diferencial com outras faringites. A fadiga pode ser severa e persistente, durando até 6 meses. Os outros sintomas normalmente resolvem em 1 mês (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ARONSON & AUWAERTER, 2020; LEÃO *et al.*, 2013).

O diagnóstico da mononucleose é suspeitado pela clínica e epidemiologia e confirmado por exames laboratoriais, como o teste por anticorpos heterofilos ou específicos do vírus Epistein Barr a partir do nono dia da doença. Em diveras ocasiões a mononucleose pode ser confundida com a faringite bacteriana, sendo prescrito antibióticos, como Ampicilina e Amoxicilina. Esses antibióticos têm o potencial de provocar um exantema em 70 a 90% dos infectados pelo Epistein Barr (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ARONSON & AUWAERTER, 2020; LEÃO *et al.*, 2013; LUZURIAGA & SULLIVAN, 2000; KANE *et al.*, 2009).

As alterações laboratoriais presentes na monocleose infecciosa colaboram para sua suspeita diagnóstica. Há leucocitose com linfocitose (pode ser atípica) e elevação de transaminases, que podem ser importantes. Geralmente são autolimitadas e melhoram com a resolução da doença. Pode-se, também, ter neutropenia e trombocitopenia leves (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ARONSON & AUWAERTER, 2020).

O tratamento da doença se baseia na administração de sintomáticos, hidratação, nutrição e repouso (de acordo com a fadiga apresentada). As evidências científicas não

defendem o uso de aciclovir ou corticoide em todos os casos (KLIEGMAN *et al.*, 2013; ARONSON & AUWAERTER, 2020).

A mononucleose, na maioria dos casos, se resolve sem qualquer sequela e deixa uma imunidade permanente. No entanto, algumas complicações possíveis são esplenomegalia, ruptura do baço, hepatite, síndrome de Guillain-Barré, outras complicações neurológicas e obstrução de via aérea. Outra complicação muito temida é o surgimento de síndromes linfoproliferativas. O vírus Epistein Barr possui potencial oncogênico relacionado a proliferações não malignas – síndrome hemofagocítica, leucoplasia pilosa oral, pneumonia intersticial linfoide – e com neoplasias – carcinoma de nasofaringe, linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin e leiomiossarcoma em imunodeprimidos(KLIEGMAN *et al.*, 2013; ARONSON & AUWAERTER, 2020).

3.6 Rubéola

A rubéola consiste em uma doença exantemática benigna, causada pelo vírus do gênero Rubivirus da família Togaviridae (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

O vírus da rubéola é transmitido por meio de gotículas de secreção nasofaríngea através da mucosa respiratória. O período de incubação consiste em 14 a 21 dias e o período de maior transmissibilidade abrange 5 dias antes até 6 dias depois do aparecimento do rash cutâneo (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

A ocorrência da SRC (Síndrome da Rubéola Congênita) relaciona-se principalmente com o período de aquisição da primoinfecção nas gestantes, sendo maior o risco e mais grave a síndrome se infectada nas primeiras oito semanas de gestação. A SRC pode ocasionar diversas malformações no recém-nascido, incluindo defeitos no sistema cardiovascular, no sistema nervoso central, oculares e cocleares, no pulmão, no fígado e em outros sistemas (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

A infecção pós-natal da rubéola consiste em manifestações mais brandas. Os pródromos são febre baixa, mal-estar, anorexia, mialgia, dor de garganta e hiperemia conjuntival. Também é comum o aparecimento de adenomegalias. O *rash* cutâneo se caracteriza como lesões maculopapulares puntiformes, que se inicia na cabeça e na região cervical e dissemina-se para tronco, dorso e extremidades (Figura 6). Essa manifestação cutânea costuma desaparecer em três dias, sem descamação. Concomitantemente ao exantema, lesões rosadas, chamadas de manchas de

Forchheimer, e petéquias, podem surgir em palato mole e amígdalas (KANE *et al.*, 2009; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

Figura 6. Erupções cutâneas no dorso de uma criança causada pela rubéola.

Fonte: Wikipedia.

Os achados laboratoriais são inespecíficos e incluem: leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. O diagnóstico específico é realizado através do ensaio de imunoabsorvência da enzima da IgM da rubéola. Aumentos significativos da IgG da rubéola na sorologia pareada também sugere infecção recente (KANE *et al*., 2009).

O tratamento da rubéola consiste em uso de medicação sintomática, evitando sempre contato dos infectados com indivíduos susceptíveis. A vacina da rubéola é produzida por meio de vírus atenuado e integra, no calendário vacinal, a tríplice viral, sendo oferecida do 12º ao 15º mês e novamente de 4 a 6 anos. Ela pode ser utilizada como método de profilaxia pós-exposição, desde que seja aplicada em até 72 horas após o contato (KANE *et al.*, 2009).

3.7 Sarampo

O sarampo é uma virose, causada pelo Mixovírus que acomete apenas os seres humanos. É muito prevalente na infância e altamente contagiosa. É uma doença com elevada morbimortalidade (GANS & MALDONADO, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

A transmissão ocorre por via respiratória, através de gotículas e aerossois. Partículas virais podem ficar suspensas no ar por cerca de uma hora, o que facilita o contágio. Após o contato, a maioria – 90% – dos indivíduos susceptíveis (não vacinados que nunca tiveram a doença) vão desenvolver o sarampo. O paciente é contagiante

desde a fase prodrômica (cerca de 3 a 5 dias antes do exantema) até o quarto a sexto dia após o início do exantema (GANS & MALDONADO, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2013; LEÃO *et al.*, 2013; KANE *et al.*, 2009; AZULAY *et al.*, 2015).

O período de incubação tem duração de cerca de 8 a 12 dias. Nesse momento, o vírus migra da via respiratória para linfonodos e para o sistema reticuloendotelial e, em seguida, atinge a corrente sanguínea. Com essa viremia, tem-se a fase prodrômica, que dura cerca de 3 a 5 dias e é caracterizada por febre elevada, tosse, coriza e conjuntivite. Em associação à conjuntivite, pode haver lacrimejamento e fotofobia. Além disso, há um sinal patognomônico do sarampo, o Sinal de Koplik, definido por um enantema, com pequenas lesões puntiformes brancas na mucosa oral em oposição ao 1º ou 2º dente molar superior. Também podem ser encontradas no palato, nas gengivas ou nos lábios. Esse sinal, ilustrado na Figura 7, aparece cerca de 48 horas antes do exantema e está presente em mais da metade dos casos de sarampo (GANS & MALDONADO, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2013; LEÃO *et al.*, 2013; AZULAY *et al.*, 2015).

Figura 7. Imagem do sinal ou mancha de Koplik na mucosa oral.

Fonte: www.aafp.org.

Já na fase exantematosa, as caracteristicas topográfias e evolutivas do exantema são fundamentais para a suspeita da doença e diagnóstico diferencial. O exantema é mobiliforme, com pele sã de permeio, tem evolução crânio-podálica e se generaliza em cerca de 3 dias. A Figura 8 exemplifica o exantema típico do sarampo. Tipicamente, o exantema se inicia na cabeça, evolui para o pescoço, tornando-se confluente na face e na parte superior do tronco e depois atinge a parte inferior do tórax e extremidades. O acometimento de mãos e pés não é muito proeminente. Em seguida, sua coloração altera

para acastanhada e, quando está em regressão, pode cursar com descamação furfurácea (KLIEGMAN *et al.*, 2013; LEÃO *et al.*, 2013).

Figura 8. Exantema do sarampo em uma criança.

Fonte: www.abc.net.au.

Geralmente tem duração de cerca de 7 dias, embora em alguns casos possa persistir por mais tempo. Durante esse período exantematoso, a febre elevada se mantém (ou piora), assim como linfonodomegalia, faringite, conjuntivite e sintomas respiratórios podem estar presentes. A produção dos anticorpos tem início com o início do exantema, promovendo a resolução da febre e de outros sintomas no terceiro a quarto dia de exantema. Caso a febre persista, deve-se suspeitar de complicação bacteriana. No período de remisão, a tosse pode persistir por até 10 dias. Vale comentar que há outras manifestações do sarampo, como o sarampo atípico – raro, mais grave ou subclínico – poucos sintomas, não transmitem a doença. A infecção gera imunidade permantente (GANS & MALDONADO, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2013; LEÃO *et al.*, 2013; AZULAY *et al.*, 2015).

O diagnóstico do sarampo é cliníco, sendo que as manifestações clínicas e a epidemiologia – ambiente com alta prevalência, indivíduo que não possui imunidade contra o vírus ou que teve contato com suspeito/confirmado colaboram para a suspeita. Diante de um caso suspeito, é fundamental seu isolamento e a notificação do caso. A confirmação diagnóstica laboratorial não é necessária para firmar o diagnóstico, mas pode ser feita com a procura de anticorpos IgM ou IgG, isolamento do vírus em cultura ou detecção do RNA viral pela Transcrição Reversa e Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR). Algumas alterações laboratoriais que podem ser encontradas são: trombocitopenia, leucopenia e as alterações por infecções secundárias ou outras complicações (GANS & MALDONADO, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

O sarampo pode cursar com algumas complicações, principalmente em indivíduos imunocomprometidos; com deficiência de vitamina A; desnutridos; extremos de idade (principalmente menores de um ano) ou grávidas. As complicações mais comuns são a diarreia e a otite média aguda, e as mais graves são pneumonia e encefalite. O vírus do sarampo pode infectar células T CD4+, o que provoca efeitos imunossupressores e permite infecções secundárias (GANS & MALDONADO, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

O tratamento é sintomático, com antitérmico, hidratação. Nas complicações, indica-se antibioticoterapia. A Organização Mundial de Saúde recomenda a administração de vitamina A via oral por dois dias para todos os suspeitos de sarampo, sobretudo as crianças. A vitamina A é essencial para a integridade das membranas epiteliais e regulação do sistema imune e é capaz de reduzir a morbimortalidade da doença (GANS & MALDONADO, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

A vacinação com vírus atenuado é altamente eficaz e, como comentado, modificou a epidemiologia da doença. A tríplice viral é oferecida do 12º ao 15º mês e novamente de 4 a 6 anos Já a profilaxia pós exposição pode ser feita nos contactantes íntimos suscepitíveis ao sarampo com vacina de bloqueio (até 72 horas), para maiores de 6 meses de idade e imunocompetentes ou por imunoglobulina (até 6 dias), para menores de 6 meses de idade, grávidas e imunocomprometidos (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

3.8 Varicela

A varicela é causada por um herpes vírus humano que possui neurotropismo chamado de Vírus Varicela-Zoster (VZV, sigla em inglês). O vírus, após o estabelecimento dessa doença, permanece latente nos gânglios nervosos sensoriais. A reativação da infecção causa o herpes zoster, a qual é incomum em crianças. A varicela, doença de alta transmissibilidade, possui um curso benigno, de boa evolução clínica e possui um período de incubação de 10 a 21 dias. A transmissão da varicela ocorre de 24 - 48 horas antes que a erupção apareça até que as vesículas se tornem crostosas, 3 a 7 dias após o surgimento das lesões cutâneas. O contágio ocorre através do contato com as secreções das lesões ou com gotícula de secreção respiratória (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

A varicela se manifesta primeiramente através de sintomas prodrômicos, como febre, cefaleia, anorexia e mal-estar. O exantema dessa doença é caracterizado pelo aparecimento, no couro cabeludo, face e pescoço, de máculas eritematosas pruriginosas, que evoluem para um estágio papular e depois formam vesículas de conteúdo claro, as quais se tornam pústulas com umbilicação central e, finalmente, crostas (Figura 9**)**. É característico dessa doença a presença de lesões simultâneas em diferentes estágios, definido como pleomorfismo. Outras manifestações consistem em lesões ulcerativas envolvendo a orofaringe e a vagina e lesões vesiculares nas pálpebras e conjuntivas. A formação de cicatrizes, consequentes das lesões cutâneas, não são comuns, exceto no envolvimento de infecções secundárias no local (ALBRECHT, 2019; KANE *et al.*, 2009; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

Figura 9. Lesões cutâneas características da varicela.

Fonte: https://www.em.com.br.

A varicela progressiva, caracteriza-se pelo envolvimento visceral, principalmente pulmão, fígado e sistema nervoso central, coagulopatia, disseminação cutânea e hemorragia grave. Fatores de risco para o desenvolvimento dessa complicação estão relacionados a imunossupressão (ALBRECHT, 2019).

Ocorre também a transmissão perinatal da varicela, afetando gravemente os recém-nascidos de mães infectadas pelo VZV no final da gestação (entre 5 dias antes a 2 dias depois do parto). Quando a infecção da gestante ocorre nas primeiras 20 semanas de gestação, pode levar ao desenvolvimento da Síndrome da Varicela Congênita. O feto apresenta-se com restrição do crescimento intrauterino, hipoplasia de extremidades, cicatrizas cutâneas, defeitos oculares, lesões da coluna cervical ou lombossacra e comprometimento do sistema nervoso central (ALBRECHT, 2019; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

As complicações da varicela são infecção bacteriana secundária da pele, trombocitopenia, ataxia cerebelar, meningoencefalite, mielite transversa, síndrome de Raye, síndrome de Guillain-Barré e neuropatia periférica (ALBRECHT, 2019; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

As alterações laboratoriais são inespecíficas, ocorrendo leucopenia, com linfocitose relativa e absoluta e elevação das enzimas hepáticas. Os testes laboratoriais normalmente não são utilizados para o diagnóstico, sendo necessários apenas na doença grave e pacientes de risco. Existem os métodos sorológicos, citologia das lesões e o isolamento viral (KLIEGMAN *et al.*, 2013).

O aciclovir é o antiviral de escolha para uso pediátrico, mas a terapia com essa droga não é realizada de rotina. Para os indivíduos saudáveis com varicela não complicada somente é indicado medidas gerais sintomáticas, já que possivelmente a doença será autolimitada (ALBRECHT, 2020).

Para prevenção da varicela, as práticas de isolamento e outras de controle de infecção são essenciais. A vacina do VZV é feita com vírus vivo atenuado e é recomendada em crianças com 15 meses, na forma de tetra viral e a segunda dose de 4 a 6 anos. A profilaxia pós-exposição é feita de diferentes formas levando em consideração cada caso podendo ser utilizada vacinação de bloqueio ou imunoglobulinas (ALBRECHT, 2019; KLIEGMAN *et al.*, 2013).

4. CONCLUSÃO

As doenças exantemáticas na infância são diversas e muito semelhantes, tornando difícil o diagnóstico médico. Apesar disso, cada patologia possui sua singularidade, que deve ser bem observada pelo profissional de saúde. A maioria dessas enfermidades são contagiosas, necessitando de medidas de isolamento, para evitar a disseminação. O tratamento na maioria das vezes é sintomático, porém é necessário conhecer as complicações para o diagnóstico imediato e instituição de terapêutica específica. Nota-se a importância do calendário vacinal para a prevenção de várias doenças exantemáticas, reconhecendo-se a importância dessa medida de saúde pública.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVRECHT, M. Clinical features of varicella-zoster virus infection: Chickenpox. UpToDate, 2019. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em: 14 de novembro de 2020.

ALVRECHT, M. Treatment of varicella (chickenpox) infection. UpToDate, 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em 14 de novembro de 2020.

ARONSON, M.D. & AUWAERTER, P.G. Infectious mononucleosis. UpToDate, 2020. Disponível em: http://www.uptodate.com. Acesso em: 14/11/2020

AZULAY, R.D. *et al.* Azulay, Rubem David Dermatologia. Guanabara Koogan, v.6, 2015.

BASETTI, S. *et al*. Scarlet fever: a guide for general practitioners. Journal Of Primary Care, [s.l.], v. 9, n. 5, p. 77-79, 11 ago. 2017.

CAMPAGNA, D.S. *et al*. Etiologia de exantema em crianças em uma área endêmica de dengue. Jornal de Pediatria, [s.l.], v. 82, n. 5, p. 354-358, 2006.

GANS, H. & MALDONATO, Y.A. Measles: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention. UpToDate, 2020. Disponível em: http://www.uptodate.com. Acesso em: 14/11/2020.

HASHIMOTO, H. *et al*. Hematologic findings associated with thrombocytopenia during the acute phase of exanthem subitum confirmed by primary human herpesvirus-6 infection. Journal of Pediatric Hematology/oncology, [s.l.], v. 24, n. 3, p. 211-214, 2002.

JORDAN, J. Clinical manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infection. UpToDate, 2019. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em: 14 de novembro de 2020.

JORDAN, J. Treatment and prevention of parvovirus B19 infection. UpToDate 2020. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em: 14 de novembro de 2020.

KANE, K.S. *et al.* Color atlas & synopsis of pediatric dermatology. McGraw-Hill Professional, v.2, 2009.

KLIEGMAN, R. *et al.* Nelson Tratado de Pediatria. Elsevier, v.19, 2013.

LUZURIAGA, K. & SULLIVAN, J.L. Infectious mononucleosis. New England Journal of Medicine, v. 362, n. 2010, p. 1993-2000.

Medicalnewstoday. https://www.medicalnewstoday.com/articles/324680#pictures.

PICHICHERO, M.E. Complications of streptococcal tonsillopharyngitis. UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com. Acesso em: 13/11/2020.

ROMERO, J.S. Hand, foot, and mouth disease and herpangina. UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com. Acesso em: 13/11/2020.

RYU, S. & CHUN, B.C. Investigation of scarlet fever outbreak in a Kindergarten. Infection & Chemotherapy, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 38-38, 2018.

TREMBLAY, C. & BRADY, M.T. Roseola infantum (exanthem subitum). UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com. Acesso em: 13/11/2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 02

ISOIMUNIZAÇÃO COM EXSANGUINEOTRANSFUSÃO EM RECÉM NASCIDO: RELATO DE CASO

AUTORES

ANA CAROLINA PRIOSTE DE OLIVEIRA[1]
ANA LUIZA YAEKASHI GRILLO[2]
DAVI SALOMÃO DE PAULA[3]
GLAUCO HERNANDES GALLATE[1]
GUSTAVO MIRANDA RAMOS BORGES[1]
HEITOR BUENO HIRATA[1]
HIAGGO FILMIANO ROCHA[4]
ISABELLA ELIAS SOARES[1]
JOÃO PEDRO NAVARRO SILVA[1]
JÚLIO CÉSAR CIPRIANO BASÍLIO[5]
LUANA PERRONE CAMILO[6]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Claretiano, Rio Claro, SP.
[2]Coordenadora Médica da UTI neonatal e pediátrica do Hospital Unimed de Rio Claro, SP e Coordenadora da Residência Médica de Pediatria da Faculdade Claretiano- Rio Claro, SP.
[3]Acadêmico de Medicina na Universidade de Uberaba - UNIUBE, Uberaba, MG.
[4]Acadêmico de Medicina na Faculdade Atenas, Passos, MG.
[5]Acadêmico de Medicina na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP.
[6]Acadêmico de Medicina na Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP.

1. INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal é um dos sinais clínicos mais comuns evidenciados na neonatologia. Resulta do aumento da bilirrubina indireta (não conjugada) podendo ser considerada fisiológica, dependendo dos níveis e idade gestacional. Já a icterícia pelo aumento da bilirrubina direta, sempre necessita de investigação. Suas principais causas são pletora (aumento do volume de eritrócitos e menor vida do mesmo), hipertensão arterial materna, filho de mãe diabética, jejum/hipoglicemia, obstipação intestinal, céfalohematoma/tocotraumatismo, oferta inadequada de líquidos (baixa frequência de mamadas), raça amarela, incompatibilidade ABO e Rh. O tratamento inicial para os índices não fisiológicos é a fototerapia. O recém-nascido é colocado sob luzes azuis especiais, que desencadeiam reação fotoquímica. Entre elas: fotoisomerização, isomerização estrutural e foto-oxidação.

O objetivo deste estudo foi mostrar a eficiência do tratamento da fototerapia e da exsanguineotransfusão em casos de icterícia neonatal.

2. MÉTODO

O trabalho consiste em uma apresentação de um relato de caso sobre isoimunização com exsanguineotransfusão em recém-nascido. Foi realizado um estudo de maneira descritiva, com abordagem direta.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Gestante, 36 anos, O-, G3P1A1, apresentou durante consulta de rotina, desaceleração na cardiotocografia com sinais de sofrimento fetal, sendo indicada cesariana de urgência. História obstétrica com 2 gestações anteriores, sendo isoimunizada na primeira com boa resolutividade e, na segunda, recebeu 10 transfusões intrauterina evoluindo para aborto. Na gestação atual recebeu 1 transfusão intrauterina com 28 semanas. Cesárea realizada sem intercorrências. RN nascido com APGAR 6/9, O+, PN 3.310 gramas, encaminhado a UTI Neonatal. Colocado em fototerapia dupla e colhido exames.

RN evolui com queda progressiva dos índices de bilirrubina, recebendo alta anictérico, hemodinamicamente estável, sem desconforto respiratório, sugando no seio

materno, com reflexospresentes e simétricos para idade. A doença hemolítica do recém-nascido por anti-D ainda é frequente na neonatologia. O processo hemolítico da doença pode desencadear anemia severa, hiperbilirrubinemia com impregnação dos núcleos da base e consequente encefalopatia, conhecida como Kernicterus. Os dados do RN foram coletados durante o período de nascimento até as primeiras 48 horas de vida. Foi realizado duas exsanguinotransfusões e cinco sessões de fototerapia (Tabela 1). O recém-nascido foi mantido em fototerapia até resolução do caso, com quedas do nível de BT adequados para idade. RN sem comprometimento neurológico.

Tabela 1. Tabela de evolução do recém-nascido durante o tratamento fototerápico.

	BT (mg/dL)	BI (mg/dL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	Reticulócitos (%)	Conduta
Adm UTI	23,13	22,59	11,8	37,4	10,0	Fototerapia
6h de vida	26,18	25,59	10,3	32,0	11,5	EXT
Término da EXT	27,4	25,59	12,4	36,4	-	Fototerapia
3 horas após EXT	32,2	31,4	-	-	-	Fototerapia
Após 2 horas	26,8	25,6	12,1	35,2	-	Fototerapia
Com 48 h de vida	33,15	31,01	12,1	35,2	5,8	EXT
Após procedimento	27,4	26,0	12,4	36,4	8	Fototerapia

Legenda: BT: Bilirrubina Total; BI: Bilirrubina Indireta; Hb: Hemoglobina; Ht: Hematócrito; Adm: Administração; EXT: exsanguineotransfusão. Fonte: Acervo da UTI neonatal da Santa Casa De Misericórdia de Rio Claro, SP- Brasil.

4. CONCLUSÃO

Desta maneira, tentando prevenir tal agravamento, a exsanguineotransfusão faz-se necessária quando os níveis de bilirrubina indireta se mantêm não responsivo à fototerapia. O procedimento remove parcialmente anticorpos e eritrócitos já ligados aos anticorpos, os quais são substituídos por eritrócitos doados, que não reagem com os anticorpos presentes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Management of hyperbili-rubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia, v. 114, p. 297-316, 2004.

BHUTANI, V.K. *et al*. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. Pediatrics, v. 106, n. 2, p. e17-e17, 2000.

BHUTANI, V.K. *et al*. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the termneonate: for a safer first week. Pediatric Clinics of North America, v. 51, n. 4, p. 843, 2004.

BHUTANI, V.K. *et al*. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. Journal of perinatology, v. 24, n. 10, p. 650-662, 2004.

BHUTANI, V.K. *et al*. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants 2-35 weeks gestation. Neonatology, v. 94, n. 1, p. 63-67, 2008.

CREMER, R. & PERRYMAN, P.W. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. The Lancet, v. 271, n. 7030, p. 1094-1097, 1958.

DE ALMEIDA, M.F. & DRAQUE, C. Neonatal jaundice and breastfeeding. NeoReviews, v. 8, n. 7, p. e282-e288, 2007.

HANSEN, T.W.R. Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. Clinical Pediatrics, v. 35, n. 6, p. 309-316, 1996.

LINN, S.S.C, MONSON, R.R. *et al*. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics, v. 75, n. 4, p. 770-774, 1985.

LOPEZ, F.A. & BURNS, D.A. Tratado de Pediatria. Manole, v.3, 2004.

MARTIN, C.R. & CLOHERTY, J.P. Neonatal hyperbilirubinemia. Manual of neonatal Care. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins, v.6, p.158-219, 2004.

WONG, R.J. & STEVENSON, D.K. Neonatal jaundice: Bilirrubin physiology and clinical chemistry. NeoReviews, v. 8, n. 2, p. e58-e67, 2007.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 03

DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST

AUTORES

JONAS MUNCK DE OLIVEIRA[1]
GIOVANA MOREIRA BORDIM[2]
LARYSSA DE SÁ BRAGANÇA GONÇALVES[3]
LAURA CUNHA SOARES[4]
MARIA JÚLIA MARTINS MACHADO[5]
THIAGO LOPES MONTEIRO[6]
DIEGO JUNQUEIRA SARKIS[7,8]

FILIAÇÃO

[1]Graduando, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.
[2]Graduanda, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Dom Bosco, São João del-Rei, MG.
[3]Graduanda, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz e Fora, Juiz de Fora, MG.
[4]Graduanda, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Dom Bosco, São João del-Rei, MG.
[5]Graduanda, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares, Governador Valadares, MG.
[6]Graduando, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Dom Bosco, São João del-Rei, MG.
[7]Professor Auxiliar do Departamento Materno Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.
[8]Médico Pediatra, Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de West (SW) é uma epilepsia da infância caracterizada pela tríade clássica de espasmos infantis, atraso ou involução do desenvolvimento neuropsicomotor e padrão de hipsarritmia à eletroencefalografia. Foi descrita inicialmente por William James West (1793-1848) baseado em observações de seu próprio filho James Edwin (1840-1860) que era portador da doença. Sua incidência é estimada em cerca de 2,49 casos por 10.000 nascidos vivos, com predomínio no sexo masculino na proporção de 2 para 1 (PAVONE *et al.*, 2020).

As causas da SW podem ter origem nos períodos pré, peri e pós-natal, compreendendo fatores estruturais, infecciosos, defeitos metabólicos e imunológicos e anormalidades genéticas. As causas pré-natais envolvem as infecções intrauterinas do grupo TORCHS, distúrbios do desenvolvimento cortical, erros inatos do metabolismo, neuroectodermatoses (principalmente a esclerose tuberosa) e malformações cerebrais. No período perinatal destacam-se a encefalopatia hipóxico-isquêmica, prematuridade, encefalopatia bilirrubínica e meningite neonatal. As causas pós-natais mais comuns são as infecções do sistema nervoso central, traumatismo cranioencefálico e distúrbios metabólicos adquiridos (PAVONE *et al.*, 2020). As associações entre diferentes causas são comuns, sendo reportado que 14,4% são causados por fatores genéticos, 10% uma associação entre fatores genéticos e estruturais, 10,8% de causa estrutural-congênita, 22,4% de causa estrutural-adquirida, 4,8% causas metabólicas e 2% infecciosas (WIRRELL *et al.*, 2015). Cerca de 35% dos casos são criptogênicos, ou seja, o evento etiológico é desconhecido, nesses casos o prognóstico costuma ser mais favorável em comparação com o grupo de etiologias reconhecíveis (YUSKAITIS *et al*., 2018).

O início das crises ocorre normalmente no primeiro ano de vida, em cerca de 80% a 90%, principalmente entre 4 e 9 meses, com pico por volta do 6º mês de vida, sendo rara acima de 2 anos de idade (PAVONE *et al*., 2014).

O diagnóstico precoce e um menor tempo de retardo para iniciar o tratamento representam os pilares primordiais para obter uma resposta eficaz. A primeira linha de tratamento é composta pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), vigabatrina e corticosteroides. A dieta cetogênica (DC) tem sido proposta como um tratamento alternativo e eficaz na SW, sobretudo em casos refratários. Há ainda o tratamento cirúrgico que raramente é indicado e pode ser realizado quando há epileptogênese focal

bem documentada e associada à falha no tratamento farmacológico (PAVONE *et al.*, 2020).

O objetivo deste capítulo é avaliar a eficácia terapêutica da dieta cetogênica na Síndrome de West em comparação a outras linhas de tratamento. Além de compreender os possíveis benefícios deste tratamento como primeira linha ou em casos refratários dos Espasmos Infantis.

2. MÉTODO

Este capítulo foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo). As palavras-chave obtidas dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram "Dieta Cetogênica" e "Espasmos Infantis" e seus correspondentes em língua inglesa "*Diet Ketogenic*" e "*Spasms Infantile*". Foram selecionados artigos científicos publicados entre 2010 e 2020, escritos nos idiomas português, inglês ou espanhol. Agregando-se todas as bases de dados, foram encontrados 39 artigos distintos. Os resumos das publicações foram lidos, analisados e selecionados criticamente pelos autores, excluindo-se os trabalhos do tipo relato de caso, estudos realizados em adultos e os que avaliavam a dieta cetogênica como tratamento em outras epilepsias infantis. Assim, foram selecionados 18 trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão. Portanto, este capítulo é fruto de uma pesquisa exploratória descritiva, baseada em método de síntese e evidência, através da revisão narrativa da literatura sobre o tema.

3. SÍNDROME DE WEST

A Síndrome de West é caracterizada por espasmos epilépticos tônicos, breves, com duração de 0,2 a 2 segundos, predominantemente em salvas de 5 a 10 espasmos repetidos com curto intervalo entre eles, envolvem musculatura do tronco, pescoço e membros superiores simétricos bilateralmente, podem ser em flexão, em extensão ou em flexão-extensão. Podem ser precedidos ou seguidos por choro e ocorrem em qualquer horário, mas com predomínio em períodos de sonolência, principalmente ao

despertar. Em casos graves, os espasmos podem ser notados também durante o sono. Durante as crises, os olhos podem ficar fixos ou desviados, pode ocorrer associação com episódios de caretas faciais, movimentos focais transitórios e piscadas. As crianças afetadas após as crises podem ficar irritadas ou ter sonolência. O registro eletroencefalográfico tipicamente apresenta um padrão hipsarrítmico consistindo em uma mistura caótica de ondas lentas de amplitude muito alta com descargas de ondas e picos variando em amplitude, morfologia, duração e local (LUX, 2013).

O diagnóstico e tratamento precoces são relevantes para a melhor condução dos casos. O ACTH, a vigabatrina e os corticosteroides são a primeira linha de tratamento. Não existe um protocolo terapêutico único para o uso de ACTH, mas a maioria das evidências sugerem que as doses baixas são tão eficazes quanto as altas doses para o tratamento de curto prazo, os efeitos colaterais são frequentes e relacionam-se à dose e duração do tratamento, os principais são a hipertensão arterial, irritabilidade e sintomas relacionados à função adrenal, como o aumento de peso, distúrbios hidroeletrolíticos ou Síndrome de Cushing (GOMES *et al*., 2008). A vigabatrina é administrada geralmente em doses de 50 a 150 mg/kg/dia e constitui o tratamento padrão-ouro para casos de esclerose tuberosa. Esse fármaco possui toxicidade retinal, observada com maior frequência quando os períodos de tratamento duram mais de 6 meses. Entre os corticosteroides, o tratamento de 14 dias com 40 a 60 mg/dia de prednisolona oral é considerado eficaz e bem tolerado, seus efeitos colaterais potenciais são imunossupressão e infecções, hipertensão arterial, reações metabólicas e insuficiência renal. A dieta cetogênica é uma alternativa para o tratamento da SW, principalmente em casos refratários (PAVONE *et al*., 2020).

Vários fatores influenciam o prognóstico de crianças portadoras da síndrome, como má resposta ao tratamento, evolução para outras síndromes epilépticas, o grau de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual, distúrbios comportamentais incluindo distúrbios do espectro do autismo, comprometimento clínico geral e piora secundária aos efeitos colaterais do tratamento. A recorrência de convulsões é considerada um fator de mau prognóstico levando à deficiência intelectual. Os casos criptogênicos têm melhor prognóstico. Outras síndromes epilépticas que podem seguir-se à SW são a Síndrome de Lennox-Gastaut e a epilepsia multifocal (PAVONE *et al.*, 2020).

4. DIETA CETOGÊNICA

A dieta cetogênica é um tipo de tratamento nutricional indicado para o controle das crises epilépticas baseada na oferta abundante de gorduras, limitada em proteínas e pobre em carboidratos, sendo desenvolvida para mimetizar os efeitos bioquímicos do jejum, mantendo um estado de anabolismo. A metabolização e oxidação lipídica nos hepátócios gera um excesso de Acetilcoenzima A (Acetil-CoA) que, em uma dieta habitual, segue para a via do ciclo de Krebs e produz energia, na forma de Adenosina Trifosfato (ATP). Já na DC, a baixa concentração de oxaloacetato, reduz a velocidade de oxidação por meio do ciclo de Krebs, favorecendo a geração dos corpos cetônicos (acetoacetato, acetona e β-hidroxibutirato). Eles são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, por meio dos transportadores de ácido monocarboxílico, sendo o substrato energético para o cérebro. Dessa forma, a oferta excessiva de gordura é capaz de manter o estado metabólico de jejum, situação em que os lipídios são usados como fonte energética principal, mantendo um estado de cetose. As principais alterações metabólicas induzidas pela DC incluem o aumento dos corpos cetônicos no plasma e o efeito destes, como sedação, acidose, desidratação parcial, estabilização dos níveis séricos de glicose, aumento da concentração lipídica e a adaptação cerebral. As alterações metabólicas podem causar um quadro de letargia e sonolência no início do tratamento, que pode variar de três a 20 dias. O excesso de corpos cetônicos pode gerar uma cetoacidose ou acidose metabólica que podem evoluir com vômitos recorrentes, inapetência, hipotonia e hipotensão que, caso não sejam tratados, impactam na adesão ao tratamento (SAMPAIO *et al.*, 2018).

A literatura sugere diferentes mecanismos para o efeito antiepiléptico da dieta cetogênica. Pesquisas recentes descrevem que o tipo de ácidos graxos proposto na DC pode influenciar nesses mecanismos. Descrevem, ainda, as propriedades antiepiléticas dos ácidos graxos poli-insaturados, especialmente do ômega 3 e do ácido docosa-hexanoico, sugerindo uma maior eficácia em comparação com os ácidos saturados. Estudos em modelos animais sugerem uma alteração da membrana celular que pode estar associada à ativação de receptores de proliferação dos peroxissomos, sugerindo efeito anti-inflamatório e maior controle de crises epilépticas. De modo geral, o efeito da DC está associado à modulação dos neurotransmissores, potencial de membrana,

canais de íons, mudanças na concentração de monoaminas e ação neuroprotetora (KOSSOF *et al.*, 2008).

A concentração de neurotransmissores é a principal via estudada e a de maior evidência científica sobre o efeito da DC. Vários estudos referem que os corpos cetônicos modulam os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios (glutamato e ácido γ-aminobutírico – GABA, respectivamente) e influenciam suas concentrações. A hipótese GABAérgica é baseada na estimulação da glutamato descarboxilase no ciclo de Krebs, que converte glutamato em GABA, aumentando a concentração desse neurotransmissor inibitório, controlando a crise. Já na hipótese glutaminérgica a razão glutamato-cetose pode modular as funções fisiológicas por meio dos transportadores vesiculares de glutamato (VGLUT). Foi observado *in vitro* que o cloro tem função alostérica sob VGLUT, que é competitivamente inibido principalmente pelo acetoacetato e, em menor proporção, pelo β-hidroxibutirato. O acetoacetato, em doses altas, foi capaz de suprimir a liberação do glutamato e controlar as crises epilépticas de ratos expostos a drogas indutoras de crises. Propõe-se que essa modulação seja fundamental no controle excitatório, entretanto, o mecanismo molecular envolvido nesse processo ainda precisa ser elucidado (SAMPAIO *et al.*, 2018).

Associada à modulação dos neurotransmissores, o aumento da inibição ou redução da excitabilidade, se suficientemente intenso, também pode influenciar a função cerebral, controlando as crises epilépticas. A alta concentração de GABA parece estimular os receptores dos canais de cloreto, aumentando o influxo negativo de íons, modulando o potencial de ação e induzindo a hiperpolarização neuronal. A fase ascendente, de despolarização, é característica das crises epilépticas, assim, a hiperpolarização é responsável por inibir a ativação dos canais de cálcio e sódio, reduzindo a excitação neuronal (LIMA *et al.*, 2014).

Recentemente foi demonstrado por uma gama de trabalhos que o ácido decanoico, não os corpos cetônicos, tem propriedades antiepilépticas diretas em doses que produzem níveis plasmáticos semelhantes aos observados em pacientes com dieta de ácidos graxos de cadeia média. O ácido decanoico modifica as correntes pós-sinápticas excitatórias por meio da inibição direta dos receptores de glutamato, denominados receptores AMPA excitatórios. Este efeito é alcançado através da ligação não competitiva aos locais da hélice M3 do domínio transmembranar AMPA-GluA2. O antagonismo desses receptores AMPA é essencial no tratamento da epilepsia, visto que

eles estão espalhados por todo o cérebro, desempenham um papel crucial na geração e disseminação da atividade epiléptica e estão implicados no dano cortical induzido por convulsão (PALEOLOGOU *et al*., 2017).

O controle das crises após a retirada da DC, exceto em casos de erro inato do metabolismo, deve-se a efeitos neuroprotetores relativos à biogênese e função mitocondrial, por controle de apoptose e de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), fatores de transcrição e outras proteínas. Na epilepsia há redução de ATP e maior produção de ERO por disfunção nos complexos multienzimáticos da cadeia respiratória, que promove morte celular. A DC auxilia a reestabelecer o equilíbrio dos complexos multienzimáticos, reduzindo o estresse oxidativo gerado pela oxidação fosforilativa e otimizando a produção de ATP. Dessa forma, nas crianças com resposta à dieta, esta terapêutica parece orquestrar um efeito antioxidativo no cérebro, promovendo neuroproteção mesmo após o término do tratamento (SAMPAIO *et al.*, 2018).

As dietas cetogênicas são dividas em quatro tipos principais: dieta cetogênica clássica, Dieta Cetogênica com Triglicerídeos de Cadeia Média (DCTCM), dieta de Atkins modificada e dieta de baixo índice glicêmico. A DC clássica é a mais utilizada para epilepsia fármaco-resistente, de modo especial em lactentes, pré-escolares e nos casos de encefalopatias epiléticas. Cerca de 90% do seu valor calórico total corresponde a gordura, principalmente Triglicerídeos de Cadeia Longa (TCL), baixo teor de carboidratos e adequado de proteínas. É calculada de forma individualizada de acordo com as necessidades nutricionais da criança. Ela é realizada nas proporções 3:1 (3 g de gordura para 1 g de carboidrato e proteína) e 4:1 (4 g de gordura para 1 g de carboidrato e proteína) que pode ser regulada de acordo com a resposta e cetose do organismo. A DC com Triglicerídeos de Cadeia Média (TCM) permite uma ingesta maior de carboidratos, uma vez que usa óleo rico em TCM que são absorvidos de forma mais eficiente. Na DCTCM original, 60% do valor calórico seria obtido pelo TCM, 10% por proteína, 15% a 19% de carboidratos e 11% a 15% de TCL. Essa alta quantidade de TCM provoca cólicas, diarreia e vômitos na maioria das crianças. Por essa razão, foi proposta uma DCTCM modificada, em que 30% do valor calórico total é obtido por meio dos TCM e 30% por TCL. Porém, na prática, essa proporção deve ser adaptada individualmente de forma lenta para evitar repercussão gastrointestinal importante. A dieta de Atkins modificada é uma dieta mais liberal em relação à quantidade de calorias, proteínas e gordura, com um teor de 60% do valor calórico, restringindo apenas os

carboidratos. Os alimentos não precisam ser tão pesados, sendo facilmente encontrados em restaurantes, cafeterias e lanchonetes, permitindo maior independência do paciente e, consequentemente, melhor adesão ao tratamento. A dieta de baixo índice glicêmico tem como objetivo manter os níveis de glicemia baixos e estáveis, sem grandes flutuações, por meio do consumo exclusivo de carboidratos com índice glicêmico menor ou igual a 50. Nessa dieta, o teor de gordura é semelhante à dieta de Atkins, com ingesta permitida de carboidratos entre 40 e 60 g ao dia. É mais fácil de ser realizada, pois os alimentos são calculados em porções ou medidas caseiras e permite consumo de alimentos por todos da família e também em restaurantes. Os efeitos adversos são leves, como perda de peso, acidose, refluxo gastroesofágico e constipação. Vale ressaltar que em todos os tipos de DC, há sempre a necessidade de suplementação de vitaminas e minerais (SAMPAIO *et al.*, 2018).

5. DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST

A Síndrome de West não responde bem ao tratamento com drogas antiepilépticas convencionais, sendo comum o tratamento hormonal com ACTH, ou farmacológico com uso da vigabatrina. Ainda assim, os espasmos podem permanecer em até 33% a 56% dos pacientes, de forma que tratamentos alternativos têm sido foco atual de pesquisas, como a dieta cetogênica (SONG *et al.*, 2017). A DC aparece como uma boa opção terapêutica, tendo efeito inclusive na qualidade de vida dos pacientes, que apresentam aumento do nível de alerta em longo prazo, aumento da interação com o ambiente, ganhos de desenvolvimento notáveis, diminuição das visitas aos serviços de emergência e/ou de hospitalizações (KAYYALI *et al.*, 2014). De forma geral, os estudos sobre a terapia prosseguem apresentando resultados promissores e buscam agora a consagração do tratamento, investigando a melhor forma de prescrição e duração da terapia, além de conhecer e controlar efeitos colaterais.

Os efeitos adversos relatados da dieta cetogênica incluem distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, e perfis lipídicos elevados, como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (KANG *et al.*, 2011). Há ainda a sugestão de efeitos crônicos como deficiências vitamínicas, distúrbios do crescimento, doenças ósseas, dislipidemia e cálculos renais (HIRANO *et al.*, 2015). Contudo, os efeitos graves que demandam intervenção médica são raros e, quando

comparados aos efeitos adversos potencialmente significativos do ACTH e vigabatrina, a DC pode ser considerada uma modalidade mais segura, ainda que mais difícil de aplicar para alguns cuidadores (DRESSLER *et al*., 2019; KAYYALI *et al*., 2014).

Quanto ao tempo de duração da terapêutica com DC, os estudos ainda não mostram um tempo ideal. Entretanto, é indicado que a melhora precoce dos resultados do eletroencefalograma (EEG) após o início da dieta pode auxiliar na avaliação da resposta a esse tratamento. A falta de melhora clínica ou do EEG após 3 meses de dieta podem indicar eficácia ruim a longo prazo, de forma que outras terapias deveriam ser recomendadas (ZHANG *et al.*, 2019). Uma pesquisa norte-americana com 26 crianças observou que entre 10 e 13 meses, 19% dos pacientes encerraram a DC devido à percepção de falta de eficácia ou dificuldade em manter a dieta, evidenciando maiores desafios para o uso a longo prazo (NUMIS *et al*., 2011).

Um estudo sul-coreano com 129 crianças comparou dois grupos de pacientes com espasmos infantis refratários. O primeiro grupo utilizou DC a curto prazo (8 meses) e o outro fez uso a longo prazo (mais de 2 anos). Os resultados indicam a ausência de diferenças estatisticamente significativas, mas trazendo considerações importantes. Observou-se que o grupo que fez a dieta por mais de 2 anos teve maior frequência de eventos adversos graves como osteopenia e cálculos uretrais, além de falhas significativas de crescimento (KANG *et al*., 2011). Assim, já existem indicativos de priorização do uso da DC em curto prazo, porém ainda carecem maiores pesquisas para o estabelecimento de um padrão.

5.1. Dieta Cetogênica como primeira linha no tratamento da Síndrome de West

Há dificuldade em conseguir uma quantidade suficiente de pacientes com SW em condições de saúde adequadas para realização de ensaios clínicos randomizados e, com isso, verificar de forma contundente a eficácia da DC, empecilho que se torna ainda maior quando se buscam pacientes virgens de tratamento para introdução da DC como primeira linha (DRESSLER *et al*., 2019). Mas estudos prospectivos têm sido mais frequentes, mesmo que com uma amostragem pequena de pacientes.

Um trabalho norte-americano prospectivo com 104 crianças, que incluiu pacientes sem tratamento prévio – e introduziu a DC como primeira linha terapêutica –

e crianças tratadas previamente com vigabatrina ou corticosteroides, relatou cessação completa dos espasmos em 37% dos pacientes por um período de pelo menos 6 meses (HONG *et al*., 2010).

Em uma coorte europeia combinada com 101 crianças, em que 18% dos pacientes eram virgens de tratamento, compararam-se as respostas terapêuticas destes às de pacientes que já haviam feito tratamento prévio com vigabatrina. No primeiro grupo, o ACTH se mostrou superior à DC para se atingir remissão clínica e eletrográfica das crises ao 28º dia de tratamento, no entanto a taxa de recorrência das crises foi superior naqueles tratados com ACTH e não houve diferença significativa entre os tratamentos quanto à cessação das crises a longo prazo (DRESSLER *et al*., 2019).

De forma geral, há indícios de que a DC é um tratamento seguro e eficaz para a SW (KAYYALI *et al*., 2014; DRESSLER *et al*., 2019). Há pesquisadores que defendem, com cautela, que a DC pode ser considerada ao menos tão eficaz quanto o tratamento com ACTH (DRESSLER *et al*., 2019). Porém, pelo escasso número de ensaios clínicos randomizados, o uso da DC como primeira linha terapêutica é limitado, sendo considerado em cenários de SW refratária.

O ACTH em alta dose mantém-se como primeira linha de tratamento, embora trabalhos atuais sugiram que não há evidência de que doses elevadas tenham eficácia superior a dosagens inferiores (SONG *et al*., 2017; TIBUSSEK *et al*., 2017). Após o ACTH, alternativas aceitas são a vigabatrina e corticosteroides.

5.2. Dieta Cetogênica no tratamento da Síndrome de West Refratária

A maior parte dos estudos aborda a DC como um tratamento adjuvante e/ou uma medida a ser adotada em pacientes refratários à terapia medicamentosa. A epilepsia refratária ou resistente a medicamentos é definida pela persistência na frequência das crises apesar do uso de dois ou mais medicamentos antiepilépticos em dosagem adequada, 35% dos portadores de epilepsia em geral continuam com convulsões apesar do tratamento padrão-ouro. Dessa forma, o estudo de novas medidas terapêuticas tem se tornado necessário (LEE *et al*., 2013; SONG *et al*., 2017). Trabalhos pequenos têm demonstrado resultados promissores em relação ao uso da DC. Uma revisão sistemática analisou 14 estudos observacionais que tratavam da eficácia da DC em espasmos infantis e concluiu que essa terapia pode ser benéfica para esses pacientes, já que a

mediana de remissão completa das crises foi em torno de 35% e a taxa de eficácia, ou seja, quantidade de crianças com remissão de pelo menos 50% na frequência das crises, foi de 60% em curto prazo (6 meses) (PREZIOSO *et al.*, 2018).

Um estudo realizado no Japão avaliou a eficácia da DC em seis pacientes menores de três anos com SW refratária ao tratamento com ACTH. Os pesquisadores perceberam melhoras clínicas e no EEG em cinco dos seis pacientes, a resolução da hipsarritmia também foi alcançada em cinco pacientes, porém apenas dois apresentaram controle total das crises. Mesmo nos casos em que não se atingiu remissão completa, a DC mostrou-se benéfica, visto que foi capaz de resolver a hipsarritmia, que é um estado epiléptico encefalográfico que causa deterioração psicomotora. Assim, esse estudo relatou a eficácia da DC, mas com a ressalva de que é preciso atentar aos distúrbios gastrointestinais gerados pela dieta, incluindo a recusa alimentar das crianças (HIRANO *et al*., 2015).

Outro estudo também avaliou a DC na SW como terapia para a melhora dos padrões hipsarrítmicos. O objetivo era investigar se a melhora precoce nos padrões eletroencefalográficos era um preditor de resposta à dieta. Os pacientes desse estudo eram refratários à primeira linha de tratamento com ACTH e corticosteroides orais e também não obtiveram boas respostas com a terapia de segunda linha (uso de pelo menos dois antiepilépticos apropriados). Foi possível concluir que os pacientes que não demonstraram boa melhora nos padrões de hipsarritmia em três meses de tratamento teriam uma eficácia da dieta a longo prazo considerada ruim, logo o EEG poderia ser usado como um preditor de resposta da dieta. Além disso, esse estudo trouxe também bons resultados em relação a terapia dietética: 61,5% dos pacientes obtiveram redução de 50% ou mais das crises em seis meses de terapia e 10% ficaram livres de crises (ZHANG *et al*., 2019).

Pesquisadores sul-coreanos conduziram um estudo que recomenda a DC para casos não responsivos ao tratamento farmacológico. Embora o ACTH seja considerado o agente mais eficaz para tratamento de espasmos infantis, segundo os autores, ele não está disponível na maioria dos países asiáticos. Em sua coorte, a vigabatrina foi o medicamento antiepiléptico mais utilizado, com taxa de resposta de 35,8%. O topiramato foi o segundo mais empregado, particularmente em associação à vigabatrina, com taxa de resposta de 26,9%. A DC foi proposta aos 20,3% de pacientes não responsivos a duas ou mais drogas. Destes, 50% apresentaram cessação completa dos

espasmos, 28,6% dos pacientes tiveram resposta parcial e apenas 21,4% não apresentaram respostas, demonstrando uma eficácia superior ao tratamento farmacológico isolado. Outra informação importante a ser considerada nessa pesquisa são os potenciais indicadores prognósticos: pacientes com espasmos de origem criptogênica e de início tardio possuem uma evolução mais favorável e maiores respostas às drogas antiepilépticas (LEE *et al*., 2013).

Ainda em relação a indicadores prognósticos, o trabalho coreano de Kang *et al.* (2011) notou que os pacientes que mantiveram desfechos livres de crises foram os que apresentaram resposta precoce à DC. Além disso, reforça dados de estudos citados anteriormente ao constatar que pacientes recidivantes geralmente possuem etiologias diversas para as crises, já pacientes que normalizavam o EEG após a dieta tinham um prognóstico mais favorável.

Na coorte retrospectiva de Numis *et al.* (2011), obtiveram-se resultados positivos frente à SW, com redução maior que 50% das crises em 85% dos pacientes após um a três meses e 46% dos pacientes tiveram uma redução maior que 90%, incluindo 34% com cessação total de espasmos. Não houve aumento ou acréscimo de fármacos antiepilépticos e 23% dos pacientes tiveram suas doses de antiepilépticos reduzidas. Também foram avaliados os padrões eletroencefalográficos, considerando que os pacientes apresentaram hipsarritmia ou hipsarritmia modificada ao diagnóstico. A dieta cetogênica apresentou resultados de melhora do EEG em 38% das crianças, 4% apresentaram normalização do EEG, 42% não tiveram mudança e 15% não apresentaram EEG para avaliação (NUMIS *et al.*, 2011).

Em um estudo prospectivo norte-americano, realizado com a participação de 20 crianças entre 2009 e 2012, foi relatada redução das convulsões superior a 50% em 70% dos pacientes três meses após o início da dieta. Tal marco foi alcançado por 72% e 76% dos pacientes em seis meses e 12 meses, respectivamente, e 100% dos pacientes após 24 meses. A redução das convulsões foi superior a 90% em 20% dos pacientes em três meses, 22% em seis meses e 35% em 12 meses (KAYYALI *et al*., 2014). Ressalta-se que o estudo analisou uma amostra pequena, mais pesquisas são necessárias para definir um tempo ideal de administração da DC.

6. CONCLUSÃO

Este capítulo forneceu uma atualização das evidências disponíveis sobre o uso da dieta cetogênica na Síndrome de West obtidas nos últimos 10 anos. Futuramente, acredita-se que a DC possa apresentar eficácia semelhante ao ACTH em longo prazo, porém com menor frequência de recorrências e efeitos adversos graves. Os estudos demonstraram que a DC apresenta consistência no controle da Síndrome de West refratária, com melhora na qualidade de vida dos pacientes e familiares, devendo ser considerada precocemente como método terapêutico. No entanto, são necessários mais estudos para desenvolvimento de protocolos terapêuticos e maximização dos resultados, a fim de que a dieta cetogênica possa ascender ao patamar dos tratamentos padrão-ouro.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DRESSLER, A. *et al*. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. Epilepsia, v. 60, n. 3, p. 441-451, 2019.

GOMES, M.D.C. *et al*. Os 50 anos de uso do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no tratamento da Síndrome de West: revisão de literatura e protocolo da UNIFESP. Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, v. 14, n. 1, p. 27-32, 2008.

HIRANO, Y. *et al*. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. Brain & Development, v. 37, n. 1, p. 18-22, 2015.

HONG, A.M. *et al*. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. Epilepsia, v. 51, n. 8, p. 1403-1407, 2010.

KANG, H.C. *et al*. Comparison of short-versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. Epilepsia, v. 52, n. 4, p. 781-787, 2011.

KAYYALI, H.R. *et al*. Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms. Pediatric Neurology, v. 50, n. 3, p. 224-227, 2014.

KOSSOFF, E.H. *et al*. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia, v. 50, n. 2, p. 304-317, 2009.

LEE J. *et al*. Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. Brain & Development, v. 35, n. 8, p. 821-826, 2013.

LIMA, P.A. *et al*. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. Clinics, v. 69, n. 10, p. 699-705, 2014.

LUX, A.L. Latest american and european updates on infantile spasms. Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 13, n. 3, p. 334-342, 2013.

NUMIS, A.L. *et al*. The relationship of ketosis and growth to the efficacy of the ketogenic diet in infantile spasms. Epilepsy Research, v. 96, n. 1-2, p. 172-175, 2011.

PALEOLOGOU, E. *et al*. Use of the ketogenic diet to treat intractable epilepsy in mitochondrial disorders. Journal of Clinical Medicine, v. 6, n. 6, p. 56, 2017.

PAVONE, P. *et al*. West syndrome: a comprehensive review. Neurological Sciences, v. 41, p. 3547–3562, 2020.

PAVONE, P. *et al*. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. Brain & Development, v. 36, n. 9, p. 739-751, 2014.

PREZIOSO, G. *et al*. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: a systematic review. Acta Neurologica Scandinavica, v. 137, n. 1, p. 4-11, 2018.

SAMPAIO, L.P.B. *et al*. ABC da Dieta cetogênica. Editora DOC Content, v.1, p.220, 2018.

SONG, J.M. *et al*. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. Clinical Neuropharmacology, v. 40, n. 2, p. 63-84, 2017.

TIBUSSEK, D. *et al*. Treatment of infantile spasms: report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. Neuropediatrics, v. 47, n. 3, p. 139-150, 2016.

WIRRELL, E.C. *et al*. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. Epilepsia, v. 56, n. 4, p. 617-625, 2015.

YUSKAITIS, C.J. *et al*. Infantile spasms of unknown cause: predictors of outcome and geneotype-phenotype correlation. Pediatric Neurology, v. 87, n.2, p. 23-29, 2018.

ZHANG, Y. *et al*. Prognostic utility of hypsarrhythmia scoring in children with West syndrome after ketogenic diet. Clinical Neurology and Neurosurgery, v.184, n.1, p.105402, 2019.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 04

METEMOGLOBINEMIA: UM DIAGNÓSTICO DESAFIADOR

AUTORES

ÉRIKA DE LIMA SOUZA[1]
ISABEL GOULART FONSECA[1]
LAVÍNIA DA SILVA DIAS[1]
LUIZA SOARES FONSECA[1]
MARINA GUERRA MAIA COELHO[1]
ARIANNY HELLEN DE OLIVEIRA SOARES[1]
BEATRIZ PESSANHA DIAS TEIXEIRA[1]
BRENDA DE SOUZA FERREIRA[1]
CARLA MENEGHETTI GALDINO[1]
GABRIELA CARNEIRO NEVES[1]
GABRIELA DE PAULA FAGUNDES NETTO[1]
HUGO DUARTE MASCARENHAS DE CASTRO[1]
IGOR CRUZ DE PAULA[1]
ISABELLA GUIMARÃES SILVA ALÍPIO[1]
JONAS MUNCK DE OLIVEIRA[1]
LAILA SOUZA RIBEIRO[1]
LAIS RODRIGUES MAIA[1]
LARISSA VALDIER CERQUEIRA[1]
LETÍCIA GIANCOLI JABOUR[1]
MARIANA CAMPOS[1]
MATHEUS FRANCO ARAÚJO[1]
RAFAEL BATITUCCI BARBEITOS[1]
VICTOR DOS REIS CUNHA[1]
DIEGO JUNQUEIRA SARKIS[2]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.
[2]Professor do Departamento Materno-infantil, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

1. INTRODUÇÃO

A metemoglobinemia é uma condição com potencial de risco de vida, na qual a hemoglobina é oxidada para formar metemoglobina (MetHb), que é incapaz de se ligar ao oxigênio, resultando no transporte deficiente deste gás e, consequentemente, hipóxia tecidual (BROWN & BOWLING, 2013). Outro fator que colabora para a hipóxia tecidual nessa condição é o aumento da afinidade do oxigênio pela hemoglobina, o que prejudica ainda mais a liberação de oxigênio para os tecidos (NASCIMENTO *et al*., 2008).

Embora incomum e com incidência desconhecida, essa desordem pode resultar de processos congênitos ou, principalmente, de processos adquiridos. A causa mais comum de metemoglobinemia congênita é a deficiência da enzima citocromo B5 redutase (CYB5R), herdada de forma autossômica recessiva e com expectativa de vida consideravelmente reduzida em decorrência de complicações neurológicas (NASCIMENTO *et al*., 2008; ZÁRATE-ASPIROS *et al*., 2013). A forma adquirida surge após exposição a oxidantes diversos que favorecem a formação da MetHb. Além disso, uma variedade de medicamentos são capazes de induzir a metemoglobinemia, sendo a dapsona e a benzocaína as principais causadoras dessa morbidade (SKOLD *et al*., 2011; LUDLOW *et al*., 2020).

A apresentação clínica da metemoglobinemia é proporcional ao nível de MetHb. O sintoma inicial costuma ser a cianose e, quando a MetHb alcança altos níveis séricos, pode haver arritmia, acidose, convulsões, coma e até morte. Sendo assim, a metemoglobinemia deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com cianose e saturação periférica de oxigênio reduzido, sendo o tratamento precoce imprescindível para evitar piores desfechos (SKOLD *et al*., 2011).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi revisar a etiologia, as principais manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento adequado da metemoglobinemia em pacientes pediátricos.

2. MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório e descritivo. Foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Metemoglobinemia”, “Metemoglobina”, “Pediatria”, “Cianose”, “Diagnóstico”, “Terapêutica” e seus respectivos correspondentes em inglês: “*Methemoglobinemia*”, “*Methemoglobin*”, “*Pediatrics*”, “*Cyanosis*”, “*Diagnosis*”,

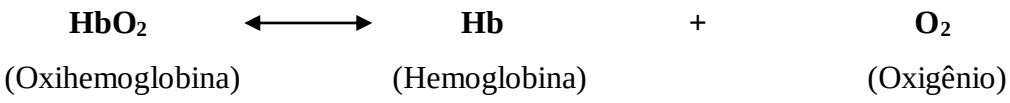
"*Therapeutics*", com a utilização do operador booleano "*AND*". A pesquisa foi realizada no mês de outubro de 2020 e foram incluídos na revisão 22 artigos. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos referentes aos anos 2000 a 2020, publicados em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas português, espanhol e inglês. Foram selecionados estudos que versavam sobre a metemoglobinemia na faixa etária pediátrica. Foram excluídas as pesquisas que não tinham como objetivo principal o estudo da metemoglobinemia em pacientes pediátricos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Etiologia

A metemoglobina é gerada pela oxidação do íon ferroso (Fe^{+2}) presente na estrutura da hemoglobina a íon férrico (Fe^{+3}), constituindo a hemoglobina férrica (RODRIGUES *et al*., 2011; NASCIMENTO *et al*., 2008). A metemoglobina é incapaz de transportar o oxigênio e, além disso, gera alteração alostérica na hemoglobina, aumentando a afinidade de sua ligação ao oxigênio e, com isso, dificultando sua liberação para os tecidos e desviando a curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda (Esquema 1) (RODRIGUES *et al*., 2011; NASCIMENTO *et al*., 2008). Assim, níveis elevados de MetHb podem causar hipóxia tecidual tanto pela falta de hemoglobina livre para ligar-se ao oxigênio (anemia relativa), quanto pela dificuldade de liberação deste gás (SKOLD *et al*., 2011; NASCIMENTO *et al*., 2008).

Esquema 1. Curva de dissociação da hemoglobina.



Em indivíduos normais, há formação diária de MetHb em resposta a situações de estresse oxidativo, entretanto, mecanismos protetivos endógenos tornam seus níveis inferiores a 1% (SKOLD *et al*., 2011; NASCIMENTO *et al*., 2008). Nesse sentido, aproximadamente 95% da MetHb é removida com o auxílio da via b5-MetHb redutase (RODRIGUES *et al*., 2011; SKOLD *et al*., 2011; NASCIMENTO *et al*., 2008). Os 5% restantes da contrarregulação ocorre pela ação do sistema enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)-MetHb redutase (SKOLD *et al*., 2011).

A metemoglobinemia é caracterizada por elevados níveis de MetHb no sangue, podendo ser hereditária ou adquirida, sendo esta última a forma mais frequente (RODRIGUES *et al*., 2011; SKOLD *et al*., 2011). A forma adquirida desenvolve-se mediante a exposição a agentes oxidantes exógenos, comumente nitratos, cloratos e compostos derivados de anilina, ou, ainda, a partir de outras situações que provoquem estresse oxidativo (RODRIGUES *et al*., 2011; SKOLD *et al*., 2011). Destaca-se que alguns medicamentos, em especial a dapsona e a benzocaína, podem desencadear quadros de metemoglobinemia (SKOLD *et al*., 2011; LUDLOW *et al*., 2020). Nesses contextos, há aceleração da formação da MetHb, impedindo sua neutralização pelos sistemas enzimáticos corporais, fato que, geralmente, afeta primeiro órgãos com maior demanda por oxigênio (RODRIGUES *et al*., 2011; SKOLD *et al*., 2011).

Já a forma hereditária possui padrão genético autossômico recessivo, o qual gera deficiência da enzima CYB5R ou presença de hemoglobina anormal, incapaz de ser reduzida (RODRIGUES *et al*., 2011; SKOLD *et al*., 2011). Pacientes homozigotos apresentam níveis elevados de MetHb ao longo de toda sua vida, o que permite que desenvolvam considerável tolerabilidade, apresentando sintomas apenas quando seus níveis ultrapassam 40% de sua hemoglobina total (RODRIGUES *et al*., 2011). Os heterozigotos, em condições normais, são capazes de manter os níveis corporais de MetHb dentro dos limites adequados (abaixo de 1%), entretanto, ao serem expostos a situações de estresse oxidativo agudo, podem desenvolver a metemoglobinemia devido a ausência de mecanismos de tolerabilidade para enfrentar adequadamente altos níveis de MetHb (RODRIGUES *et al*., 2011).

Na infância, a atividade da enzima responsável pela redução da MetHb, o dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido metemoglobina redutase (NADH-MR), é baixa. Portanto, quando há exposição inadvertida a uma substância química, a possibilidade de causar metemoglobinemia é muito maior do que nos adultos (VENTURA *et al*., 2013). Essa susceptibilidade é ainda maior em lactentes, uma vez que a hemoglobina fetal é mais facilmente oxidada e o pH intestinal elevado pode promover o crescimento de bactérias gram-negativas conversoras de nitratos alimentares em nitritos, aumentando o poder de oxidação do organismo (REHMAN, 2001).

3.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da metemoglobinemia são decorrentes do aumento da MetHb no sangue (acima de 1,5% do total de hemoglobina), e têm como substrato a diminuição da capacidade carreadora de oxigênio e consequente hipóxia tecidual. As manifestações clínicas dependem da concentração de MetHb, de forma que, geralmente, o quadro é mais severo em

pacientes com alguma condição pré-existente, tais como anemia e doença cardiorrespiratória (NASCIMENTO *et al*., 2008). No entanto, em geral, os sintomas iniciais são vagos e inespecíficos e aumentam proporcionalmente à elevação dos níveis de MetHb (Tabela 1).

Nesse contexto, a fração metemoglobina (fMetHb) abaixo de 15% resulta somente em pigmentação acinzentada da pele, mas é comum essa condição passar despercebida. Acima de 12% a 15% é encontrado o sangue marrom "cor de chocolate", porque naturalmente a ligação da hemoglobina ao oxigênio garante a coloração vermelha habitual ao sangue, porém a MetHb não consegue se ligar efetivamente ao oxigênio e transportá-lo aos tecidos do corpo, mal oxigenando o organismo, assim o sangue adquire uma coloração anormal (OLIVEIRA, 2013). Além da coloração marrom do sangue, ocorre a cianose central que não responde à administração de oxigênio suplementar e é desproporcional aos discretos sintomas gerais. A cianose central é definida como a coloração azulada da pele e também das mucosas, como a língua e a mucosa oral, observada quando a concentração de hemoglobina está reduzida nos capilares ou na presença de MetHb em concentrações acima dos valores normais, correspondendo a uma redução significativa da quantidade de oxigênio disponível para circulação sistêmica (ORLANDI *et al*., 2020).

Nota-se, ainda, que quando os níveis da fMetHb excedem 20% do total de hemoglobina, o paciente pode apresentar-se ansioso, com tontura e cefaleia. Já os níveis entre 30 e 50% podem causar fadiga, confusão mental e taquipneia, enquanto que acima de 50% é favorável à apresentação de um quadro clínico mais severo com presença de acidose, convulsões e coma. Por fim, níveis acima de 70% são fatais (CARVALHO *et al*., 2011).

Tabela 1. Manifestações clínicas de acordo com a fração de metemoglobina.

Fração metemoglobina (fMetHb)	Sintomas
< 15%	Pele acizentada
15 – 20%	Sangue marrom "cor de chocolate" e cianose
20 – 30%	Ansiedade, tontura e cefaleia
30 – 50%	Fadiga, confusão mental e taquipneia
50 – 70 %	Acidose, convulsões e coma
>70%	Fatal

Fonte: Adaptado de Orlandi *et al*. (2020).

De forma geral, deve-se suspeitar de metemoglobinemia quando a cianose central presente no paciente não é associada a sinais e sintomas pulmonares e/ou cardíacos ou quando a cianose é discrepante em relação à pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2).

3.3 Diagnóstico

O diagnóstico de metemoglobinemia é simples, porém depende de um alto nível de suspeição para a doença (CARVALHO *et al*., 2011). A suspeita se dá inicialmente em pacientes com cianose central, sem melhora à oferta de oxigênio suplementar e que apresentam nível de pressão parcial de oxigênio (PaO_2), medido por gasometria arterial, normal. Além disso, observa-se uma disparidade entre os níveis de saturação de oxigênio medido pela gasometria arterial – normal – e pelo oxímetro de pulso – alterado (RODRIGUES *et al*., 2011).

Dado também relevante para o diagnóstico é a observação laboratorial de coloração sanguínea amarronzada, caracterizada como “cor de chocolate”.

A confirmação diagnóstica pode ser feita pela análise sanguínea das concentrações das frações de hemoglobina através de espectrofotometria (VIRŠILAS *et al*., 2019).

O padrão-ouro para o diagnóstico é o exame de co-oximetria, o qual é vantajoso por não ser invasivo e por ser capaz de medir os níveis sanguíneos dos diversos tipos de desoxiemoglobina também por meio de espectrofotometria. O princípio dessa medição se baseia no fato de a concentração de uma substância em uma solução se relacionar com a intensidade de um feixe de luz transmitido pela solução. Cada um dos tipos estruturais da hemoglobina possui um espectro de absorvência característico, o qual é medido em comprimentos de onda pelo co-oxímetro, permitindo identificar as concentrações de MetHb, oxiemoglobina, carboxiemoglobina, sulfemoglobina, hemoglobina reduzida, entre diversas outras substâncias. Inclusive, o azul de metileno, utilizado para o tratamento dessa doença, é reconhecido pelo aparelho em uma faixa de comprimento de onda próxima à metemoglobina, podendo superestimar sua concentração (NASCIMENTO *et al*., 2008).

No caso de metemoglobinemia congênita, a oximetria de pulso realizada precocemente pode ser importante na realização do diagnóstico precoce, pois, apesar de não oferecer níveis exatos de saturação de oxigênio, mostra alterações que alertam para o início de uma investigação (WARD *et al*., 2019). Nesse caso, também é importante investigar o tipo de metemoglobinemia apresentada pelo paciente, por meio do teste de atividade da enzima CYB5R e pela eletroforese de hemoglobina, que permitirá a identificação da presença de hemoglobina M (VIRŠILAS *et al*., 2019; NASCIMENTO *et al*., 2008).

Os diagnósticos diferenciais de metemoglobinemia incluem outras causas de cianose, como hipóxia decorrente de condições respiratórias ou cardiovasculares, vasoconstrição periférica (ex.: fenômeno de Raynaud, hipotermia), ou patologias menos comuns como sulfemoglobinemia.

Entre as doenças cardiovasculares, destacam-se as cardiopatias congênitas cianóticas, particularmente aquelas que envolvem shunt direito-esquerdo. Crianças com cardiopatia congênita cianótica apresentam pressão parcial de oxigênio e saturação de oxigênio reduzidas, enquanto crianças com metemoglobinemia apresentariam pressão parcial de oxigênio e saturação de oxigênio na gasometria arterial normais (REHMAN *et al*., 2001).

Quanto às condições respiratórias, pode-se citar as situações em que a concentração de oxigênio inspirado é diminuída. Em crianças, o cenário mais comum é a inalação de fumaça de incêndios domésticos, nos quais ocorre toxicidade devido à exposição ao monóxido de carbono e envenenamento por cianeto. Além disso, a obstrução das vias aéreas inferiores por partículas de fumaça e a obstrução das vias aéreas superiores por lesão térmica direta são comuns (REHMAN *et al*., 2001).

Quanto às condições de vasoconstrição periférica, o diagnóstico diferencial com o Fenômeno de Raynaud pode ser considerado. Nesses casos, é importante a investigação de doenças que podem apresentar esse fenômeno como acometimento secundário (Lúpus Eritematoso Sistêmico e esclerodermia, por exemplo) (SILVA *et al*., 2011).

Metemoglobinemia em crianças mais velhas deve ser diferenciada de sulfemoglobinemia. Na sulfemoglobinemia, átomos de enxofre são incorporados nos aneis de porfirina das hemoglobinas, formando sulfemoglobinas (SHb), a qual também é incapaz de transportar o oxigênio. A maioria das medicações que provocam metemoglobinemia (ex.: dapsona, sulfonamidas, fenacetina, nitratos) também podem causar essa condição. SHb pode ser diferenciada de MetHb utilizando-se solução de cianeto de potássio: MetHb apresentaria coloração avermelhada, enquanto SHb permaneceria marrom (GHARAHBAGHIAN *et al*., 2009; REHMAN *et al*., 2001).

É importante entender que a metemoglobinemia é um diagnóstico raro e, muitas vezes, esquecido em pacientes que apresentam cianose e dispneia não relacionada a causas cardiopulmonares (SOLIMAN & YASSIN, 2018).

3.4 Tratamento

Considerando o risco de complicações neurológicas e de fatalidade por metemoglobinemia, deve ser feito o tratamento adequado o mais precocemente possível.

Este tratamento deve ser baseado na etiologia, na cronicidade e, principalmente, na gravidade dos sintomas. Em geral, deve-se remover o agente indutor, administrar oxigênio em alto fluxo, observar clinicamente e realizar análise co-oximétrica evolutiva (NASCIMENTO *et al*.,

2008). A concentração sérica de MetHb tem importância secundária na definição da conduta, principalmente em casos agudos. Esse nível deve retornar ao valor basal dentro de 36 horas após cessamento da exposição ao agente causador. É crucial, portanto, reconhecer o agente que causou o quadro e interromper a exposição para impedir a recorrência da doença (SAHU *et al*., 2020).

Em casos de manifestações clínicas mais graves, como sintomas neurológicos, ansiedade, dispneia, sinais de baixo débito cardíaco, além das condutas citadas, deve-se utilizar o antídoto específico para o caso, o azul-de-metileno. Contudo, alguns estudos sugerem este uso baseando-se somente na fMetHb, independentemente do estado clínico do paciente. Sendo assim, o uso do azul-de-metileno é recomendado quando a fMetHb ultrapassa 30% (GREER *et al*., 2005; HAYMOND *et al*., 2005).

O azul-de-metileno é uma tiazina com propriedade antisséptica e oxidante dose-dependente, a qual ativa a NADPH metemoglobina redutase (sistema enzimático alternativo), que o reduz a leucoazul-de-metileno. Esse, então, doa elétrons para a metemoglobina, conseguindo, assim, transformá-la em hemoglobina novamente (CHUI *et al*., 2005). Essas duas substâncias são lentamente excretadas pelos rins, inclusive cursando com urina azulada durante o tratamento, então deve haver cautela no uso em pacientes com insuficiência renal (NASCIMENTO *et al*., 2008).

O antídoto deve ser administrado com posologia de 1-2 mg/kg, via endovenosa, em solução a 1%, durante 5 minutos. A administração rápida e o uso de doses acima das recomendadas podem provocar dor torácica, dispneia, hipertensão, diaforese e aumentar paradoxalmente a fMetHb. Após infusão, espera-se que a fMetHb caia de forma acentuada dentro de 30 a 60 minutos. Quando necessário, doses adicionais podem ser administradas a cada hora, não devendo ultrapassar 7 mg/kg de peso no total (NASCIMENTO *et al*., 2008).

Vale citar que nos casos de metemoglobinemia congênita pode haver ausência de sintomas hipóxicos ainda que haja níveis de fMetHB entre 35 e 40% (NASCIMENTO *et al*., 2008; HAYMOND *et al*., 2005). Nesses casos, pode haver descompensação clínica por desequilíbrio global na relação entre gasto e oferta de oxigênio - como por anemia, doenças cardiopulmonares, ou por síndrome da resposta inflamatória sistêmica - ou por exposição a substâncias oxidantes, com possível aumento dos níveis de MetHb. Tais situações clínicas reforçam a individualidade do tratamento, orientado pela clínica, considerando ainda que, nesses casos, somente pacientes com deficiência de CYB5R apresentam resposta consistente ao tratamento com azul de metileno (NASCIMENTO *et al*., 2008).

Em algumas situações específicas, refratárias ao uso de azul de metileno, observa-se o uso de outras terapias, incluindo exsanguineotransfusão, oxigenoterapia hiperbárica e o uso de ácido

ascórbico. A oxigenioterapia hiperbárica e a exsanguineotransfusão são reservadas para os casos graves, acompanhados de preferência em ambiente de terapia intensiva. O ácido ascórbico não funciona bem para casos de metemoglobinemia aguda, apenas para casos selecionados de deficiência do dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido metemoglobina redutase (NADH-MR) sem gravidade (NASCIMENTO *et al.*, 2008).

Ademais, em casos específicos de metemoglobinemia secundárias ao uso de dapsona, a cimetidina pode contribuir para a reversão do caso, ao inibir a hidroxilação da dapsona e sua transformação em metabólito oxidante. Entretanto, a cimetidina se mostra ineficaz em casos de metemoglobinemia aguda (CARVALHO *et al.*, 2011).

4. CONCLUSÃO

A metemoglobinemia é uma situação médica desafiadora, visto que há outras patologias que refletem desequilíbrio na oferta e demanda de oxigênio, cursando com cianose e dispneia. Prioriza-se evitar as sequelas irreversíveis e as lesões graves que podem resultar da hipóxia tecidual, considerando que essas evidências por monitorização habitual podem ser tardias. O conhecimento das particularidades em relação à oximetria de pulso e à gasometria somado à clínica do paciente são cruciais para um diagnóstico preciso, que leva a um tratamento oportuno, individualizado e, principalmente, orientado pelo contexto clínico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, L.R. *et al*. Metahemoglobinemia durante a utilização de óxido nítrico em criança submetida a transplante cardíaco: relato de caso. Revista de Medicina, v. 96, n.2, p. 125, 2017.

BROWN, C. & BOWLING, M. Methemoglobinemia in bronchoscopy: a case series and a review of the literature. Journal of bronchology & interventional pulmonology, v. 20, n.3, p. 241, 2013.

CANNATA, G. *et al*. The dose makes the poison: A case report of acquired methemoglobinemia. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n.6, p. 1845, 2020.

CARVALHO, C. *et al*. Metemoglobinemia: Revisão a Propósito de um Caso. Arquivos de Medicina, v. 25, n.3, p. 100-106, 2011.

GHARAHBAGHIAN, L. *et al*. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia in two pediatric patients after ingestion of hydroxylamine sulfate. Western Journal of Emergency Medicine, v. 10, n.3, p. 197, 2009.

CHUI, J.S.W. *et al*. Nitrite-induced methaemoglobinaemia–aetiology, diagnosis and treatment. Anaesthesia, v. 60, n.5, p. 496, 2005.

GREER, F.R. *et al*. Infant methemoglobinemia: the role of dietary nitrate in food and water. Pediatrics, v. 116, n.3, p. 784-786, 2005.

HAYMOND, S. *et al*. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. Clinical Chemistry, v. 51, n.2, p. 434, 2005.

JOHNSON, S.F. Methemoglobinemia: Infants at risk. Current Problems in Pediatric and Adolescent. Health Care, v. 49, n.3, p. 57-67, 2019.

LUDLOW, J.T. *et al*. Methemoglobinemia. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2020.

NASCIMENTO, T.S. *et al*. Metemoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 58, n.6, p. 651-664, 2008.

OLIVEIRA, D.M. A importância do hemograma na anemia falciforme. Academia de Ciência e Tecnologia para conclusão do curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia Laboratorial, v. 58, n. 6, p. 651-664, 2008.

ORLANDI, M. *et al*. Cianosis en un paciente de 14 años. Presentación de un caso de metahemoglobinemia. Archivos Argentinos de Pediatría, v. 116, n. 3, p. e429-e432, 2018.

REHMAN, H.U. Evidence-based case review: Methemoglobinemia. Western Journal of Medicine, v. 175, n.3, p. 193, 2001.

RODRIGUES, D.F. *et al*. Metahemoglobinemia: Etiopatogenia e Quadro Clínico. Revista de Pediatria da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro, v. 12, n.1, p. 8, 2011.

SAHU, K.K. *et al*. Closing the saturation gap: a ten-year retrospective experience with methemoglobinemia. Internal and emergency medicine, v. 15, n.6, p. 1109, 2020.

SILVA, I. *et al*. Fenômeno de Raynaud. Angiologia e Cirurgia Vascular, v. 7, n.1, p. 13-20, 2011.

SKOLD, A. *et al*. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. Southern Medical Journal, v. 104, n.11, p. 757, 2011.

SOLIMAN, D.S. & YASSIN, M. Congenital methemoglobinemia misdiagnosed as polycythemia vera: Case report and review of literature. Hematology reports, v. 10, n.1, p. 7221, 2018.

SOUSA, W.E. *et al*. O estudo das interações medicamentosas fatais. Jornal Brasileiro de Farmacologia, v. 2, n.1, p. 405, 2019.

VENTURA, M.G. *et al*. "La importancia de la prevención y del diagnóstico de la metahemoglobinemia en la infancia." Formación Activa en Pediatría de Atención Primaria, v. 12, n.3, p. 137, 2019.

VIRŠILAS, E. *et al*. Congenital methemoglobinemia: Rare presentation of cyanosis in newborns. Clinics and Practice, v. 9, n.4, p. 1188, 2019.

WARD, J. *et al*. Congenital Methemoglobinemia Identified by Pulse Oximetry Screening. Pediatrics, v .143, n.3, p. e20182814, 2019.

ZÁRATE-ASPIROS, R. *et al*. Metahemoglobinemia congénita. Informe de un caso. Acta Pediátrica de México, v. 34, n.1, p. 39, 2013.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 05

ABORDAGEM CLÍNICA PARA GALACTOSEMIA HEREDITÁRIA

AUTORES

MARIA CLARA LARA REIS[1]
ARMANDO REIS JÚNIOR[2]
ANA LAURA CAMPOS RITTER BENITES[1]
ANDREZA ALMEIDA FERREIRA DE SOUZA[1]
MELISSA ÁVILA MACHADO[1]

FILIAÇÃO

[1]Discente de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, MG.
[2]Médico Pediatra, Hospital Santa Casa, Campo Belo, MG.

1. INTRODUÇÃO

A Galactosemia hereditária é um erro inato do metabolismo dos carboidratos. Erros inatos do metabolismo são doenças genéticas que rompem a função metabólica normal, nesse caso, haverá uma disfunção na via da galactose por uma herança autossômica recessiva.

A galactose é metabolizada pelas enzimas da via de Leloir; galactoquinase (GALK), galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) e UDP-galactose 4-epimerase (Gale), os defeitos nessas enzimas causam galactosemia. A deficiência grave de GALT, ou galactosemia clássica, é fatal no período neonatal, sendo imprescindível um diagnóstico precoce para um bom prognóstico.

O diagnóstico é estabelecido pela detecção de concentração elevada de galactose-1-fosfato eritrocitária, atividade da enzima uridiltransferase (GALT) de galactose-1-fosfato eritrocitária reduzida e/ou variantes patogênicas em GALT, pode ser feito também o uso de ferramentas de diagnóstico em genética molecular e ensaios da enzima GALT para distinguir a Galactosemia clássica das formas clínicas e bioquímicas variantes da deficiência de GALT (DEMIRBAS *et al.*, 2018).

O tratamento para a Galactosemia é a restrição alimentar de lactose. Embora a implementação de dieta restrita em lactose seja eficiente para resolver as complicações agudas, não é suficiente para prevenir complicações de longo prazo que afetam o cérebro e as gônadas femininas, os dois principais órgãos-alvos dos danos, necessitando de um acompanhamento multiprofissional (WELLING *et al.*, 2017).

O objetivo geral deste estudo é caracterizar a abordagem clínica para Galactosemia, evidenciando sua fisiopatologia, alterações bioquímicas e genéticas, além das formas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

2. MÉTODO

Estudo de revisão integrativa, de abordagem qualitativa e com análise descritiva. Para seu desenvolvimento foram delimitadas seis etapas: 1) problematização com a elaboração da questão norteadora; 2) definição dos descritores e critérios de inclusão e exclusão para o levantamento bibliográfico e seleção dos artigos; 3) coleta dos dados a serem utilizados; 4) classificação das evidências de forma hierárquica; 5) interpretação e

discussão dos resultados obtidos e 6) apresentação dos resultados de forma sumariada (SOUZA *et al*., 2010).

A busca por referenciais bibliográficos ocorreu entre abril e outubro nas bases de dados SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), plataformas do Google Acadêmico, do Ministério da Saúde, da Sociedade Brasileira de Pediatria. Foram pesquisados com filtros para idioma e ano de publicação. Os critérios de seleção foram artigos sobre a temática escritos em português, inglês, espanhol, publicados no período de 2009 a 2020, com preferência de artigos iguais ou acima de B2 segundo o Qualis Capes. Os critérios de exclusão foram os artigos em duplicidade, baixa qualidade no Capes e que não atenderam aos objetivos do estudo.

3. METABOLISMO NORMAL DA GALACTOSE

A principal fonte de galactose é a lactose presente no leite e derivados. Depois de ingerida, a lactose é hidrolisada pela lactase no lúmen intestinal, sendo quebrada em glicose e galactose. A galactose é, então, absorvida pelos enterócitos intestinais e transportada através da sua membrana em borda de escova pelos cotransportadores SGLT1, além da difusão facilitada na membrana basolateral dos enterócitos pelo GLUT2. Em seguida, se dirige ao fígado pelo sistema porta-hepático, sendo internalizado pelo GLUT2 (COELHO *et al*., 2017).

Devido à baixa afinidade e alta capacidade do GLUT2 e à fosforilação imediata para galactose-1-fosfato, a maior parte da galactose ingerida (88%) é retida no fígado, enquanto o restante é distribuído pelos órgãos e tecidos. Entre eles, inclui-se o cérebro, onde pode ser usada na produção de aminoácidos, e a glândula mamária de lactantes, para produzir a lactose do leite materno (COELHO *et al*., 2015).

De acordo com Demirbas *et al*. (2018), depois de entrar na célula, inicia-se a metabolização da galactose pela Via de Leloir. Para isso, a galactose que foi liberada na conformação β, deve ser convertida em seu α-anômero pela galactose mutarotase (GALM), sendo que as duas formas diferem na configuração da hidroxila no carbono-1 do anel. Desse processo, a α-galactose dá início à Via de Leloir (COELHO, 2015):

1. Segundo Demirbas *et al*. (2018), a α-galactose é primeiro convertida em galactose-1-fosfato (Gal-1-P) pela enzima galactoquinase (GALK);

2. Em seguida, a Gal-1-P e UDP-glicose são convertidas em glicose-1-fosfato (Glc-1-P) e UDP galactose, pela enzima GAL-1-P uridiltransferase (GALT), por uma reação de duplo deslocamento;
3. A conversão da UDP galactose em UDP glicose é, então, catalisada pela enzima UDP-galactose-4-epimerase (GALE), ao mesmo tempo que é responsável pela interconversão de UDP-N-acetilglucosamina e UDP-acetilgalactosamina;
4. Por fim, a fosfoglucomutase converte a glicose-1-fosfato em glicose-6-fosfato, produto final da via (SCHULER, 2018).

Deste modo, cada molécula de galactose que entra na via metabólica produz uma glicose-1-fosfato, que pode ser utilizada em várias vias metabólicas, como por exemplo, a via glicolítica, para obtenção de energia (PEDRO, 2018).

4. ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

A galactosemia é um erro inato de metabolismo causado pela deficiência de uma das enzimas que pertencem à via de Leloir do metabolismo da galactose, sendo elas: galactoquinase (GALK), galactose-1-fosfato uridililtransferase (GALT) e UDP-galactose 4-epimerase (GALE). Desse modo, a galactose é conduzida a vias alternativas do metabolismo, que podem gerar o acúmulo de metabólitos, como galactitol e galactonato (DEMIRBAS *et al*., 2018).

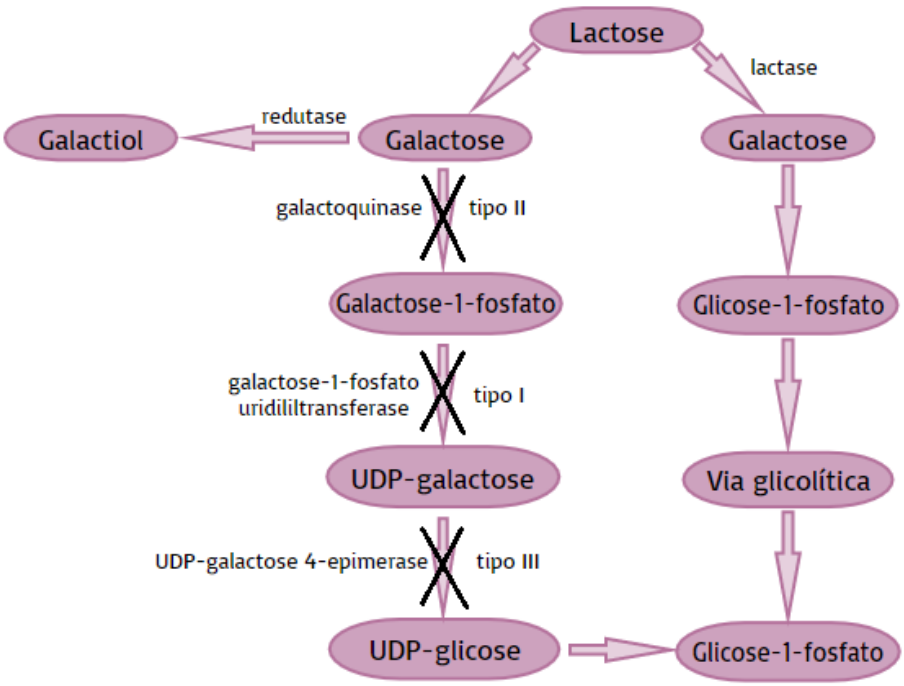
A galactosemia clássica ou do tipo I ocorre em indivíduos com deficiência de galactose-1-fosfato uridililtransferase (GALT), de modo que eles não conseguem metabolizar galactose-1-fosfato. Como consequência, galactose-1-fosfato e galactose se acumulam e são metabolizados pela via alternativa, formando galactitol e galactonato. A catarata pode ser explicada pelo acúmulo de galactitol, mas perturbações hepáticas, renais e cerebrais são menos claras e estão relacionadas ao acúmulo de galactose-1-fosfato e galactitol (SILVA & LOPES, 2015).

Na galactosemia do tipo II, a deficiência de galactoquinase (GALK) gera o aumento da concentração plasmática de galactose, que segue vias alternativas formando galactiol. O galactiol, quando acumulado nas células do cristalino dos olhos, causa a

formação de catarata, além do paciente apresentar o aumento da excreção urinária desse metabólito (BERRY, 2020)

A galactosemia do tipo III é causada pela deficiência na atividade da UDP-galactose 4-epimerase (GALE) e se apresenta em três formas: generalizada, intermediária e periférica. Na forma periférica, a deficiência de GALE atinge hemácias e leucócitos, mantendo atividade normal em outros órgãos e tecidos. Nesse sentido, esses pacientes geralmente assintomáticos mesmo na exposição a alta quantidade de lactose. Já a forma intermediária se relaciona com a deficiência de GALE em leucócitos e eritrócitos, além de ser reduzida em outros tecidos. Por outro lado, a forma generalizada é a mais grave, uma vez que a atividade de GALE é deficiente em todos os tecidos. Os sintomas clínicos são agudos e similares aos da deficiência de GALT, como vômitos, hipotonia, perda de peso, má alimentação, hepatomegalia, icterícia, disfunção hepática, sendo que a longo prazo pode resultar em atraso no desenvolvimento, dificuldade de aprendizagem e crescimento deficiente (DEMIRBAS *et al.*, 2018).

Figura 1. Metabolismo alterado na galactosemia.



Fonte: Demirbas *et al*. (2018).

5. ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O gene GALT está localizado na região 9p13, é organizado em 11 exons que medem ≈4,0 kb de DNA genômico e é expresso como um gene de manutenção. A análise de ~4kb do promotor GALT identificou três sítios Sp1 ricos em GC, um sítio AP-1 não palíndromo imperfeito (TCAGTCAG em -126 a -119), uma caixa CAAT, dois motivos E-box espaçados de 23 bp (em-146 a −141 bp –CAGGTG e −117 a −112 bp –CACGTG), e nenhuma sequência de caixa TATA. Um motivo de repetição Alu com evidência de variação de comprimento foi identificado no íntron 10. Consiste em uma repetição de nucleotídeo de poliadenina com três variantes de comprimento, (A) 17, (A) 24 e (A) 29 nas frequências de 47,5, 50,0 e 2,5%, respectivamente. Essas variantes de comprimento definiram associações com alelos GALT específicos. Os alelos mutantes p.Q188R e p.K285N estão em desequilíbrio de ligação com as variantes (A) 17 e (A) 24 Alu, respectivamente, enquanto (A) 29 é encontrado apenas associado ao alelo p.N314D (COELHO *et al.*, 2017).

Atualmente mais de 200 mutações foram identificadas no gene que codifica a GALT, estas acarretam em diminuição ou perda da sua atividade. As mutações Q188R e K285N perfazem 70% dos casos de GC em populações caucasianas americanas e a mutação S135L afeta 62% de portadores afrodescendentes americanos. Na mutação Q188R a glutamina da posição 188 é substituída por arginina, enquanto na mutação K285N, a lisina da posição 285 é trocada por uma glutamina, no caso da mutação S135L, a serina da posição 135 é substituída por uma leucina (RODRIGUES, 2016).

Acredita-se que a GAL, quando não tratada, simule uma série de defeitos genéticos herdados da N- glicosilação, pois há anormalidades aparentes observadas na glicosilação de uma série de glicoproteínas, como transferrina e FSH em mulheres afetadas. Pacientes não tratados com GAL mostraram ter glicanos truncados deficientes em ácido siálico e galactose, sugerindo montagem e processamento de N- glicano defeituosos (COMAN *et al.*, 2010).

6. ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS

Na Galactosemia Clássica, a deficiência na atividade da GALT leva ao acúmulo tecidual de GAL, galactose-1P e galactitol, sendo a GAL encontrada em maior

concentração acumulada por ser o primeiro metabólito da rota. As concentrações cerebrais de GAL e galactose-1P em pacientes não tratados podem atingir concentrações na faixa de milimolar. As observações feitas em complicações neonatais graves em pacientes com defeitos da via de Leloir, sugerem que a principal causa patogênica são os níveis elevados de Gal-1-P. O acúmulo de Gal-1-P tem sido associado a uma redução nos níveis de fosfato celular, bem como uma diminuição no ATP. Além disso, pode atuar como um inibidor de várias enzimas do metabolismo da glicose em vitro tais como glicose-6-fosfatase, glicose-6-fosfato desidrogenase, fosfoglicomutase, glicogênio fosforilase, bem como a enzima mio-inositol monofosfatase (IMPA 1), que é importante na sinalização e reciclagem de inositol. É hipotetizado que a deficiência de mio-inositol devido aos níveis elevados de Gal-1-P e o galactitol no período pré-natal pode ser responsável pela formação de disfunção cerebral na galactosemia clássica (DEMIRBAS *et al.*, 2018).

Análises de ressonância magnética e tomografia computadorizada em portadores da doença, com sintomas neurológicos em estágio avançado da doença, apontam para anormalidades na substância branca cerebral, aumento ventricular e atrofia cerebelar e cortical. Redução da densidade óssea e atraso de crescimento são outras consequências que podem ser desencadeadas em longo prazo. Apesar do tratamento adequado, surgem complicações a longo prazo incluindo compromisso cognitivo, défices motores, disfunção ovariana com redução da fertilidade nas mulheres e densidade óssea diminuída. A fertilidade masculina ainda não foi completamente estudada (RUBBIO-GOZALBO *et al.*, 2016).

Anormalidades de glicosilação também foram relatadas em pacientes de Galactosemia Clássica. A deficiência e / ou desequilíbrio de UDP-hexose foram apontados como um importante mecanismo patogênico. Padrão anormal de glicoproteínas e deficiência de glicolipídeos contendo galactose ou N-acetilgalactosamina foi observada em cérebro galactosemico pós-morte. Estudos com fibroblastos de pacientes descreveram galactosilação defeituosa. A glicosilação anormal também foi relatada em glicoproteínas séricas. Mais recentemente, IgG N- perfis de glicano foram sugeridos como um marcador sensível de tolerância à galactose (BALAKRISHNAN *et al.*, 2016).

Pacientes com GC apresentam aumento de marcadores de estresse oxidativo e reduzida capacidade antioxidante total no sangue. Os eritrócitos de pacientes

apresentam baixa concentração de proteínas totais e redução nas 8 atividades das enzimas $Na+K^{+}$-ATPase e Mg^{2+}-ATPase. Em fibroblastos de pacientes, a GAL causa perturbações na homeostase do cálcio e aumenta os níveis de estresse reticular. A glicosilação anormal de proteínas e alteração na expressão de diversos genes também foram encontrados em leucócitos de pacientes com GC. Corroborando com esses dados, mostra-se os efeitos similares em fibroblastos tratados com GAL, sugerindo que as alterações sejam similares em diferentes tipos celulares e teciduais (COMAN *et al.*, 2010).

Mesmo com uma dieta restrita de GAL, foi demonstrado que indivíduos adultos portadores da GC ou não, com cerca de 70 Kg produzem diariamente uma média de dois gramas de GAL. Acredita-se que a produção endógena de GAL inicia ainda durante a vida intrauterina, pois elevados níveis de galactitol e galactose-1P foram encontrados em cordão umbilical, eritrócitos e líquido amniótico de recém-nascidos com GC (COELHO *et al.*, 2015).

Na galactosemia do tipo II, onde há a deficiência de galactoquinase (GALK), não há o acúmulo de galactose-1P, portanto, a sintomatologia é branda, não é observada mortalidade. Por outro lado, o acúmulo de galactitol pode alterar o metabolismo do inositol, desencadeando uma série de desordens a nível celular. Vale ressaltar que na galactosemia do tipo II, em que o galactitol é o principal metabólito acumulado, não há a manifestação dos sintomas cerebrais e em apenas alguns casos ocorre o desenvolvimento de edema cerebral (TIMMERS *et al.*, 2015).

6.1 Deficiência cognitiva

Uma das complicações em longo prazo mais frequentes e bem estabelecidas é o comprometimento cognitivo. Na maioria dos estudos, as pontuações padrão de QI foram encontradas na média baixa (85 - 100), na faixa limítrofe-baixa (<85), com considerável variabilidade interindividual (COSS *et al.*, 2014).

Distúrbios motores, como coordenação, marcha, equilíbrio, tremores motores finos e ataxia grave são bastante frequentes, assim como problemas de memória, fala e linguagem. Estima-se que a deficiência de fala e linguagem afete 38 - 88% dos pacientes e não pode ser explicado apenas por habilidades cognitivas mais baixas em geral. A linguagem expressiva é afetada principalmente, com a linguagem receptiva ou

a compreensão relativamente preservada (WAISBREN *et al.*, 2012). Os pacientes apresentam anormalidades motoras da fala, como dispraxia infantil da fala e disfunção da voz, além do planejamento cognitivo da linguagem prejudicado em vários estágios, desde a conceituação até o planejamento léxico e sintático mostrando atividade neural alterada e padrões de conectividade (TIMMERS *et al.*, 2015b).

Estudos em pacientes galactosêmicos, relataram anormalidades estruturais no cérebro, como atrofia cerebral e cerebelar, e anormalidades da substância branca, possivelmente devido à mielinização alterada. Um estudo recente sobre a microestrutura da substância branca em pacientes galactosêmicos revelou aumento da dispersão de axônios menos organizados e com menor densidade. A galactosilação prejudicada de glicoconjugados no cérebro foi sugerido como o mecanismo patogênico subjacente (SCHULER *et al.*, 2018).

Prejuízos visuais e perceptivos também ocorrem em pacientes galactosêmicos e parecem ser independentes do QI. Caligrafia, leitura e dificuldades em matemática também são comuns, e crianças galactosêmicas são frequentemente mantidas academicamente. O aproveitamento escolar está abaixo das notas alcançadas por irmãos e/ou pais saudáveis (WELLING *et al.*, 2017).

Considerando que um estudo multidisciplinar abrangente em adultos galactosêmicos relatou uma escolaridade média de 1 a 2 anos de faculdade, com um nível ocupacional de trabalhador manual qualificado, outro revelou que muitos pacientes não tinham qualificação educacional e estavam desempregados. Os pacientes são frequentemente descritos como tímidos e reservados, mas geralmente não apresentam desregulação comportamental, são solteiros e vivem com os pais, já que apenas uma minoria é capaz de construir parcerias fortes fora do núcleo familiar (TIMMERS *et al.*, 2015).

Aproximadamente 40% dos pacientes reconhecem que a galactosemia prejudica seu relacionamento com outras pessoas, além disso, relataram que a galactosemia é vista como um fardo por um número significativo de pacientes (39%), muitos se sentindo diferentes por causa da doença (34%) e acreditando que não são bem compreendidos (22%). Além disso, muitos pais sentem que o distúrbio influenciou seu contato com a criança (73%) e que cuidar de uma criança galactosêmica representa um fardo (60%), apesar de criar seu filho da mesma forma que seus filhos saudáveis (69% e 77%, respectivamente). Este estudo concluiu que a galactosemia influencia negativamente a

qualidade de vida relacionada à saúde nos domínios da comunicação, social e, mais notavelmente, cognitivo (HOFFMANN *et al.*, 2012).

6.2 Saúde óssea

Por causa de sua dieta restrita em galactose, os pacientes estão sob risco de deficiências nutricionais, principalmente em relação ao cálcio, uma vez que os laticínios são considerados sua melhor fonte por seu alto conteúdo de cálcio em micelas de caseína. Diminuição da altura e da taxa de crescimento foram relatadas. No entanto, o crescimento geralmente continua até o final da adolescência, de modo que a altura desejada pode ser alcançada por crianças que crescem além dos 18 anos. Pacientes galactosêmicos tratados estão em risco de diminuição da densidade mineral óssea (DEMIRBAS *et al.*, 2018).

Um grupo de pacientes sem evidência de deficiências nutricionais exibiu níveis diminuídos de formação óssea e marcadores de reabsorção. Além disso, encontraram um aumento estatisticamente significativo na carboxilação da osteocalcina em crianças pré-púberes e púberes recebendo suplementação. Uma vez que a osteocalcina carboxilada é um marcador do estado nutricional da vitamina K, poderia desempenhar um papel na fisiopatologia dessa complicação (VAN ERVEN *et al.*, 2017).

Estudos relataram que dos 32 pacientes adultos avaliados, apenas 10% eram acompanhados por nutricionista, sugerindo o aconselhamento nutricional como estratégia para otimizar o acúmulo ósseo na adolescência e manter a massa óssea na vida adulta. No entanto, vários estudos excluíram deficiências nutricionais importantes e concluíram que outros fatores intrínsecos devem estar envolvidos (BATEY *et al.*, 2013).

6.3 Comprometimento gonadal

A complicação mais comum relatada para meninas e mulheres com galactosemia clássica é a Insuficiência Ovariana Primária (IOP), com uma incidência acima de 80%. As manifestações clínicas da IOP variam de desenvolvimento puberal ausente ou retardado, amenorreia primária, amenorreia secundária ou oligomenorreia e menopausa prematura. Muitas pacientes do sexo feminino não atingem a puberdade

espontaneamente, que deve ser induzida para atingir um desenvolvimento puberal normal e prevenir sequelas (SPENCER *et al.,* 2013).

Os mecanismos patogênicos propostos incluem dano ovariano devido a Gal1-P e galactitol elevados; Deficiência de UDP-Gal causando glicosilação anormal de glicoconjugados envolvidos na função ovariana; aumento da apoptose de folículos em maturação, com atresia folicular acelerada; e possíveis anormalidades do sistema imunológico, como anticorpos auto ovarianos não reconhecidos (RUBBIO- GOZALBO *et al.,* 2016).

Foi relatado que dois recém-nascidos tinham ovários morfologicamente normais e ovócitos abundantes, enquanto em mulheres adultas jovens foi relatado ovários com um número severamente reduzido de folículos primordiais normais. Hormônio folículo-estimulante (FSH) - um marcador indireto de reserva ovariana - foi encontrado elevado em pacientes muito cedo na vida até o início da puberdade (4 meses a 12 anos). Hormônio anti-Mulleriano (AMH) – um marcador direto para a reserva ovariana que é produzida pelas células da granulosa no folículo ovariano em desenvolvimento - foi encontrado baixo em pacientes do sexo feminino. No entanto, os níveis baixos de AMH em pacientes com galactosemia podem ser não apenas devido à depleção do folículo, mas também podem refletir uma maturação do folículo prejudicada. Na verdade, níveis extremamente baixos de AMH não impedem a gravidez espontânea (FRIDOVICH-KEIL *et al.,* 2011).

E, enquanto no passado se dizia que as mulheres eram inférteis, atualmente as mulheres são informadas de que podem ocorrer gravidezes espontâneas. O termo subfertilidade é mais preciso do que infertilidade. No entanto, a subfertilidade continua sendo uma grande preocupação para os pacientes e pais, e os médicos são frequentemente questionados sobre as opções de preservação da fertilidade (SPENCER *et al.,* 2013).

Poucos estudos examinaram o sistema reprodutor masculino e, até recentemente, acreditava-se que a fertilidade masculina não era prejudicada. Uma investigação mais recente sobre o sistema reprodutivo de 26 pacientes galactosêmicos demonstrou um aumento da prevalência de criptorquidia (11,6%), com baixo volume de sêmen e menores concentrações de testosterona e espermatozoides do que em indivíduos controle - embora dentro da faixa normal em média - o que pode indicar defeitos leves

nas funções das células de Sertoli e Leydig. Com exceção do criptorquidismo, espera-se que essas anormalidades tenham pouco impacto na fertilidade (GUBBLES *et al.*, 2013).

7. DIAGNÓSTICO

A suspeita de galactosemia clássica pode ser iniciada devido às características clínicas do paciente e/ou achados laboratoriais. O diagnóstico é estabelecido medindo os níveis de galactose-1-fosfato e a atividade da enzima GALT nas hemácias e/ou teste genético molecular do gene GALT (TIMMERS *et al.*, 2015).

Atualmente, não há triagem neonatal para galactosemia no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) brasileiro e as crianças que apresentam a doença clássica podem necessitar de tratamento urgente, intensivo, para infecções generalizadas e insuficiência hepática, cirurgias como biópsia hepática, diálise e catarata. Com a política de implementação da triagem neonatal, o Estado estaria economizando os custos de tratamentos de urgência. Tendo sido triadas precocemente, as crianças que apresentam a doença necessitarão de tratamento ambulatorial médico pouco oneroso aos cofres públicos, com mais qualidade de vida e possibilidade real de produtividade social futura, com evolução favorável (CAMELO JUNIOR, 2011).

7.1 Manifestações Clínicas

Os bebês com galactosemia clássica geralmente parecem assintomáticos ao nascimento. No entanto, após alguns dias de ingestão de galactose por meio da alimentação com leite materno e/ou fórmula, as crianças começam a desenvolver sintomas de risco de vida que, se não diagnosticados e tratados, podem levar à morte (BERRY, 2020).

Os sintomas iniciais incluem má alimentação com baixo ganho de peso, vômitos e diarreia, dano hepatocelular, letargia e hipotonia. A progressão desta síndrome de toxicidade neonatal aguda pode incluir o desenvolvimento de sepse Gram negativa, por deficiência do sistema imune, catarata e pseudotumor cerebral causando uma protuberância da fontanela (BERRY, 2012).

Existem vários testes para diagnosticar a galactosemia clássica. O rastreamento de substâncias redutoras na urina pode ser informativo; no entanto, não é sensível ou

específico, levando a falsos positivos devido à frutosúria, lactosúria (de deficiência de lactase intestinal) ou a condições que prejudicam a depuração da galactose sanguínea, como doença hepática grave ou tratamento com antibióticos. Em contraste, se a criança está recebendo alimentação intravenosa, a galactosúria pode não estar mais presente, levando a falsos negativos (RUBBIO-GOZALBO *et al.*, 2016).

7.2 Alterações laboratoriais

Os pacientes com galactosemia variante clínica e clássica não tratados exibem níveis plasmáticos de galactose frequentemente >10 mg/dL, enquanto a galactose é geralmente indetectável em indivíduos saudáveis (COELHO *et al.*, 2017).

Em relação ao Gal-1-P, os indivíduos com galactosemia clássica apresentam níveis elevados de eritrócitos, que podem ser superiores a 120 mg/dL e, mesmo após a introdução da dieta, esses níveis nunca chegam aos de indivíduos saudáveis (<1 mg/dL). Outros possíveis achados laboratoriais de bebês não tratados incluem substâncias redutoras urinárias positivas, proteína urinária positiva, aumento da bilirrubina sérica indireta e/ou direta, bem como aumento da ALT sérica, AST e diminuição do fibrinogênio sérico. Se não diagnosticados, os pacientes também podem apresentar PT e PTT prolongados, hipoglicemia, acidose metabólica hiperclorêmica, hipofosfatemia, aminoacidúria generalizada, diminuição da hemoglobina/hematócrito (WELLING *et al.*, 2017).

7.3 Teste Genético

O gene GALT está localizado no cromossomo 9p13 e é organizado em 11 *exons* medindo 4 kb. O cDNA tem 1.407 pb de comprimento e codifica um polipeptídeo de 379 aminoácidos. GALT é expresso como um gene de manutenção. Até o momento, mais de 300 mutações, polimorfismos e variantes não identificadas. A maioria delas são mutações missense, distribuídas por todo o gene (COMAN *et al.*, 2010). Os testes genéticos moleculares realizados para diagnosticar a deficiência de GALT incluem a análise da sequência do GALT gene, análise direcionada do GALT gene para variantes patogênicas comuns e análise de deleção/duplicação direcionada a genes. A presença de

variantes patogênicas bialélicas no gene GALT confirma o diagnóstico (SCHULPIS *et al.*, 2017).

8. TRATAMENTO

O tratamento mais importante é o nutricional, por meio da restrição de galactose da dieta, o que melhora os sintomas clínicos iniciais. Para recém-nascidos, o indicado é cessar imediatamente a ingestão de leite materno e fórmulas a base de leite, e introduzir alternativas à base de soja.

Quando a criança é prematura, é recomendado o uso de fórmula elementar. O diagnóstico nutricional completo leva em consideração parâmetros antropométricos, bioquímicos e físico de sinais clínicos, de acordo com a faixa etária, utilizando curvas de peso, estatura e Índice de Massa Corporal (IMC), elaborados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) 2006/2007 (ARAÚJO *et al*., 2017).

Contudo, de acordo com Berry (2020), tratar as manifestações clínicas da doença também se torna fundamental. Como tratamento oftalmológico, por exemplo, a cirurgia de catarata pode ser necessária no primeiro ano de vida. Indivíduos afetados com apraxia infantil da fala e disartria precisam também de tratamento de fala com um fonoaudiólogo. Além disso, é interessante avaliar e tratar o desenvolvimento da criança, mapeando planos efetivos de educação.

Com as meninas, são ainda necessárias condutas adicionais. É recomendado o acompanhamento com um endocrinologista pediátrico, pois há o risco de evoluírem com insuficiência ovariana prematura e infertilidade. Como os sinais podem se disfarçar durante a infância, as meninas devem ser rastreadas para hipogonadismo hipergonadotrópico. É desejável que as pacientes sejam monitoradas anualmente para anormalidades menstruais, amenorreia secundária e sintomas de Insuficiência Ovariana Primária (IOP). Caso seja necessária a indução à puberdade, são usados estrogênio e progesterona, e hormônio folículo-estimulante em situações de disfunção ovariana. A terapia de reposição hormonal deve ser iniciada no começo da amenorreia secundária, para reduzir o risco de osteoporose e outras complicações da IOP. Recomenda-se que a preservação da fertilidade só seja oferecida com a aprovação do conselho de ética em pesquisa institucional apropriado para meninas com galactosemia clássica em uma idade pré-púbere (WELLING *et al*., 2017).

9. PROGNÓSTICO

A galactosemia clássica está relaciona a complicações a longo prazo. Apesar do tratamento precoce, em crianças mais velhas e adultos com galactosemia clássica pode-se observar catarata, crescimento deficiente, defeitos e fala, déficits neurológicos e insuficiência ovariana prematura. Esses problemas podem ocorrer desde a idade de um a dois anos. Além disso, como sintomas de uma minoria dos pacientes pode-se incluir anormalidades neurológicas documentadas, como tremor (postural ou intencional), ataxia cerebelar e distonia. Em geral, qualidade de vida em adultos com galactosemia clássica é reduzida (BERRY, 2020).

Portanto, na galactosemia, é fundamental a gestão dietética adequada com acompanhamento bioquímico e endocrinológico, além do rastreamento de complicações a longo prazo, de modo a monitorar o desenvolvimento neurológico, cognitivo e psicossocial, a fala e a linguagem, a saúde óssea e a formação de catarata (WELLING *et al*., 2017).

10. CONCLUSÃO

A Galactosemia Hereditária é um erro inato no metabolismo, a Galactose é metabolizada pelas enzimas da via de Leloir galactoquinase, galactose-1-fosfato uridiltransferase e UDP-galactose 4-epimerase, quando estas apresentam defeito geram a Galactosemia. O diagnóstico é importante para um bom prognóstico, sendo assim deve ser analisado as características clínicas e os níveis de galactose-1-fosfato e a atividade da enzima GALT. Os sintomas apresentados na característica clínica são: baixo ganho de peso, má alimentação, vômitos, diarreia.

Há alterações fisiológicas presentes como a deficiência cognitiva, catarata, icterícia, hepatomegalia, danos aos rins, saúde óssea, comprometimento gonadal, entre outros. O tratamento para a Galactosemia se baseia no nutricional, uma vez que a restrição de galactose da dieta vai haver uma melhora dos sintomas clínicos iniciais.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, T.R.P. *et al*. Influência da intervenção da terapia nutricional no estado nutricional de pacientes com galactosemia. Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Pernambuco, 2017.

BALAKRISHNAN, B. *et al*. Galactose-1 gene fosfato uridililtransferase (GalT): Um novo regulador positivo da via de sinalização PI3K / Akt em fibroblastos de camundongo. Biochem Biophys Research Commun, v.12, n.1, p. 250- 262, 2016.

BATEY, L.A. *et al*. Skeletal health in adult patients with classic galactosemia. Osteoporose International v. 24, n.2, p. 501–509, 2013.

BERRY, G.T. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. Gene Reviews 2020.

BERRY, G.T. Disorders of galactose metabolism. In: SAUDUBRAY, J.M.; VAN DEN BERGHE G.; WALTER, J.H. (eds) Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer, n.7, p.141-150, 2012.

COELHO, A.I. *et al*. Galactose metabolism and health. Clinical Nutrition and Metabolic Care, v.18, n. 4, p. 422-427. 2015.

CAMELO JUNIOR, J.S. *et al*. Avaliação econômica em saúde: triagem neonatal da galactosemia. Caderno de Saúde Pública, v. 27, n. 4, p. 666-676, 2011.

COELHO, A.I. *et al*. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. Journal of Inherited Metabolic Disease, v. 40, n.3, p. 325–342, 2017.

COMAN, D.J. *et al*. Galactosemia, a single gene disorder with epigenetic consequences. Pediatric Research, v. 67, n.3, p.286–292, 2010.

COSS, K.P. *et al*. N-glycan abnormalities in children with galactosemia. Journal Proteome Research, v. 13, n.2, p. 385–394, 2014.

DEMIRBAS, D. *et al*. Hereditary galactosemia. Metabolism Clinical and Experimental, v. 83, n.1, p. 188-196, 2018.

FRIDOVICH-KEIL, J.L. *et al*. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. Journal Inherited Metabolic Disease, v. 34, n.2, p. 357–366, 2011.

GUBBLES, C.S. *et al*. The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. Journal Inherited Metabolic Disease, v. 36, n.5, p. 779–786, 2013.

HOFFMANN, B. *et al*. Living situation, occupation and health-related quality of life in adult patients with classic galactosemia. Journal Inherited Metabolic Disease, v.35, n.6, p.1051–1058, 2012.

RODRIGUES, A.F. Alterações Bioquímicas, Histológicas e Comportamentais em ratos submetidos à administração intracerebroventricular de Galactose. Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Rio Grande do Sul-Sul. 2016.

RUBBIO- GOZALBO, M.E. *et al*. The galactosemia network (GalNet). Journal Inherited Metabolic Disease, v. 40, n.2, p. 169-170, 2016.

SCHULER, D. *et al*. Galactose metabolism and toxicity in Ustilago maydis. Fungal Genetics and Biology, v. 114, n.1, p. 42-52, 2018.

SCHULPIS, K.K. *et al*. Mutational analysis of GALT gene in Greek patients with galactosaemia: identification of two novel mutations and clinical evaluation. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, v. 77, n.6, p. 423- 430, 2017.

SPENCER, J.B. *et al*. Modifiers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, v. 98, n.7, p. 1257–1265, 2013.

TIMMERS, I. *et al*. Affected functional networks associated with sentence production in classic galactosemia. Brain Research, v.1616, n.1, p. 166-176, 2015.

TIMMERS I. *et al*. Assessing white matter microstructure in classic galactosemia using neurite orientation dispersion and density imaging. Journal of Inherited Metabolic Disease, v. 78, n.1, p. 295–304, 2015-b.

VAN ERVEN, B. *et al*. Bone health in classic galactosemia: systematic review and meta-analysis. Journal of Inherited Metabolic Disease, v. 35, n.1, p. 87-96, 2017.

WAISBREN, S.E. *et al*. The adult galactosemic fenótipo. Journal of Inherited Metabolic Disease, v. 35, n.2, p. 279 - 286, 2012.

WELLING, L. *et al*. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. Journal of Inherited Metabolic Disease, v. 40, n.2, p. 171–176, 2017.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 06

PERFURAÇÃO GÁSTRICA E PNEUMOPERITÔNIO NEONATAIS: RELATO DE CASO E REVISÃO

AUTORES

ANDRESSA DE CÁSSIA COUTINHO MONESI[1]
FLAVIA FRUGOLI RAMOS[2]
GABRIELA SALDES CAMPOS PEREIRA[2]
ISADORA SPINELLI[2]
JÚLIA ZAMORA BETTIATI[2]
THAIS REAIDI EL TAWIL[2]

FILIAÇÃO

[1]Médica Residente em Neonatologia no Hospital das Clínicas USP, São Paulo, SP.
[2]Graduanda da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP.

1. INTRODUÇÃO

O primeiro caso de perfuração gástrica neonatal foi relatado em 1825 por Sienbold, sendo que apenas em 1950 foi relatado o primeiro caso de sobrevivência de um Recém-Nascido (RN) após a cirurgia de correção desta patologia (YANG *et al*., 2018). Sabe-se que a perfuração gástrica neonatal é um evento raro, representando 7% das perfurações do trato gastrointestinal nessa faixa etária (CHEN *et al*., 2018), e tende a ocorrer durante a primeira semana de vida. É um evento de alto risco para o infante, tanto neonatos a termo quanto pré-termo, porém a mortalidade vem diminuindo, possivelmente pela melhora do atendimento de unidades de cuidados intensivos neonatais (YANG *et al*., 2018; IACUSSO *et al*., 2018).

A etiologia deste quadro é muito variada, podendo ocorrer de modo idiopático, principalmente em recém-nascidos pré-termo, bem como secundária a manobras intensas de ressuscitação cardiopulmonar, asfixia perinatal, aumento de pressão intragástrica, alterações anatômicas gástricas, alterações do pH gástrico, iatrogenia - como inserção de sondas - uso inadvertido de corticoides, obstruções intestinais, doença de Hirschsprung e irritação mecânica (CHEN *et al*., 2018; SARAÇ *et al*., 2016). Vale ressaltar que uma das causas mais comum associada à perfuração gástrica neonatal são os defeitos congênitos da parede muscular gástrica (WANG *et al*., 2019), embora a Enterocolite Necrotizante represente 42% dos casos de perfuração gástrica neonatal (LODHIA *et al*., 2020).

Com relação aos fatores de risco para este evento, foi notado que neonatos pré-termo possuem perfuração gástrica mais cedo do que Recém-Nascidos (RNs) a termo, além de possuírem risco quatro vezes maior de mortalidade, sendo que este risco pode ser atribuído a elementos como falta de maturidade gástrica, ausência de fatores protetores, tamanho pequeno para idade gestacional, dentre outros (LODHIA *et al*., 2020). Além disso, RNs com baixo peso ao nascimento possuem maior risco que RNs com peso adequado ao nascer (CHEN *et al*., 2018).

Outros fatores associados ao maior risco de perfuração gástrica neonatal são: descoordenação e imaturidade esofágicas; defeitos anatômicos gástricos; sexo masculino; presença de corioamnionite materna; sepse neonatal precoce; asfixia neonatal; persistência de canal arterial com repercussão hemodinâmica; hipotensão; uso de ibuprofeno, hidrocortisona e paracetamol; uso de cateter orogástrico ou nasogástrico;

e peso ao nascimento abaixo do percentil 10 (THANHAEUSER *et al*., 2019; IACUSSO *et al*., 2018, BABAYIGIT *et al*., 2017).

As manifestações clínicas desta patologia se dão inicialmente por uma combinação comum de distensão abdominal aguda e sepse e/ou falência respiratória, sendo necessária busca por sinais de choque hipovolêmico e sepse em casos suspeitos deste evento (IACUSSO *et al*., 2018). Pode ocorrer concomitantemente queda do estado geral do paciente acompanhado por vômitos, letargia, intolerância a alimentos e aumento de resíduos gástricos (THANHAEUSER *et al*., 2019; BABAYIGIT *et al*., 2017).

Para um melhor prognóstico e aumento das taxas de sobrevivência, o diagnóstico de perfuração gástrica deve ser realizado o quanto antes, pela associação do quadro clínico com alterações radiológicas. O Raio X (RX) abdominal pode mostrar o pneumoperitônio, isto é, presença de ar na cavidade abdominal. Outros exames podem ser considerados, como o estudo de contraste, em que a partir da perfuração o contraste pode ser visto na cavidade do peritônio e assim auxiliar no diagnóstico e na localização da perfuração no trato gastrointestinal (LODHIA *et al*., 2020).

O tratamento é composto pela remoção da sonda gástrica, jejum, antibioticoterapia de amplo espectro, estabilização hemodinâmica e ventilatória e tratamento cirúrgico. Em pacientes com suspeita de perfuração gástrica, os sinais de choque hipovolêmico ou sépticos devem ser verificados constantemente, visto que o tratamento dessas complicações influencia na sobrevida (IACUSSO *et al*., 2018). A intervenção cirúrgica é o tratamento definitivo, existindo 2 opções: drenagem do pneumoperitônio ou gastrorrafia.

O manejo mais conservador com o dreno peritoneal é a opção de escolha nos pacientes criticamente instáveis. Quando estáveis a gastrorrafia e excisão do tecido necrótico, se necessário, serão indicadas em casos de apenas alterações flogísticas. Em casos associados a uma inflamação extensa a gastrostomia pode ser recomendada, embora rara. Ademais, a causa anatômica subjacente deve ser identificada e corrigida (LODHIA *et al*., 2020; IACUSSO *et al*., 2018). No pós-operatório a sonda orogástrica pode ser mantida para evitar a distensão gástrica.

O prognóstico depende da presença de anomalias associadas, dos cuidados pré e pós-operatórios, do grau de prematuridade e do peso ao nascer, sendo que quanto mais prematuro e menor seu peso ao nascer, pior o prognóstico. O prognóstico é geralmente

ruim, com uma alta taxa de mortalidade variando de 46% a 63% (ICHIBA *et al*., 2019). Entretanto, devido a melhora nos cuidados intensivos a taxa de sobrevivência aumentou de 25% para mais de 50% nesses pacientes.

Esta revisão tem como objetivo trazer as principais informações relativas à perfuração gástrica e pneumoperitônio neonatais, demarcando, principalmente, a importância de um diagnóstico precoce e, por conseguinte, o início da abordagem terapêutica mais adequada o mais rápido possível de modo a melhorar o prognóstico do paciente e o desfecho de seu caso. Ademais, visamos ilustrar as informações trazidas por meio da revisão de um relato de caso abordado neste presente texto.

2. MÉTODO

Este capítulo tem o intuito de abordar o tema “Perfuração gástrica e pneumoperitônio neonatais” e para tal foi descrito um caso atendido no Hospital das Clínicas de São Paulo, no ano de 2020. A partir destes elementos, usufruímos da plataforma de pesquisa PubMed, Google Acadêmico, *ScienceDirect* visando selecionar artigos referentes ao tema do capítulo, empregando as palavras de pesquisa “perfuração gástrica”, “*neonatal gastric perforation*”, "prematuridade", "pneumoperitônio". Foram selecionados artigos dos últimos 5 anos escritos em inglês.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação ao paciente acompanhado, observou-se, desde o período intraútero, intercorrências que levaram a um parto prematuro e, portanto, ao surgimento de fatores de risco relacionados a perfurações gastrointestinais. A mãe foi internada com 28 semanas de gestação devido a Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG) e Infecção do Trato Urinário (ITU), sendo medicada com hidralazina, metildopa, anlodipina, cefalexina e realizado dois ciclos de corticoide durante a internação. Com 31 semanas e 2 dias de gestação, evidenciado sinais de sofrimento fetal agudo na cardiotocografia e, portanto, realizado cesárea de um neonato do sexo feminino pesando 1.280 gramas, ou seja, um RN muito prematuro e de muito baixo peso. Realizado atendimento inicial sem necessidade de manobras de reanimação, Apgar 9 e 10, porém RN evoluiu com desconforto respiratório precoce, sendo acoplado em CPAP para

pressão positiva contínua de vias aéreas, ainda na sala de parto. Transferido à UTI neonatal onde foi mantido em CPAP e passado cateter venoso umbilical. Iniciado nutrição enteral mínima com leite materno exclusivo, via sonda orogástrica, com 24 horas de vida. Entretanto, com 36 horas de vida, o paciente apresentou piora súbita, com achados de distensão abdominal e resíduo bilioso associado a rendilhado cutâneo, hipoatividade e hipertermia. No exame físico RN encontrava-se hipocorado 2+/4 e desidratado 1+/4, com ausculta pulmonar sem alterações e ausculta cardíaca com sopro sistólico 2+/6+; abdome distendido, globoso, tenso, doloroso à palpação e com ruídos hidroaéreos abolidos. No RX de abdome, inicialmente, notou-se distensão gástrica e de alças intestinas difusa. Realizado RX seriado com posterior evolução para pneumoperitônio, e, portanto, diagnosticado com perfuração gastrointestinal. Efetuadas medidas iniciais: jejum, antibioticoterapia, intubação orotraqueal, correção de distúrbios hidroeletrolíticos e transferência à assistência terciária para avaliação da cirurgia infantil.

A etiologia da perfuração gástrica neonatal apresenta um amplo espectro podendo ser idiopática, principalmente em recém-nascidos pré-termo, bem como secundária a manobras intensas de ressuscitação cardiopulmonar, asfixia perinatal, aumento de pressão intragástrica, alterações do pH gástrico, iatrogenia, uso inadvertido de corticoides, obstruções intestinais, doença de Hirschsprung e irritação mecânica. Todavia, as causas mais comuns associadas à esta patologia são as malformações de parede muscular gástrica congênitas (WANG *et al*., 2019). No caso em questão, a paciente apresentava uma prematuridade considerável, o que diz a favor de causa idiopática, devido à imaturidade do trato gastrointestinal, deixando-o mais vulnerável a sofrer perfuração. Outra possível causa, nesse caso, seria de natureza traumática pela ventilação mecânica ou pela localização inadequada da sonda orogástrica.

Em relação ao prognóstico dos casos de perfuração gástrica neonatal, sabe-se que o melhor prognóstico está relacionado ao diagnóstico precoce, ausência de anomalias associadas, cuidados pré e pós-operatórios adequados, menor grau de prematuridade e peso ao nascer adequado. No caso estudado, o diagnóstico foi feito no segundo dia de vida, quando a paciente apresentou piora clínica súbita e seus exames de imagem apresentaram achados clássicos de perfuração gástrica. Felizmente, a paciente em questão não apresentava anomalias associadas e os cuidados pré e pós-operatórios foram plenamente adequados. Contudo, ela nasceu com 31 semanas e 2 dias e pesando

1.280 gramas, portanto, apresentava prematuridade e muito baixo peso ao nascer como fatores de risco e de pior prognóstico.

Assim, levando em conta todos estes dados e após avaliação da cirurgia infantil, a paciente foi submetida a um procedimento cirúrgico que confirmou a hipótese diagnóstica e revelou uma perfuração puntiforme em parede posterior gástrica, sendo realizada a correção através de sutura da lesão. Em seguida, a paciente permaneceu na unidade de cuidados intensivos (UTI) em jejum com sonda orogástrica aberta, antibioticoterapia devido à suspeita de enterocolite necrosante e em uso de fentanil e dipirona para controle álgico. No pós-operatório imediato, RN necessitou de expansão volêmica com soro fisiológico a 0,9% e uso de droga vasoativa – adrenalina, com posterior estabilização hemodinâmica e suspensão da droga no dia seguinte. Paciente foi extubada no quinto pós-operatório para Cateter de Alto Fluxo (CAF) e realizado desmame gradual. Embora nos primeiros dias pós-operatório o resíduo gástrico tenha sido bilioso, no oitavo dia a paciente evoluiu com melhora dos resíduos e melhora do abdome, sendo introduzida a dieta enteral mínima com boa aceitação e progressão. O esquema de antibioticoterapia com ampicilina, amicacina e metronidazol foi mantido por mais cinco dias após a cirurgia e as culturas finais se mostraram negativas.

Por fim, a paciente atingiu estabilidade clínica, permanecendo em ar ambiente com bom padrão respiratório e em progressão de dieta enteral. Como RN apresentou boa evolução e estabilidade, foi transferida de volta ao serviço de origem 14 dias após o procedimento cirúrgico.

4. CONCLUSÃO

A perfuração gástrica, assim como todas as perfurações gastrointestinais, exige diagnóstico e conduta imediatos, visto que o prognóstico dessas crianças é significativamente melhor quando relacionado a tratamento precoce.

No caso acompanhado neste capítulo, essa tendência está evidente. Com a compreensão dos principais fatores de risco para perfuração gastrointestinal e do quadro clínico desta patologia, a equipe médica foi capaz de levantar a hipótese diagnóstica correta em tempo hábil e encaminhá-la para o procedimento cirúrgico, que foi tanto

diagnóstico quanto terapêutico. Essa rapidez de atendimento, aliada a cuidados amplos e bem direcionados no pós-operatório, foi crucial para o desfecho positivo desta paciente.

Assim, quando há pediatras e cirurgiões pediátricos bem preparados, a taxa de mortalidade desta patologia pode ser reduzida de forma significativa. O estudo acerca da perfuração gástrica, portanto, quando bem difundido na equipe médica, mostra-se decisivo no manejo dos pacientes acometidos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BABAYIGIT, A. *et al*. Neonatal gastric perforations in very low birth weight infants: a single center experience and review of the literature. Pediatric Surgery International, v. 34, n.1, p. 79-84, 2018.

CHEN, T.Y. *et al*. Neonatal gastric perforation: a report of two cases and a systematic review. Medicine (Baltimore), v. 97, n.17, p. 1-5, 2018.

IACUSSO, C. *et al*. Pathogenetic and Prognostic Factors for Neonatal Gastric Perforation: Personal Experience and Systematic Review of the Literature. Frontiers in pediatrics, Frontiers in pediatrics, v. 6, p. 61, 2018.

LODHIA, J. *et al*. Gastric perforation resulting into pneumoperitoneum in a neonate: a case report. Journal of Surgical Case Reports, v. 2020, n. 8, p. 1-4, 2020.

SARAÇ, M. *et al*. Neonatal Gastrointestinal Perforations: the 10-Year Experience of a Reference Hospital. CrossMark, v.79, n.5, p.431–436, 2016.

THANHAEUSERA, M. *et al*. Conservative treatment of iatrogenic perforations caused by gastric tubes in extremely low birth weight infants. Early Human Development, v. 137, n.2, p. 104836, 2019.

WANG, K. *et al*. Pediatric gastric perforation beyond neonatal period: 8-year experience with 20 patients. Pediatrics and Neonatology, v. 60, n. 6, p. 634-640, 2019.

YANG, T. *et al*. Neonatal gastric perforation: Case Series and Literature Review. World Journal of Surgery, v. 42, n. 8, p. 2668–2673, 2018.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 07

PREVALÊNCIA DE ALEITAMENTO MATERNO MISTO E INTERFERÊNCIA DO PESO AO NASCER NA AMAMENTAÇÃO: ESTUDO REALIZADO NO ALOJAMENTO CONJUNTO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

AUTORES

MARIA CAROLINA LUCAS DIAS[1]
SILVANA SALGADO NADER[2]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
[2]Docente do curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

1. INTRODUÇÃO

O Leite Materno (LM) propicia todos os nutrientes indispensáveis aos lactentes, é um alimento vivo e dinâmico que contém substâncias com mecanismos protetores e imunomoduladores. Dessa forma, o aleitamento materno é uma grande estratégia que propicia naturalmente proteção e nutrição para os lactentes, estabelece o vínculo materno e ainda faz parte de um método eficiente e econômico na intervenção da morbimortalidade infantil (ROLLINS *et al.*, 2016). Diante de todos os benefícios da amamentação, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) elege as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), as quais preconizam que os primeiros seis meses de vida sejam de aleitamento materno exclusivo (AMEX), ou seja, a criança receberá apenas o LM (SBP, 2012).

Em relação aos cuidados após o nascimento, sabe-se que o Alojamento Conjunto (AC) consiste em um sistema hospitalar em que os Recém-Nascidos (RN) permanecem ao lado da mãe durante toda a hospitalização pós-parto. Existem inúmeros benefícios na realização do AMEX nas primeiras horas de vida, logo, dentro do ambiente hospitalar. O colostro, que equivale ao primeiro leite eliminado pela puérpera nesse intervalo, tem um importante efeito protetor ao lactente, já que possuem agentes imunológicos que estimulam a defesa do RN. Assim, as práticas feitas já no AC têm impacto considerável na iniciação e no estabelecimento da amamentação bem-sucedida, como também interferem na mortalidade neonatal (LE DOARE *et al.*, 2018; UNICEF, 2008).

Contudo, infelizmente, o aleitamento materno misto - definido como a oferta do LM associado à utilização de fórmulas lácteas - ainda é uma prática comum nas maternidades, mesmo que o LM seja de extrema importância e altamente recomendado. Ademais, existem consequências como o desestímulo à perpetuação do AMEX (SBP, 2017). Quanto aos fatores por maior uso de fórmulas infantis no ambiente hospitalar, notadamente, percebe-se que existe a responsabilidade dos profissionais de saúde em intervir ativamente no período da internação para maior estímulo do AMEX e prescrição corretamente indicada das fórmulas lácteas. Ainda, é necessário identificar fatores associados, como as características neonatais, que podem afetar à execução do AMEX e, assim, intervir ativamente nestes grupos de risco (LOPES *et al.*, 2013). Por conseguinte, pode-se citar o peso do nascimento, já que o baixo peso ao nascer consiste

em um dos preditores de risco para o desmame precoce e consequente início da amamentação mista dentro do AC (HERRERA-GÓMEZ *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência de aleitamento materno misto em RN internados em um AC e identificar se o peso do RN ao nascimento tem interferência na prática do aleitamento misto.

2. MÉTODO

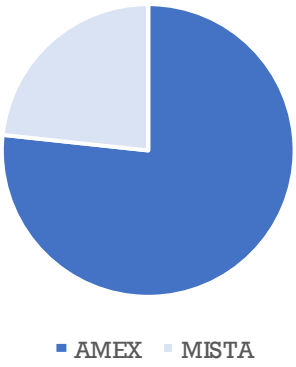
Este estudo se caracteriza como um estudo analítico transversal. Foram analisados dados de pacientes puérperas e seus respectivos RN internados no AC de um Hospital Universitário da Região Metropolitana da cidade de Porto Alegre no Rio Grande do Sul (RS), durante o mês de dezembro do ano de 2019. Os critérios de inclusão foram as puérperas, internadas no AC, que estavam com os seus RN internados no mesmo local, possuindo IG maior ou igual a 34 semanas e que obedeceram aos critérios de admissão no AC. Os critérios de exclusão do estudo foram mães que possuíram contraindicação para amamentação e RN com malformação orofacial ou sindrômicos.

As variáveis estudadas foram: tipo de aleitamento do RN na internação e peso do nascimento. A amostra foi de 232 nascimentos. Para o cálculo, adotou-se uma margem de erro máximo tolerada de 5% e um nível de confiança de 95%. Ainda, a amostra correspondeu a 80% dos nascimentos ocorridos durante o período de coleta. Os dados foram analisados por registros em prontuários e receberam tratamento estatístico. Para realização das análises, empregou-se o *software SPSS 22.0* (*Statistical Package for Social Sciences*) e foi considerado como significativo um $p < 0,05$. Esta pesquisa foi protocolada no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – sob o número do CAEE 19086819.3.0000.5349.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prevalência de aleitamento materno misto nesta pesquisa foi de 23,3% (n=54) e a de AMEX foi 76,7% (n=178) - enquanto que não houve uso de fórmula láctea exclusivamente (n=0). Dados expressos no Gráfico 1.

Gráfico 1. Prevalência dos tipos de aleitamentos no AC de um Hospital Universitário – RS, durante o mês de dezembro de 2019.



Fonte: Dados da pesquisa, dezembro de 2019.

No presente estudo, constatou-se associação significativa entre o aleitamento e peso do neonato ao nascer (p = 0,01). Os RNs abaixo de 2.500 gramas (classificados como RN de baixo peso ao nascimento) tiveram maior frequência de amamentação mista (16,7%), quando comparada ao AMEX do mesmo grupo (2,2%). Enquanto que os RN com peso adequado para o nascimento (≥ 2.500 gramas), tiveram maior frequência de AMEX (97,8%) – Resultados expressos na Tabela 1.

Tabela 1. Associação do peso de nascimento do RN com o tipo de aleitamento no AC de um Hospital Universitário – RS, durante o mês de dezembro de 2019.

Peso do RN	Aleitamento Materno Exclusivo (n= 178)	Aleitamento Materno Misto (n=54)	TOTAL (n=232)	P
< 2500 gramas	4 (2,2%)	9 (16,7%)	13 (5,6%)	0,01**
≥ 2500 gramas	174 (97,8%)	45 (83,3%)	219 (94,4%)	0,01**

Fonte: Dados da pesquisa, dezembro de 2019. ** Significativo ao nível de 0,05

Portanto, a prevalência de AMEX foi superior ao aleitamento materno misto no Hospital Universitário estudado, sendo relativamente adequada quando comparada a outros estudos de cidades brasileiras, como no Rio de Janeiro (RJ). Para elucidar, em um estudo realizado no AC de um hospital do RJ, constatou-se uso de fórmula infantil em 33,3% dos RN, sendo que 42,3% dos casos receberam na primeira hora de vida (MEIRELLES *et al.*, 2008). Já em outro hospital do mesmo município, 49,8% dos RN

haviam recebido fórmula láctea na internação (LOPES *et al*., 2013). Entretanto, em Piracicaba, no estado de São Paulo (SP), 81% dos neonatos estavam em AMEX quando receberam alta da maternidade e 19% em aleitamento misto (CRUZ *et al.*, 2018). Enquanto que no Hospital do estudo, apenas 23,3% usaram fórmula láctea somado ao seio materno, e, portanto, os dados se aproximam com os de SP.

Contudo, apesar do Hospital Universitário estudado possuir menor – ou aproximada - taxa de prescrição de fórmula infantil quando comparado aos referidos estudos, as taxas de AMEX no período da internação no AC estão longe do ideal em todo o Brasil, mesmo sendo preconizado fortemente pela OMS há mais de 25 anos. Já que o recomendado é entre 90 a 100%, inclusive mantidos aos seis meses de idade (MS, 2009; UNICEF, 2008; VICTORA *et al.*, 2016). Dessa forma, a prescrição de fórmulas lácteas é uma conduta inadequada que pode contribuir fortemente para o desmame precoce e deve ser desencorajada nas maternidades. Igualmente, o AMEX no hospital é preditivo para definir padrões de amamentação no pós-parto e nos períodos subsequentes. Portanto, deve-se sempre realizar de forma criteriosa a prescrição de fórmulas infantis, com justificativas e recomendações devidamente indicadas, para assim evitar situações que conduzam a descontinuação do seio materno de forma iatrogênica (CHANTRY *et al.*, 2014; SBP, 2017).

Em relação aos RN de baixo peso ao nascimento, a prevalência de aleitamento materno misto estudada foi superior ao AMEX. Dessa maneira, conclui-se, nesse estudo, que os RNs de baixo peso tendem ao aleitamento misto, o que também é evidenciado na literatura. Dessa forma, existem análises em que este grupo de RN, dentro da internação no AC, tem maiores chances de necessitar de fórmula láctea somada ao seio materno. Porquanto, tais RNs estarão sujeitos a intercorrências, principalmente como hipoglicemia neonatal, além disso, possuem hipotonia relativa, tendo como consequência a sucção ineficaz (BICALHO-MANCINI & VELASQUEZ-MELENDEZ, 2004).

Por conseguinte, há imaturidade na coordenação da deglutição e da respiração durante a mamada. Ou seja, apresentam maior dificuldade em iniciar ou manter a pega ao seio, possuindo, então, grande probabilidade de iniciar com o aleitamento misto precocemente. Em contraponto, o estímulo ao seio materno não é incentivado, apesar de ser extremamente benéfico, o que leva a um abandono do AMEX, sendo um fator de risco potencial para o uso de fórmula infantil, como também demonstrado

significativamente no presente estudo. Portanto, o grupo dos RNs de baixo peso devem receber melhor atenção na prática e incentivo ao AMEX (BOCCOLINI *et al*., 2015; HERRERA-GÓMEZ *et al.*, 2019).

4. CONCLUSÃO

Apesar da recomendação universal e fortalecimento do AMEX, o percentual de RN com exclusividade ao seio materno, durante a internação hospitalar, não é suficiente para as recomendações atuais e o uso de fórmula láctea ainda é incorretamente prescrito. Foi demonstrado que a prevalência de AMEX do Hospital Universitário da Região Metropolitana da cidade de Porto Alegre – RS, tem um bom nível nacional em comparação a outras cidades brasileiras, entretanto, ainda não está de acordo com o recomendado pela OMS.

Conclui-se também que existe um fator significativamente associado para a maior prescrição e uso de fórmulas infantis durante a internação no AC e, assim, consequente menor chance de perpetuação do AMEX: o peso do RN ao nascimento menor que 2.500 gramas. Dado compatível com os encontrados na literatura. Nesse sentido, deve-se incentivar e intervir nesse grupo de risco, pois o AMEX efetivo, antes da alta hospitalar, traz um prognóstico melhor de manutenção a longo prazo, garantindo melhores condições de vida ao RN e, consequentemente, à família na qual está incluído. Proporciona, igualmente, grande impacto na promoção integral de saúde para a criança quanto para toda a sociedade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOCCOLINI, C.S. *et al.* Factors associated with exclusive breastfeeding in the first six months of life in Brazil: a systematic review. Revista de Saúde Publica, v.49, n.1, p. 91, 2015.

BICALHO-MANCINI, P.G. & VELASQUEZ-MELENDEZ, G. Aleitamento materno exclusivo na alta de recém-nascidos internados em berçário de alto risco e os fatores associados a essa prática. Jornal de Pediatria, v. 80, n.3, p. 241, 2004.

CHANTRY, C.J. *et al.* In-hospital formula use increases early breastfeeding cessation among first-time mothers intending to exclusively breastfeed. The Journal of Pediatrics, v.164, n.6, p. 1339, 2014.

CRUZ, N.A.V. *et al.* Associação entre o tipo de aleitamento na alta hospitalar do recém-nascido e aos seis meses de vida. Cadernos Saúde Coletiva, v.26, n.2, p. 117, 2018.

HERRERA-GÓMEZ, A. *et al.* Prevalence of the early onset of maternal breastfeeding. Nutrición Hospitalaria, v. 36, n.4, p. 786, 2019.

LE DOARE, K. *et al.* Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. Frontiers In Immunology, v. 9, n.2, p. 36, 2018.

LOPES, F.O. *et al.* Fatores associados ao uso de suplementos em recém-natos em alojamento conjunto no município do Rio de Janeiro, 2009. Ciência & Saúde Coletiva, v. 18, n.1, p. 431, 2013.

MEIRELLES, C.A.B. *et al.* Justificativas para uso de suplemento em recém-nascidos de baixo risco de um hospital amigo da criança. Cadernos De Saúde Pública, v. 24, n.1, p. 2001, 2008.

MS-MINISTÉRIO DA SAÚDE. II Pesquisa de prevalência de aleitamento materno nas capitais brasileiras e Distrito Federal. Brasília: Ministério da Saúde, p. 108, 2009.

ROLLINS, N.C. *et al.* Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? Lancet, v. 387, n.10017, p. 491, 2016.

SBP-SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola. Rio de Janeiro: Departamento de Nutrologia da SBP, p.148, 2012.

SBP-SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Uso e abuso de fórmula infantil na maternidade em recém-nascidos sadios a termo. Distrito Federal: SBP, p. 10, 2017.

UNICEF - FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA. Iniciativa hospital amigo da criança: revista, atualizada e ampliada para o cuidado integrado: módulo1: histórico e implementação. Brasília: Ministério da Saúde, p. 78, 2008.

VICTORA, C.G. *et al.* Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms,and lifelong effect. Lancet, v. 387, n.10017, p. 490, 2016.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 08

ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS A NEONATOS E CRIANÇAS

AUTORES

MÁRCIA KOJA BREIGEIRON[1]
LUIZA MARIA GERHARDT[1]
WILIAM WEGNER[1]
CAROLINE DA CUNHA CAMPOS MAGALHÃES[2]
SIMONE BAGGIO DE CASTRO[2]

FILIAÇÃO

[1]Docente da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
[2]Enfermeira do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

1. INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos em pediatria é de grande responsabilidade para a equipe de enfermagem. Além de administrar a medicação, o profissional também é responsável por certificar-se da segurança da terapêutica prescrita, observar reações ao medicamento, e orientar o cuidador e, sempre que possível, a própria criança, para o uso correto e seguro da medicação, incentivando sua participação no tratamento.

Os princípios gerais da terapia medicamentosa utilizada em adultos não podem ser inteiramente extrapolados para neonatos, lactentes e crianças, especialmente pelo fato de suas funções orgânicas ainda estarem em fase de desenvolvimento e maturação, e, portanto, serem mais suscetíveis aos danos relacionados ao uso de fármacos (LEE, 2009; BRASIL, 2013a). Deste modo, é imprescindível conhecer farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos e os fatores que influenciam a maior suscetibilidade a uma reação adversa relacionada ao processo medicamentoso (LEE, 2009).

O objetivo do estudo foi conhecer as especificidades da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos no neonato e na criança para a segurança do processo medicamentoso quanto à assistência de enfermagem.

2. MÉTODO

O estudo se caracteriza por uma revisão da literatura com uso das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Scientific Eletronic Library Online* (SciElo) e Biblioteca Virtual em Saúde (BvS), cruzando termos pré-selecionados do vocabulário de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)/ Medical Subject Headings (MeSH): cuidados de enfermagem (*nursing care*), pediatria (*pediatrics*), recém-nascido (*newborn/neonatal*), assistência à saúde (*health care*), vias de administração de medicamentos (*drug administration routes*), farmacocinética (*pharmacokinetics*) e ações farmacológicas (*pharmacologic actions*), utilizando-se AND como operador booleano. Foram incluídos artigos nacionais e internacionais, com estudos qualitativos e quantitativos, nos idiomas português e inglês, sem restrição de data de publicação, disponíveis *online*, na íntegra e gratuitos, bem como livros que respondessem ao objetivo proposto do estudo. Foram excluídas teses de doutorado,

dissertações de mestrado, monografias, documentos, resumos, anais de eventos e Trabalhos de Conclusão de Curso.

Os resultados foram divididos em subitens: processo medicamento e especificidades da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos no neonato e na criança (absorção do medicamento conforme via de administração; distribuição; metabolismo e excreção).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

PROCESSO MEDICAMENTOSO

Cerca de 80% dos fármacos comercializados são destinados a adultos; no entanto, muitos desses são utilizados em crianças, incluindo recém-nascidos. Devido à indisponibilidade usual de formulações de medicamentos adaptadas às características e necessidades da população infantil, cálculos complexos são frequentemente necessários para a prescrição e preparação de um medicamento, com base na idade, peso, estatura e condições clínicas da criança, uma vez que, características de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos diferem dos adolescentes e adultos (NPSA, 2007).

Do mesmo modo, nos neonatos e nas crianças, identifica-se a necessidade da administração de doses muito fracionadas de medicamentos, o que acarreta maior demanda de tempo de trabalho de enfermagem e manipulação excessiva das soluções, o que pode comprometer a qualidade do procedimento em vários aspectos, como em relação à estabilidade e à possibilidade de contaminação. Além dessas dificuldades, ressalta-se a possibilidade de intoxicação do paciente neonatal e pediátrico em decorrência do uso de medicamentos comercializados em altas concentrações (PETERLINI *et al.*, 2003). Em consequência, a monitorização terapêutica das drogas, ou seja, a mensuração da concentração plasmática das drogas em líquidos biológicos, por vezes, é essencial em recém-nascidos, lactentes e crianças, para garantir que as drogas administradas se mantenham na faixa considerada terapêutica, considerando as alterações fisiológicas que afetam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (CLAYTON *et al.*, 2012).

De acordo com o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), o processo medicamentoso é dividido em três etapas: prescrição, dispensação e

administração. O Ministério da Saúde (MS/BR), em parceria com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), lançou um protocolo para melhorar a segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos com a finalidade de promover práticas seguras no seu uso em estabelecimentos de saúde no Brasil (BRASIL, 2013b). A padronização e sistematização dos processos envolvendo medicamentos é um desafio para os serviços de saúde, principalmente por ser o principal incidente de segurança do paciente que provoca dano ao usuário (WHO, 2017).

Incidentes ocorridos em qualquer uma das etapas do processo medicamentoso podem resultar em sérias consequências para recém-nascidos e crianças e, consequentemente, para suas famílias, como incapacidades, prolongamento do tempo de internação e de recuperação, exposição a um maior número de procedimentos e medidas terapêuticas, atraso ou impedimento de reassumir suas funções sociais e até mesmo a morte (PETERLINI *et al.*, 2003).

As etapas do processo medicamentoso são importantes para compreender a divisão de responsabilidades entre a equipe multiprofissional de saúde. A prescrição de medicamentos é a primeira etapa oriunda do processo, sendo o profissional médico o responsável por esta etapa, na maioria das vezes. Antecede esta etapa toda a avaliação clínica, a qual inclui o exame físico detalhado e a realização de exames complementares (laboratoriais e de imagem). Salienta-se aqui a importância da avaliação detalhada do recém-nascido, lactente e criança, considerando as especificidades de cada faixa etária em relação ao crescimento e desenvolvimento infantil, além de características relacionadas ao processo de adoecimento. O enfermeiro tem participação direta nesta avaliação clínica e pode contribuir com a identificação de sinais/sintomas para a formulação do diagnóstico clínico, que definirá a melhor escolha terapêutica para o paciente (BRASIL, 2013a).

Após a definição do tratamento e terapêutica, o processo medicamentoso segue com a etapa dispensação, na qual o farmacêutico revisa e valida a prescrição de medicamentos realizada pela equipe médica. A atuação do farmacêutico clínico pode colaborar para a segurança do processo medicamentoso, uma vez que este profissional avalia detalhadamente a ação do medicamento, suas interações e efeitos colaterais, além de fornecer orientações para a equipe multiprofissional sobre os fármacos em uso pelo neonato, lactente e criança. A dispensação de medicamentos na farmácia é uma etapa fundamental para o sucesso do tratamento e, também, pode ser uma barreira para erros

de medicação quando for identificada alguma incoerência entre o que foi prescrito e o que o paciente necessita. A separação, segregação e liberação de medicamentos, além da interpretação da prescrição em dupla checagem são atividades que precisam estar sistematizadas e padronizadas para prevenir falhas nesta etapa do processo (BRASIL, 2013a).

O enfermeiro e sua equipe devem conferir e validar o que foi dispensado pela farmácia antes de iniciar a última etapa do processo, que é a administração do medicamento, também considerada a última barreira para prevenir que um erro de medicação atinja o paciente. A equipe de enfermagem tem a maior participação e controle sobre o preparo e administração de medicamentos, atividades que necessitam de atenção, concentração e habilidade para garantir a segurança do paciente (BRASIL, 2013a).

Em neonatologia e em pediatria, para que o processo medicamentoso seja seguro, os profissionais da equipe de enfermagem devem seguir os protocolos institucionais para as três etapas, bem como ter conhecimento das especificidades de alguns sistemas corporais envolvidos diretamente na farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, considerando as variações fisiológicas e metabólicas relacionadas ao desenvolvimento e o crescimento tanto do neonato quando da criança.

ESPECIFICIDADES DA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DOS MEDICAMENTOS NO NEONATO E NA CRIANÇA

A ação dos medicamentos no organismo depende de quatro fatores: absorção, distribuição, metabolismo e excreção, sendo que cada um destes fatores varia dependendo da idade (CLAYTON *et al.*, 2012).

Absorção

Para produzir o efeito terapêutico desejado, o medicamento administrado deve chegar até o sistema circulatório (sangue e linfa). A quantidade do medicamento que realmente entra na corrente sanguínea pode ser igual ou inferior à dose administrada, e este importante valor é denominado de biodisponibilidade. De igual importância, o

conceito de pico ou concentração máxima do medicamento administrado é o tempo necessário para que o mesmo alcance a concentração máxima após entrar na corrente sanguínea (SANTOS *et al.*, 2013).

A biodisponibilidade e a concentração máxima do medicamento são diferenciadas conforme a via de administração de um fármaco. A seleção de uma via de administração, que se agrupam em enterais, parenterais e tópicas, é feita por critérios, sendo um deles a fase de desenvolvimento e de maturação de sistemas e funções corporais do paciente (CLAYTON *et al.*, 2012).

ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS PELAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO ENTERAL

Método oral

O método oral é o mais indicado para administração de medicamentos. Além disso, é o método mais seguro, menos invasivo e menos traumático em relação aos demais (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006). Algumas desvantagens da via oral incluem a impossibilidade de absorção de alguns agentes por causa de suas características físicas, o favorecimento da ocorrência de vômitos em resposta à irritação da mucosa gastrintestinal, a destruição de alguns agentes farmacológicos por enzimas digestivas ou pelo baixo pH gástrico, irregularidades de absorção na presença de alimentos e necessidade de cooperação por parte da criança (MAHMOOD, 2016).

A absorção gastrintestinal de medicamentos é influenciada por uma variedade de fatores, incluindo o pH local, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade do trato gastrointestinal, atividade enzimática, fluxo sanguíneo do revestimento da mucosa do estômago e do intestino, permeabilidade e maturação da mucosa, e comorbidades. Os recém-nascidos possuem menor acidez gástrica e tempo de trânsito quando comparados aos adultos. O pH gástrico de recém-nascidos a termo e de lactentes prematuros é em torno de 6 a 8 devido à imaturidade das células parietais, secretoras de ácido clorídrico, porém, o recém-nascido a termo reduz o pH para 2 a 4 em 24 horas de vida extrauterina. Apenas com um ano de idade, o pH gástrico reduz a faixa de 1 a 3, próximo ao do adulto. Portanto, medicamentos que são inativados pelo ácido clorídrico (ex.: ampicilina, penicilina) atingem maiores valores de níveis séricos na presença de pH

mais básico. Já os medicamentos que dependem de um ambiente ácido para serem absorvidos (ex.: fenobarbital, acetoaminofeno, fenitoína, aspirina) são mais fracamente absorvidos na presença de pH mais alcalino (CLAYTON *et al.*, 2012).

Recém-nascidos prematuros possuem tempo de esvaziamento gástrico mais lento, o que favorece com que o medicamento permaneça por mais tempo em contato com o sítio de absorção, permitindo o aumento da absorção, e, consequentemente, níveis séricos mais elevados, bem como maior risco de toxicidade causada pelo extenso contato de medicamentos ulcerogênicos (ex.: anti-inflamatórios não-esteroides) com a mucosa gástrica (CLAYTON *et al.*, 2012).

Como os sistemas orgânicos dos recém-nascidos amadurecem durante a infância, a velocidade de trânsito intestinal aumenta enquanto lactente, fazendo com que alguns medicamentos sejam pouco absorvidos. Comprimidos de liberação lenta (ex.: teofilina) movem-se tão rapidamente no intestino durante a lactância que somente cerca de 50% da dose são absorvidos, quando comparados com a dose absorvida em crianças com mais de cinco anos de idade (CLAYTON *et al.*, 2012).

A absorção no recém-nascido também é afetada pela ausência de enzimas necessárias para a hidrólise. Lactentes não conseguem metabolizar o ácido palmítico a partir do cloranfenicol (um antibiótico) impedindo, assim, a excreção deste fármaco. Em lactentes menores de seis meses de idade, a dose oral diária necessária de fenitoína (mg/Kg/dia) é mais elevada por causa da baixa absorção quando comparada com a de lactentes maiores e crianças (CLAYTON *et al.*, 2012).

Medicamentos administrados por via oral (comprimidos e cápsulas) são geralmente triturados para serem ingeridos com alimento por serem grandes para a deglutição, conforme a idade da criança. O uso de formulações líquidas e com sabor facilita a administração para crianças. Comprimidos de liberação lenta, de revestimento entérico e os sublinguais não devem ser triturados por causa do efeito na velocidade de absorção e do potencial risco de toxicidade (CLAYTON *et al.*, 2012).

Para administrar medicamentos por via oral é preciso considerar a idade da criança e seu desenvolvimento cognitivo, que irão influenciar a forma de administrar o medicamento e o material a ser utilizado. Neste contexto, lactentes de até cinco meses de idade podem receber medicamento líquido por via oral colocando-se em um bico de mamadeira ou seringa oral, pois eles tendem a sugar o medicamento. Entre cinco e 24 meses de idade, pode ser utilizada a seringa oral, oferecendo o líquido em pequenas

quantidades, colocando o bico da seringa em direção à mucosa jugal da criança, ou com uma colher. Entre dois a 10 anos de idade, pode ser utilizada uma seringa oral, copo de medicamento ou colher. A partir dos dois anos de idade, deve-se explicar à criança a importância do procedimento e solicitar sua colaboração, permitindo que a mesma se expresse sobre como gostaria de receber o medicamento (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006).

Método sublingual

A condição clínica da criança pode requerer a necessidade de se administrar medicamentos para uma rápida ação terapêutica. Em tais casos, oferecer o medicamento pelo método sublingual pode ser uma alternativa, considerando ser a mucosa desta região altamente vascularizada, o que facilita a rápida absorção. Medicamentos em contato com a mucosa sublingual são absorvidos pelos capilares locais e entram diretamente na circulação sanguínea, sem necessidade de passar pelo fígado, trajeto denominado de metabolismo de primeira passagem. Entretanto, a maioria dos medicamentos não pode ser administrada por essa via, porque a absorção é, em geral, incompleta e errática (MAHMOOD, 2016). Porém, fármacos lipossolúveis podem ser rapidamente absorvidos da via sublingual diretamente para a circulação sistêmica, uma vez que o retorno venoso para o coração é realizado por meio da veia cava superior, desviando-se, assim, da circulação porta-hepática (HADDAD & FONTÁN, 2013).

Método nasal

Diferente da mucosa oral e sublingual, a mucosa nasal é relativamente ineficiente como superfície de absorção para moléculas de fármacos, uma vez que grandes percentagens das doses aplicadas frequentemente se perdem (HADDAD & FONTÁN, 2013).

Os recém-nascidos respiram obrigatoriamente pelo nariz até, pelo menos, a quarta semana de vida, pois a língua ocupa praticamente toda a cavidade oral, o que faz com que respirem pela boca apenas quando choram (HADDAD & FONTÁN, 2013). Portanto, a administração de medicamentos por via nasal para neonatos deve ser repensada pelo risco de obstrução desta via.

Método naso ou orogástrico/naso ou oroentérico/gastrostomia

Quando a criança não pode receber o medicamento por via oral, devido sua condição clínica, este deve ser administrado pelo método naso ou orogástrico ou naso ou oroentérico ou por gastrostomia, devendo, na escolha do método, ser considerada a biodisponibilidade do medicamento, conforme diferenciação entre mucosa gástrica e entérica. No recém-nascido, pela respiração nasal exclusiva, a sonda para administração de medicamento deve ser introduzida por via oral, evitando a passagem nasal (CLAYTON *et al.*, 2012).

Método retal

Para a administração pelo método retal, com o objetivo de obter efeitos locais ou sistêmicos, o medicamento deve ter apresentação sob a forma de supositório, pomada ou líquida (enema). Entretanto, a absorção retal costuma ser irregular e incompleta e muitos fármacos provocam irritação da mucosa retal (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006).

A escolha do método retal ocorre quando a ingestão oral não é possível por causa de vômitos ou porque a criança se encontra inconsciente, ou, ainda, em situações de emergência, como no atendimento de crise convulsiva quando não se tem um acesso venoso permeável. Entretanto, cabe ressaltar que, conforme a idade da criança, o uso desta via pode gerar desconforto e uma experiência emocional desagradável (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006).

A administração pelo método retal apresenta como vantagem o fato de o medicamento não sofrer interferência de enzimas digestivas (CLAYTON *et al.*, 2012). Além disso, a administração de fármacos por método retal, como por supositórios, tem o objetivo de deixar o medicamento livre do metabolismo de primeira passagem no fígado, pois a absorção ocorre por vasos que drenam direto para a veia cava inferior. No entanto, se o supositório, ao invés de ficar posicionado na ampola retal, ficar alojado em região irrigada por veias que drenam ao fígado, sua absorção ocorrerá, ao contrário do que se deseja, pelo metabolismo de primeira passagem (MAHMOOD, 2016).

ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS PELAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

Método intravenoso

O método intravenoso é comumente utilizado para terapia medicamentosa em crianças hospitalizadas, sendo eficiente e rápido para a administração de medicamentos e fluidos. Pelo método intravenoso pode ser feita a administração de medicamentos que não são bem tolerados pelo trato gastrintestinal ou aqueles dolorosos ou irritantes pela via intramuscular ou subcutânea (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006).

Algumas características são essenciais para que um medicamento possa ser administrado pela via intravenosa: não ser hemolítico, não ser cáustico, não promover a coagulação de albuminas, não ter risco de produzir embolia ou trombose e não conter pirogênios (MAHMOOD, 2016). Também, deve ser considerado que a escolha do método intravenoso implica, no geral, maior velocidade de distribuição do medicamento administrado. Como ocorre com outras vias, é necessário analisar algumas diferenças do sistema circulatório associadas a aspectos de desenvolvimento e crescimento somático (CANTANI, 2013).

Em neonatos, lactente e crianças, quando a escolha é pelo método intravenoso, o volume a ser administrado deve ter velocidade de infusão mais lenta do que no adulto e rigorosamente controlada, mantendo monitoramento constante de reações contrárias às ações pretendidas e das condições do local da punção venosa (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006).

Na seleção do local de venopunção devem ser avaliadas as condições locais da pele e as contraindicações como sinais de infecção (hiperemia, edema, dor e calor a palpação), infiltração e trombose, além do nível de atividade física e habilidades cognitivas da criança (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006). A escolha das veias distais, como local de venopunção, deve ser considerada por não limitarem os movimentos e para reservar as proximais para coletas de sangue para exames laboratoriais.

Em lactentes e crianças, a região temporal do couro cabeludo e o dorso de mãos e pés são os locais mais frequentemente escolhidos para punção venosa (CLAYTON *et al.*, 2012). Nos recém-nascidos, as veias epicranianas devem ser a última opção, caso

seja necessário remover os cabelos, pelo motivo que a tricotomia traz o risco de acidentes, ruptura da pele e infecção (CARDOSO *et al.*, 2011).

Método intramuscular

A administração intramuscular deposita a medicação profundamente no tecido muscular, o qual, por ser bastante vascularizado, pode absorvê-la rapidamente. Esta via de administração fornece uma ação sistêmica menos rápida do que a via intravenosa (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006). Considerando que a absorção do medicamento por método intramuscular transpõe uma ou mais membranas biológicas, a maior parte da absorção deste irá ocorrer por meio do sistema linfático (MATTIAZZI, 2004).

As injeções intramusculares são recomendadas para crianças que não podem realizar o tratamento medicamentoso por via oral e para as medicações que são alteradas pelo suco gástrico (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006). Além disso, em neonatos e crianças, a absorção de medicamentos administrados pelo método intramuscular pode ser afetada pelas diferenças de massa muscular, fluxo sanguíneo local e inatividade muscular quando se encontram acamados (CLAYTON *et al.*, 2012).

Em neonatos e crianças, a massa muscular apresenta-se pouco desenvolvida em relação ao seu peso total, quando comparada aos adultos, diferindo tanto em estrutura quanto em composição e função. Nas crianças, os músculos apresentam maior absorção de água, porém com aparência mais pálida e com menor teor de proteína e gordura. Somente entre 15 e 18 anos de idade, é que os músculos se tornam mais densos, com maior aporte de proteínas, gordura e substâncias inorgânicas, com aumento da massa de tendões, da elasticidade e do desenvolvimento muscular (MATTIAZZI, 2004). A diferenciação na maturação da massa muscular, conforme o crescimento somático da criança, determina um limite do volume a ser administrado por método intramuscular, pois, neste método, a absorção é proporcional ao fluxo sanguíneo, à superfície de coleção do medicamento no músculo e ao tônus muscular (TAMEZ, 2017).

As injeções intramusculares são contraindicadas em pacientes com mecanismo de coagulação prejudicado, com doença vascular periférica oclusiva e com presença de edema generalizado por prejuízo da absorção periférica. Também, injeções não devem ser realizadas em locais inflamados, edemaciados, irritados ou com sinais de nascença,

tecido cicatrizado ou outras lesões (MAHMOOD, 2016). Cabe considerar, ainda, o estado físico geral do paciente (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006).

Mas, se para a adequação de determinado tratamento a via intramuscular é a mais indicada, um critério importante na escolha do local para injeção é a ausência de nervos e vasos sanguíneos que possam ser lesados pela introdução da agulha. O músculo vasto lateral da coxa é o que tem a maior massa nos lactentes, por isso é o local de escolha, além de se situar distante de nervos e vasos sanguíneos. Já a região glútea, que compreende a parte ventroglútea e a dorsoglútea, é relativamente segura para administração intramuscular porque não é atravessada por nervos e vasos sanguíneos importantes; no entanto, não é apropriada para crianças menores de três anos de idade devido ao desenvolvimento incompleto da massa muscular. A área ventroglútea tem a vantagem de ser facilmente utilizada com o paciente em posição ventral, dorsal ou lateral. A região do músculo deltoide tem uso restrito nos lactentes: o volume do medicamento deve ser muito pequeno, o líquido não pode ser irritante para o tecido muscular e a absorção deve ser rápida. A área do deltoide traz o risco adicional de dano ao nervo radial, artéria e veia braquiais (CLAYTON *et al.*, 2012).

Independente do local na via intramuscular, para lactentes e crianças, o volume máximo recomendado para injeções intramusculares é entre 0,5 e 1 mL (CLAYTON *et al.*, 2012).

Método subcutâneo

No método subcutâneo, a absorção do medicamento costuma ser constante e suficientemente lenta para dentro dos capilares próximos, conferindo efeito prolongado do mesmo quando comparado aos métodos intramuscular e intravenoso. Para ser administrado por este método, o medicamento deve apresentar alta solubilidade e ter ação terapêutica em pequenos volumes (CLAYTON *et al.*, 2012).

Grande parte da gordura corporal está alojada no tecido subcutâneo. Nos lactentes e crianças pequenas, ao contrário, o tecido subcutâneo apresenta reduzida quantidade de gordura e menor perfusão sanguínea, o que afeta a absorção do medicamento, podendo ser variável e menor em relação aos demais métodos (MATTIAZZI, 2004).

Se o medicamento tiver que ser administrado repetidamente por via subcutânea, é necessário preparar um esquema de rodízio de locais (CLAYTON *et al.*, 2012).

Método intraósseo

Nas crianças em condições críticas e com difícil acesso venoso, a via intraóssea pode ser uma alternativa sem riscos e rápida, em que a absorção e o tempo de ação se equiparam aos da via intravenosa periférica ou central. Ela não se comporta como as veias periféricas, que colapsam em situações que conduzem ao choque. A via intraóssea possibilita a administração de soluções hidroeletrolíticas, hemoderivados e medicamentos (SÁ *et al.*, 2012).

Método intratecal

Método de escolha quando se almejam efeitos locais e rápidos nas meninges ou no eixo cerebroespinhal, como na raquianestesia, no tratamento das infecções agudas do Sistema Nervoso Central (SNC) ou na terapia quimioterápica. A punção lombar e a administração do medicamento são de competência médica. A enfermagem prepara o material necessário, posiciona a criança e, após o procedimento, inicia os cuidados e observa o surgimento de efeitos colaterais. Por duas horas após o procedimento, a criança deve manter repouso, se possível em posição ventral. A cabeceira da cama não pode estar elevada. Efeitos colaterais como cefaleia, náuseas e vômitos, tontura, sonolência, irritabilidade, dor lombar e paresias podem ocorrer em consequência da administração de medicamentos por esta via (MAIA *et al.*, 2010).

ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS PELAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO PERCUTÂNEA

Método tópico

Poucas substâncias penetram facilmente por meio da pele íntegra. A absorção daquelas que o fazem é proporcional à superfície sobre a qual são aplicadas e por sua lipossolubilidade. A absorção ocorre com maior facilidade através da pele com abrasão,

queimaduras ou lesões abertas. As reações inflamatórias e outros tipos de problemas que aumentam o fluxo sanguíneo cutâneo também aceleram a absorção do medicamento de uso tópico. Tais medicamentos devem ter a propriedade de ser de fácil absorção e não ser irritantes à pele (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006).

A pele sofre alterações anatômicas e funcionais em diferentes períodos da vida. No recém-nascido, a pele é mais fina, menos pilosa, com estrato córneo mais delgado, menor coesão entre a epiderme e a derme, mais hidratada e a proporção entre a área da superfície corpórea e o peso é de até cinco vezes a do adulto, o que lhe confere maior permeabilidade a várias substâncias, com risco de ação sistêmica e toxicidade (KEARNS *et al.*, 2003).

Não diferente dos neonatos, a pele do lactente apresenta uma maior capacidade de absorver água, o que explica o turgor e a textura serem diferenciados, e perfusão sanguínea cutânea aumentada se comparada à do adulto. Este alto grau de hidratação também representa um inconveniente por permitir maior permeabilidade e menor resistência da pele aos agentes externos. Somente a partir dos dois ou três anos de idade, a pele da criança começa a ter as mesmas características da pele do adulto e a expressar sua função específica de forma mais adequada do ponto de vista fisiológico (LUND & DURAND, 2011).

Como a hidratação da pele é maior nos neonatos e lactentes, as drogas hidrossolúveis são absorvidas mais rapidamente (CLAYTON *et al.*, 2012). Portanto, medicamentos de uso tópico não podem ser utilizados na mesma concentração e duração em que são indicados para o adulto (DARMSTADT & DINULOS, 2000).

Método mucosa

Nos neonatos e nas crianças, a aplicação de medicamento em mucosa tem a absorção mais rápida por maior capilaridade local, nutrição e oxigenação tecidual se comparada ao adulto. Medicamentos aplicados em mucosa para efeito local são absorvidos, algumas vezes, tão rapidamente que provocam efeitos tóxicos sistêmicos (MAHMOOD, 2016).

Considerando a mucosa ocular e timpânica, medicamentos oftálmicos e otológicos são prescritos basicamente por causa de seus efeitos locais (ZEN-MASCARENHAS & CASSIANI, 2006).

Método respiratório/inalatório

É a via que se estende desde a mucosa nasal até os pulmões. Medicamentos gasosos e voláteis podem ser inalados e absorvidos através das mucosas do trato respiratório e do epitélio pulmonar. As vantagens são a quase instantânea absorção para a corrente sanguínea, ausência de perda hepática de primeira passagem e, no caso das doenças pulmonares, a aplicação do medicamento no ponto de ação desejado. Além disso, a administração do medicamento pode ser realizada em pequenas doses com rápida absorção, na forma de gás ou pequenas partículas líquidas (nebulização) e sólidas (pó inalatório). Esta via é bastante utilizada para problemas respiratórios, com a administração feita pela boca, e o medicamento percorre o trajeto do ar, passando pela traqueia até chegar à mucosa alveolar. A administração pode ser também na forma líquida, com acesso à mucosa alveolar por meio do tubo endotraqueal (fármacos de ação inotrópica na parada cardiorrespiratória) (HOCKENBERRY, 2006).

Entretanto, a administração via pulmonar apresenta algumas desvantagens, como o controle insatisfatório da dose e por ser um método de administração pouco prático. Além disso, muitos medicamentos voláteis e gasosos provocam irritação do epitélio pulmonar. Somados a isto, medicamentos inalados ou introduzidos por meio de tubo endotraqueal, como nas urgências, atingem a circulação sistêmica de forma rápida junto ao compartimento de trocas alvéolo-rede de capilares, estes apenas com maturação completa por volta dos dois anos de idade. Para tanto, a via respiratória deve ser repensada pelos efeitos sistêmicos e risco de toxicidade que podem advir desta escolha (HOCKENBERRY, 2006). Na população infantil, efeitos extra pulmonares devem ser acompanhados clinicamente para que eventuais efeitos adversos possam ser precocemente detectados (RIZZO & SOLÉ, 2006).

Distribuição

Uma vez que o medicamento atinge o sistema circulatório (sangue e linfa), inicia-se sua distribuição pelo organismo, cuja velocidade e extensão dependem de diversos fatores, entre os quais o fluxo do sangue, obstáculos orgânicos e a ligação a tecidos e a proteínas plasmáticas (MATTIAZZI, 2004). A velocidade de distribuição dos medicamentos acontece de forma mais intensa nos neonatos e crianças, já que

possuem capilares com lúmen mais amplo e transportam duas vezes mais sangue quando comparados aos adultos. Como resultado, a nutrição tecidual e os processos de oxidação sanguínea são feitos de forma mais intensa do que nos adultos (MAHMOOD, 2016). Deste modo, a concentração desejada de um medicamento na corrente sanguínea é obtida com maior precisão e rapidez na administração intravenosa, sendo que a realização do cálculo da dose deve ser feita de forma cuidadosa, com base em evidências científicas, em se tratando de neonatos e crianças.

A velocidade do fluxo sanguíneo depende da bomba cardíaca. Nas crianças, o tamanho cardíaco é relativamente maior do que em adultos. O crescimento cardíaco ocorre de forma desigual, com ritmo mais acelerado no primeiro ano de vida. Ao final do primeiro ano de vida, o volume sistólico aumenta em mais de quatro vezes, tendo relação direta com o desenvolvimento do músculo cardíaco. O desenvolvimento da inervação cardíaca em crianças termina em torno dos sete a oito anos de idade, quando o músculo cardíaco ainda está crescendo, tornando-se pleno para cumprir com suas funções como bomba do sistema circulatório e, desse modo, como agente facilitador da distribuição de medicamentos que atingem a circulação sistêmica independente do método de administração (MATTIAZZI, 2004).

A confirmação da dose terapêutica do medicamento nos tecidos pode ser feita pela mensuração do seu nível plasmático, o que permite o ajuste da dose para alcançar o efeito desejado. O monitoramento do nível plasmático de determinados medicamentos, como anticonvulsivantes e antibióticos aminoglicosídeos, é particularmente importante para mantê-los na faixa terapêutica e não tóxica (CLAYTON *et al.,* 2012).

Uma vez no sistema circulatório, o medicamento se distribui no organismo de forma geral ou seletiva. Certos tipos de membranas celulares, como a barreira hematoencefálica e a hematoliquórica, impedem a passagem de alguns medicamentos, enquanto outros transpõem rapidamente tais membranas (CLAYTON *et al.,* 2012).

Alguns medicamentos atingem o SNC através dos capilares cerebrais e do líquido cefalorraquidiano. Mesmo que o SNC receba cerca de um sexto do débito cardíaco, a distribuição de medicamentos a partir do sangue para dentro do encéfalo e da medula espinhal é seletiva, principalmente pela barreira hematoencefálica, que não se encontra completamente desenvolvida até os seis meses de idade (SAUNDERS *et al.*, 2012).

Nos recém-nascidos, a barreira hematoencefálica é imatura ou vazada, e os vasos encefálicos parecem ser mais frágeis do que no adulto. Estas características podem tornar o encéfalo em desenvolvimento mais vulnerável a medicamentos, toxinas e condições patológicas, que podem levar a danos e/ou doenças neurológicas. A barreira hematoencefálica é mais permeável a fármacos mais lipossolúveis (ex. rifampicina, propanolol, diazepan), que podem ser agressivos ao SNC (SAUNDERS *et al.*, 2012).

A distribuição de um medicamento também é feita por sua ligação a tecidos, como o adiposo. No recém-nascido prematuro, estima-se que o peso corpóreo tenha uma composição de 1% a 2% de gordura, ao passo que no recém-nascido a termo alcança 15% de gordura. Assim, as doses de medicamentos altamente lipossolúveis (ex.: diazepam) devem ser menores para os recém-nascidos de baixo peso, em razão de terem menor quantidade de tecido adiposo para ligação com o fármaco (CLAYTON *et al.*, 2012).

A quantidade de água no sangue e no líquido extracelular é um fator importante de distribuição de medicamentos. Em neonatos e crianças, o sangue possui mais água e menor quantidade de íons quando comparado ao adulto (MAHMOOD, 2016). A composição da água corporal total de um recém-nascido prematuro é de 83% do seu peso corporal, enquanto de um adulto é de 60% do seu peso corporal. Por conseguinte, os lactentes possuem um volume maior de distribuição para drogas hidrossolúveis e necessitam de doses maiores em miligramas por quilograma do que uma criança maior ou um adulto (CLAYTON *et al.*, 2012).

A distribuição de um medicamento pelo organismo também ocorre por ligação às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina (MAHMOOD, 2016).

A ligação às proteínas plasmáticas está reduzida em recém-nascidos prematuros por causa da diminuição da concentração destas proteínas, da baixa capacidade de ligação as mesmas e da diminuição da afinidade das proteínas aos fármacos. Drogas, tais como fenobarbital, fenitoína, teofilina, propranolol, lidocaína, penicilina e cloranfenicol, possuem menor ligação às proteínas em recém-nascidos. Como a ligação às proteínas plasmáticas está diminuída, as drogas distribuem-se por uma área maior do organismo do recém-nascido, sendo necessária uma dose maior do que em crianças mais velhas para que o nível plasmático terapêutico seja atingido. Diversas drogas em recém-nascidos competem pelos sítios de ligação, como ocorre com a administração do sulfisoxacol, um antimicrobiano, que desloca a bilirrubina dos sítios de ligação proteica,

permitindo que a mesma se acumule e passe para o encéfalo podendo causar degeneração de células nervosas (Kernicterus) (CLAYTON *et al.*, 2012).

Metabolismo

Denomina-se biotransformação ou metabolismo o processo de inativação dos medicamentos administrados, efetivado primordialmente por sistemas enzimáticos do fígado, embora alguns sejam também inativados pelos leucócitos, trato gastrointestinal e pulmões. Vários fatores, agrupados em genéticos, ambientais e fisiológicos, podem influenciar a biotransformação de um medicamento. Entre os mais importantes estão os fatores genéticos, que regulam os sistemas enzimáticos, o uso combinado de dois ou mais medicamentos, comorbidades e a idade (CLAYTON *et al.*, 2012).

Os sistemas enzimáticos, presentes fundamentalmente no fígado, são as principais vias de metabolização de drogas. Os sistemas enzimáticos, encontrados ainda ao nascimento, desenvolvem-se em velocidades distintas, ao longo de várias semanas a anos (CLAYTON *et al.*, 2012).

A água é um importante meio de transporte para produtos do metabolismo até seu local de excreção. O volume de água extracelular no recém-nascido corresponde a 45% do seu peso corporal, mas somente 20% do peso corporal em adulto (MAHMOOD, 2016).

Nos neonatos, devido à imaturidade hepática, pode haver deficiência na conjugação de bilirrubina com ácido glicurônico na formação de proteínas plasmáticas e prejuízo nas suas funções pela deficiência enzimática. A atividade enzimática metabólica em neonatos, lactentes e crianças é aproximadamente de 20 a 70% da dos adultos; como resultado, muitos fármacos são eliminados de forma mais lenta quando comparados aos adultos (CHEVALIER, 1996). Como exemplos podem ser citados a fenitoína, barbituratos, analgésicos e glicosídios cardíacos, cuja vida média plasmática é de 2 a 3 vezes maior nos recém-nascidos se comparados aos adultos (CLAYTON *et al.*, 2012).

Excreção

Na etapa final de seu percurso no organismo, os metabólitos dos medicamentos e, às vezes, o próprio princípio ativo, são eliminados principalmente por meio dos

túbulos renais (urina) e do trato gastrintestinal (fezes) (CLAYTON *et al.*, 2012). As drogas não voláteis, as hidrossolúveis e as de baixo peso molecular são usualmente excretadas pela via renal (MAHMOOD, 2016).

A eliminação de um medicamento do organismo ocorre de modo gradual, ou seja, durante determinado período de tempo, que pode ser previsto com a utilização do conceito de meia-vida. Define-se a meia-vida como o tempo que é preciso para reduzir à metade a concentração plasmática de um medicamento. Dessa forma, é possível estimar o tempo necessário para a eliminação completa do medicamento no organismo. Considera-se que sejam necessárias de 3 a 5 meias-vidas para a eliminação quase completa de um medicamento, pois menos de 10% ainda permanece no organismo (SANTOS *et al.*, 2013). O conhecimento da meia-vida dos medicamentos permite o cálculo da dose e do intervalo de tempo entre as administrações, o que assegura a manutenção da atividade terapêutica. A meia-vida da digoxina, por exemplo, é de 36 horas e, por isso, é administrada uma vez ao dia (CLAYTON *et al.*, 2012).

O recém-nascido prematuro possui até 15% da capacidade renal do adulto, ao passo que no recém-nascido a termo eleva-se para 35%. Ao final do primeiro mês de vida, a capacidade de filtração atinge 50% da capacidade do adulto e nivela-se inteiramente com esta quando a criança tem entre 9 e 12 meses de idade. Quando se administram drogas excretadas essencialmente pelos rins, como penicilina, gentamicina e tobramicina, é necessário reduzir a dose ou a frequência de modo a manter o nível sérico apropriado (CLAYTON *et al.*, 2012).

A excreção de substratos ocorre em maior proporção pela urina, de forma inalterada, mas podem não ser excretados de modo eficiente pelo rim e ser reabsorvidos pelo túbulo distal voltando a circulação sistêmica (MAHMOOD, 2016).

O fluxo sanguíneo renal é a percentagem do débito cardíaco destinada aos rins, sendo que, no feto, este aumenta progressivamente durante a gestação (CHEVALIER, 1996).

No período pós-natal, há grande aumento do fluxo sanguíneo renal já na primeira semana de vida, correspondendo de 8 a 10% do débito cardíaco, atingindo valores de 20 a 25% aos dois anos de vida, devido principalmente ao aumento da pressão de perfusão renal (CHEVALIER, 1996). Entretanto, embora a proporção de peso do rim para o peso corporal total no recém-nascido seja duas vezes maior quando comparada ao adulto, sua função renal geral é de apenas 30 a 40% do adulto. Portanto,

recém-nascidos têm reduzida taxa de filtração glomerular, como também transportes tubulares imaturos; com isso, a excreção renal de certos fármacos é altamente prolongada, podendo ser acumulados no organismo com risco a efeitos indesejáveis e até a morte (CLOHERTY *et al.*, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de competências para a compreensão da complexidade dos processos envolvendo medicamentos confere ao enfermeiro enorme responsabilidade. Para tanto, o enfermeiro deve ter conhecimento, quanto à habilidade técnica e as implicações legais e éticas associadas, à preparação e administração de medicamentos, bem como ao processo medicamentoso, à farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos administrados, e às vias de administração adequadas conforme faixa etária.

A administração de medicamentos deve ser realizada com eficiência, segurança e responsabilidade, a fim de que sejam alcançados os objetivos da terapêutica de escolha e, dessa forma, uma melhora no quadro clínico do paciente. As competências (conhecimentos, habilidades e atitudes) para a administração segura de medicamentos necessitam ser desenvolvidas e aperfeiçoadas de maneira permanente, principalmente pela diversidade de variáveis envolvidas no preparo e administração de medicamentos, além da constante produção de novos fármacos oriundos de pesquisas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. Brasília: Anvisa, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 529, de 01 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Diário Oficial da União, 2013b.

CANTANI, J.H. Desenvolvimento do coração. Seção 1- Biologia do desenvolvimento cardiovascular. In: BEHRMAN, RE *et al.* Nelson Tratado de Pediatria. Elsevier, v.1, n.19, p. 1525-6, 2013.

CARDOSO, J.M.R.M. *et al.* Escolha de veias periféricas para terapia intravenosa em recém-nascidos pela equipe de enfermagem. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, v. 12, n. 2, p. 365-73, 2011.

CHEVALIER, R.L. Developmental renal physiology of the low birth weight preterm newborn. The Journal of Urology, v.156, n. 2, p. 714-9, 1996.

CLAYTON, B.D. *et al.* Farmacologia na prática de Enfermagem. Elsevier, v.1, n.15, p.896, 2012.

CLOHERTY, J.P. *et al.* Manual de neonatologia. Guanabara Koogan, v.7, n.1, p.196, 2017.

DARMSTADT, G.L. & DINULOS, J.G. Neonatal skin care. Pediatric Clinics of North America, v. 47, n. 4, p. 757-82, 2000.

HADDAD, G.G. & FONTÁN, J.P. Desenvolvimento do sistema respiratório. Desenvolvimento e função. In: BEHRMAN, R.E. *et al.* Nelson Tratado de Pediatria. Elsevier, v. 19, n.. 355, p. 1445-7, 2013.

HOCKENBERRY, M.J. Administração de medicamentos. In: HOCKENBERRY, M.J. & WINKELSTEIN, W. Wong fundamentos de enfermagem pediátrica, Elsevier, v.7, n. 22, p. 747-68, 2006.

KEARNS, G.L. *et al.* Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. The New England Journal of Medicine, v. 349, n. 12, p. 1157-67, 2003.

LEE, A. Reações adversas a medicamentos. Artmed, v.2, n.1, p.488, 2009.

LUND, C.H. & DURAND, D. Skin and skin care. In: GARDNER, S.L. *et al.* Neonatal intensive care. Mosby-Elsevier, v.7, n.3, p.482-501, 2011.

MAHMOOD, I. Pediatric physiology. In: MAHMOOD, I. & BURCKART, G. Fundamentals of pediatric drug dosing. Cham, Springer, v.2, n.4, p. 13-22, 2016.

MAIA, V.R. *et al.* Protocolos de enfermagem. Hemorio, v.1, n.1, p.38, 2010.

MATTIAZZI, A.R. Músculo esquelético, cardíaco e liso. In: CONGOLANI, H.E. & HOUSSAY, A.B. Fisiologia Humana de Houssay, Artmed, v.1, n.4, p. 78-112, 2004.

NPSA (National Patient Safety Agency). Safety in doses: improving the use of medicines in the NHS - Learning from national reporting 2007. NPSA, 2009.

PETERLINI, M.A. *et al.* Órfãos da terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. Revista Latino-americana de Enfermagem, v. 11, n. 1, p. 88-95, 2003.

RIZZO, M.C.V. & SOLÉ, D. Corticosteróides inalados: segurança versus eficácia. Jornal de Pediatria, v. 82, n.5, p. S198-205, 2006.

SÁ, R.A.R. *et al.* Acesso vascular por via intraóssea em emergências pediátricas. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 24, n. 4, p. 407-414, 2012.

SANTOS, L. *et al.* Medicamentos na prática da farmácia clínica. Artmed, 2013.

SAUNDERS, N.R. *et al*. Barrier mechanisms in the developing brain. Frontiers in Pharmacology, v. 3, n. 46, p. 1-18, 2012.

TAMEZ, R.N. Enfermagem na UTI Neonatal: assistência ao RN de alto risco. Guanabara Koogan, v.6, 2017.

WHO - World Health Organization. Medication without harm: Global patient safety challenge on medication safety. Geneva: World Health Organization, 2017.

ZEN-MASCARENHAS, S.H. & CASSIANI, S.H.B. O medicamento. In: ZEN-MASCARENHAS, S.H. & CASSIANI, S.H.B. A criança e o medicamento. Iátria, 2006.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 09

HIPERTRANSAMINASEMIA: FATOR PRIMORDIAL PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DOENÇA DE WILSON, UM RELATO DE CASO

AUTORES

BRENDA VELLUMA SOARES DE AZEVEDO[1]
CAMILA MARQUES DE ARAUJO MARTINS[1]
MANUELLA FERNANDES LEITE[1]
WAGNER JOSÉ RAIA NERI[1]
PAULO ROBERTO DA SILVA JÚNIOR[1]
JESSIKA DOS SANTOS COSTA[2]

FILIAÇÃO

[1]Graduando (a) em Medicina pelo Centro Universitário Unifacisa.
[2]Médica Pediatra e Gastroenterologista Pediatra.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Wilson se configura como um distúrbio genético, de herança autossômica recessiva, a qual foi descrita pela primeira vez por Kinnear Wilson em 1912. É uma patologia rara que acomete em média 1 em cada 30.000 nascidos vivos em todo mundo e se caracteriza por um acúmulo de cobre em diversos órgãos devido a um defeito no transporte hepatocelular do mesmo (MATOS *et al*., 2015).

O gene comprometido na doença em questão é o ATP7B, o qual codifica uma proteína de transporte do cobre livre (MORATORIO *et al*., 2019). Dessa maneira, mutações no ATP7B dificultam a incorporação desse elemento na ceruloplasmina, glicoproteína que transporta o metal pelo organismo, e sua excreção através da bile, prejudicando, assim, a principal via de eliminação hepática e consequentemente, levando a seu acúmulo em diversos tecidos como fígado, córneas, sistema nervoso central e rins (PATIL *et al*., 2013).

Os indícios clínicos são bastante variáveis e por mais que sejam representados pela tríade clássica de doença hepática, neurológica e oftalmológica, esse tipo de apresentação na faixa pediátrica é raro (POUJOIS, 2012). Ademais, as manifestações clínicas desse grupo de pacientes podem variar desde formas assintomáticas ou pouco sintomáticas e com exames não muito alterados até um quadro de cirrose descompensada, a título de exemplo (MORATORIO *et al*., 2019).

Diante do exposto, o diagnóstico se torna um desafio para os pediatras, uma vez que nenhum exame confirma ou exclui o diagnóstico (PATIL *et al*., 2013). Destarte, a inerente raridade da doença de Wilson e seus poucos achados clínicos na faixa pediátrica lhe exprime a possibilidade de um diagnóstico diferencial invulgarmente apontado e de difícil reconhecimento à medida que é comparado com outras patologias as quais possuem como determinante achado a hipertransaminasemia (MATOS *et al*., 2015).

Por conseguinte, procurou-se eliminar aqueles diagnósticos diferenciais mais corriqueiros os quais findam com hipertransaminasemia assintomática, bem como a avaliação dos critérios diagnósticos do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas implementadas pelo Ministério da Saúde.

Considerando às necessidades de diagnóstico precoce da doença de Wilson, o reconhecimento clínico pelos profissionais da saúde é um ponto primordial para o

desenvolvimento de estudos que demonstrem características diferenciais sobre a percepção atípica da doença. Portanto, a descrição de relatos de caso, como o que se segue, são primordiais para potencializar o senso crítico do diagnóstico diferencial em virtude de exames que não específicos de uma só patologia, como vista nas alterações de transaminases.

2. DESCRIÇÃO DO CASO

Relatamos por meio de uma análise integrada dos exames solicitados, um caso clínico acompanhado desde maio de 2020, de um paciente de 6 anos e 10 meses de idade que apresentou uma queixa principal de "dor no fígado". No histórico da doença foi referido um edema infrapalpebral, porém sem relatos de icterícia, colúria, acolia, sangramentos, dor abdominal, pirose, náuseas e disfagia.

No rastreamento intestinal não se evidenciou qualquer anormalidade que justificasse o quadro, exceto o não uso do antiparasitário há mais de um ano e o relato de banhos de açude infrequentes. Antecedentes pessoais e familiares não indicaram qualquer enfermidade genética que direcionasse a investigação. Após exame físico sem alterações, com abdômen flácido, depressível, indolor, com fígado a 1 cm do RCD, passou-se a analisar os exames complementares trazidos na primeira consulta datados de março de 2020 (Tabela 1), nos quais apresentou um aumento de transaminases (TGO = 110, TGP= 122) e um USG abdominal sem *doppler* sem alterações.

Diante deste quadro, fora levantada a hipótese inicial de colestase e Doença de Wilson. Seguindo estes indícios, foram solicitados exames: proteínas totais e frações, albumina, bilirrubina total e frações, CK, desidrogenase lática, perfil lipídico, lactato, amônia, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, imunoglobulinas, glicemia de jejum, anti tTG IgA e USG de abdome total com *doppler*, sendo postergado o auto anticorpo por ser uma de família de baixa renda. Em tempo, também fora prescrito Albendazol por 5 (cinco) dias para tratar possível parasitose.

Ao retorno em junho de 2020, não fora relatado queixas significativas e o USG abdominal com *doppler* não apresentou alterações, contudo os demais exames laboratoriais apresentaram os seguintes resultados: Alfa-1-antitripsina 144 (nl), Ceruloplasmina 2 (VR 22-58), Anti tTG IgA 17,7, Cobre Sérico < 20, Triglicerídeos 162, Colesterol Total 250, CK 125, IgA 168, IgM 163 e IgG 1186 (Tabela 2), direcionando o diagnóstico para Doença de Wilson, iniciando, então, tratamento com D-

Penicilamina, solicitando avaliação com oftalmologista, ressonância magnética de encéfalo e dosagem do cobre urinário.

Portanto, na análise clínica e laboratorial, tornaram-se evidentes o edema infra palpebral e a elevação de aminotransferases. Direcionou-se a conduta para os diagnósticos diferenciais de doença hepática pediátrica, no entanto distúrbio da excreção do cobre, doença de Wilson, veio justificar toda a sintomatologia referida e foi confirmado a partir da dosagem sanguínea baixa de ceruloplasmina e do cobre urinário (89,2 ug/g de creatinina) superando 5 vezes o limite da normalidade, sem alterações na avaliação oftalmológica e neurológica.

Tabela 1. Exames complementares solicitados na consulta e registrados na ficha clínica do paciente do dia 16 de Março de 2020.

Hb / Ht	**13,3 / 38,9**	**SU**	**normal**	**Anti HVA IgG**	**0,31**
VCM / HCM	85 / 29	HBs Ag	NR	Anti HVA IgM	0,25
RDW	13	Anti HCV	NR		
Leucócitos	7.100	TGO	101	Exames 13/05	
B / Segmentados	2 / 51	TGP	109	TGO	110
Ba / Eo	0 / 2	FA	397	TGP	122
LT / LA / M	39 / 0 / 6	GGT	101	FA	304
Plaquetas	439.000	BT / BD	0,8 / 0,3	GGT	68

Legenda: Hemoglobina (Hb); Hematócrito (Ht); Volume corpuscular médio (VCM); Hemoglobina corpuscular média (HCM); Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW); Bastões (B); basófilos (Ba); Eosinófilos (Eo); Linfócitos totais (LT); Linfócitos atípicos (LA); Monócitos (M); Hepatite C (HCV); transaminase glutâmico oxalacética (TGO); transaminase glutâmico-pirúvica (TGP); Fosfatase alcalina (FA); Gama Gt (GGT); Bilirrubina total (BT); Bilirrubina direta (BD); Hepatite A (HVA); antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg); Não reagente (NR).

Tabela 2. Exames complementares solicitados na consulta e registrados na ficha clínica do paciente do dia 03 de Junho de 2020.

Hb / Ht	**13,1 / 38,8**	**TP / INR**	**15 / 1,2**	**Tg**	**162**
VCM / HCM	86 / 29	AE	72%	CT	250
RDW	13,2	Albumina	4,3	HDL	61
Leucócitos	4.600			LDL	156
B / Segmentados	1 / 40			CK	125
Ba / Eo	0 / 2			IgA	168
LT / LA / M	52 / 0 / 5			IgM	163
Plaquetas	428.000	BT / BD	0,9 / 0,3	IgG	1186
Alfa1-antitripsina	144 (nl)	Cerulosplamina	2 (vr 22-58)	Anti ttg iga	17,7
Cobre sérico	< 20				

Legenda: Hemoglobina (Hb); Hematócrito (Ht); Volume corpuscular médio (VCM); Hemoglobina corpuscular média (HCM); Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW); Tempo de protrombina (TP); Índice internacional normalizado de PT (INR); Bastões (B); basófilos (Ba);

Eosinófilos (Eo); Linfócitos totais (LT); Linfócitos atípicos (LA); Monócitos (M); Hepatite C (HCV); transaminase glutâmico oxalacética (TGO); transaminase glutâmico-pirúvica (TGP); Fosfatase alcalina (FA); Gama Gt (GGT); Bilirrubina total (BT); Bilirrubina direta (BD); Hepatite A (HVA); antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg); Não reagente (NR); Triglicérides (TG); lipoproteína de baixa densidade (LDL); lipoproteína de alta densidade (HDL); Creatinina quinase (CK); Imunoglobulina A (IgA); Imunoglobulina M (IgM); Imunoglobulina G (IgG).

3. DISCUSSÃO

A Doença de Wilson (DW) pode se apresentar de diferentes maneiras, variando desde a sua forma assintomática até a sua forma mais grave de apresentação, caracterizada pelo comprometimento hepático e neuropsiquiátrico severos. Quando sintomática, pode apresentar sinais e sintomas em qualquer idade, estando descritos na literatura casos aos 3 anos de idade e na 8ª década. Porém, sua apresentação mais prevalente se dá entre 5 e 35 anos (EASL, 2012).

Assim como descrito no relato de caso acima, as manifestações hepáticas da doença podem se dar apenas com alterações nas concentrações séricas das transaminases. Porém, o acometimento hepático severo também pode ocorrer, evoluindo com cirrose hepática, anemia hemolítica com *coombs* negativo e insuficiência renal aguda. Seguindo este raciocínio, é estabelecido que pacientes jovens, com hepatite aguda, devem ter a Doença de Wilson como um de seus diagnósticos diferenciais (SCHILSKY, 2014; EASL, 2012).

O acometimento neurológico decorrente do acúmulo de cobre no tecido nervoso ocorre, geralmente, entre a 2ª e 4ª décadas, variando em um largo espectro de sinais e sintomas, podendo ocorrer de maneira sutil ou de maneira abrupta, cursando com desabilidade total em poucos meses.[5] Os sintomas mais comuns são aqueles relacionados aos distúrbios de movimento, como tremores, distonia, parkinsonismo, ataxia, disartria e disfagia, podendo ser agravados por fatores emocionais, medicamentos e condições de saúde subjacentes (DUESEK *et al*., 2019).

Além dos sintomas motores, é sabido, também, que tal patologia está diretamente relacionada à diminuição da capacidade comportamental e cognitiva dos pacientes, os quais, quando comparados com pacientes sem a doença, apresentam pontuações mais baixas no Mini Exame do Estado Mental e no *Mattis Dementia Rating Scale* (FROTA *et al*., 2009).

Ademais, quando submetidos a exames de neuroimagem, mais de 90% dos pacientes com a DW apresentam alterações morfofuncionais na ressonância magnética

de encéfalo, caracterizadas por lesões simétricas hiperintensas em T2 nos gânglios da base e na substância branca da ponte e do mesencéfalo (DUESEK *et al*., 2019).

A clínica e o exame físico possuem grande importância quando se trata de reconhecer e diferenciar a doença de Wilson em um paciente, sobretudo naqueles que apresentam sintomas hepáticos, neurológicos e psiquiátricos que não são justificáveis fisiologicamente ou que não possuam histórico familiar para embasar tal questionamento (FERENCI *et al*., 2003).

Por conseguinte, o desenvolvimento de critérios de pontuação para classificação da DW em pacientes com suspeita, são hoje empregados para consolidação do seu diagnóstico. Dentre os critérios encontramos fatores clínicos e laboratoriais e os seus resultados guiam para a categorização dos pacientes em: não classificáveis com DW (score ≤ 2), aqueles que necessitam de exames diferenciais (score = 3) e por fim, o que são altamente prováveis para fechar o diagnóstico da doença (score ≥ 4) (FERENCI *et al*., 2003).

Outrossim, dentre o que se avalia nos pacientes, observamos os testes bioquímicos específicos como: ceruloplasmina, cobre urinário e cobre hepático. Além de nas manifestações clínicas, sinais e sintomas primordiais estão presença de anéis de Kayser-Fleischer e manifestações neurológicas. Inclui-se também testes moleculares para mutações ATP7B (EASL, 2012).

No caso em questão, a abordagem feita para o paciente foi baseada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Wilson, descrita pelo Ministério da Saúde na portaria conjunta N° 09, de 27 de março de 2018. Seu tratamento se dá pela remoção do cobre excedente por um agente quelante, como a D-penicilamina e a trientina, e deve ser iniciado assim que o diagnóstico for confirmado. Outra opção é o uso de sais de zinco, que atuam bloqueando a absorção de cobre a nível intestinal (EASL, 2012; FIGUEIREDO & FIREMAN, 2018).

Uma dieta com restrição de cobre não impede o seu acúmulo nos tecidos. Contudo, é recomendado que, até a remissão dos sintomas e a normalização das alterações bioquímicas, sejam evitados alimentos ricos neste micronutriente. Dentre os alimentos com maior concentração de cobre, tem-se os mariscos, nozes, chocolate e cogumelos. As indicações para o transplante de fígado são raras (<1%) e são reservadas aos casos de insuficiência hepática aguda ou disfunção hepática progressiva refratária a terapêutica (SOCHA *et al*., 2018).

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DUESEK, P.; LITWIN, T.; CZLONKOWKJA, A. Neurologic impairment in Wilson disease. Annals of Translational Medicine, v. 7, n. Suppl. 2, 2019.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. Journal of Hepatology, v.56, n.3, p.671, 2012.

FERENCI, P. *et al*. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Internaional, v.23, .3, p.139, 2003.

FIGUEIREDO, F. & FIREMAN, M. "Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença de Wilson". Ministério da Saúde. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Doenca-Wilson_2018.pdf. Acesso em: 09/11/2020.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease. J Hepatology, v. 56, n.3, p.671-85, 2012.

FROTA N., CARAMELLO P., BARBOSA E. Cognitive impairment in Wilson's disease. Dementia & Neuropsychologia, v. 3, n. 1, p. 16-21, 2009.

MATOS, C. Elevação das enzimas hepáticas, persistente e assintomática, como forma de apresentação da doença de Wilson em idade pediátrica. Nascer e Crescer, v. 24, n. 2, p. 56-63, 2015.

MORATORIO, I.; PONTET, Y.; HERNANDEZ, N. Doença de Wilson: apresentação hepática e revisão bibliográfica. Revista Urugaia Medicina Intensiva Montevidéu,v.4, n.2, p.32-37, 2019.

PATIL, M. *et al*. Uma revisão e perspectiva atual sobre a doença de Wilson. Journal of clinical and experimental hepatology, v. 3, n. 4, p. 321-336, 2013.

POUJOIS, A. Doença de Woimant F. Wilson: uma atualização de 2017. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, v. 42, p.512, 2018.

SCHILSKY M. Wilson Disease: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. Clinical Liver Disease, v. 3, n.5, p.104-107, 2014.

SOCHA, P. *et al*. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN, v.66, n.2, p.334-344, 2018.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 10

MENINGITE MENINGOCÓCICA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

AUTORES

LETÍCIA CAROLINA MALAQUIAS PEREIRA[1]
JOÃO VICTOR BRAGA MENDES[1]
ELISA GIANNINI BARREIRO[1]
JULIANA VALENTINI[1]
GABRIEL NASCIMENTO RAMOS[1]
LARISSA VERISSIMO RAMOS SILVA[1]
LETÍCIA AZEVEDO GAZZI[1]
RIANNE SOARES VALÉRIO[1]
SALETE PEREIRA DA SILVA[1]
ALYNE COUTO CARVALHO DA FONSECA MACHADO[1]
ELITON EDMILSON DO COUTO[1]
GUSTAVO FINAMOR SALES[1]
LEONARDO FANTOZZI SILVA CHIMINAZO[1]
INGRED STEPHANY DOMINGUES DA SILVA[2]
VALDECIR BOENO SPENAZATO JÚNIOR[2]
ARELLY BETHÂNIA FONSECA BARBOSA[3]
LYVI MAIRA SILVEIRA[4]

FILIAÇÃO

[1]Graduados em Medicina pela Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.
[2]Graduandos em Medicina na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.
[3]Médica Residente de Pediatria do Hospital das Clínicas Samuel Libânio, Pouso Alegre, MG. Graduada em Medicina pela Universidade de Franca, Franca, SP.
[4]Graduada em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, MG. Residência em Pediatria e em Medicina Intensiva Pediátrica pelo Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP. Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde pela Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG. Professora da Disciplina de Pediatria na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.

1. INTRODUÇÃO

Meningite é uma desordem inflamatória das membranas de tecido conjuntivo que revestem o encéfalo e a medula espinhal, cuja etiologia se relaciona aos processos infecciosos bacterianos, virais, fúngicos e parasitários, e não-infecciosos, como neoplasias, distúrbios metabólicos e hemorragias intracraniana (JOHRI *et al.*, 2005). Devido ao padrão de distribuição global e a capacidade de evolução para doença rapidamente fatal, a meningite se torna um importante problema de saúde pública, necessitando cada vez mais de políticas públicas voltadas para diagnóstico precoce, orientação e tratamento populacional.

Das meningites bacterianas, os principais agentes etiológicos notificáveis a nível nacional, responsáveis por aproximadamente 80% das meningites fatais, envolvem *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.

Meningite meningocócica é a variante causada pela bactéria *N. meningitidis*, diplococo gram negativo intracelular que apresenta baixa tolerância ao meio externo e que está presente na orofaringe de aproximadamente 10% dos adolescentes e adultos assintomáticos, acometendo crianças na faixa etária de 2 meses a 12 anos, com picos frequentes em menores de 5 anos e entre 15 e 24 anos (MEIRELLES *et al.*, 2011). Os meningococos tendem a ser eliminados pelo sistema imunológico natural do hospedeiro, mas em indivíduos geneticamente suscetíveis, as bactérias podem resistir à fagocitose e penetrar na mucosa respiratória, invadindo a corrente sanguínea e causando duas infecções rapidamente fatais: a Doença Meningocócica e Meningococcemia fulminante (MORAES & BARATA, 2005).

A doença meningocócica grave apresenta rápida evolução para choque, falência de múltiplos órgãos e óbito em até 24 horas, caso não ocorra intervenção imediata. Tem uma alta taxa de letalidade em crianças, atingindo 10% nos países desenvolvidos e 50% nos países em desenvolvimento. Assim, é uma doença de notificação compulsória, devendo ser comunicada nas 24 horas iniciais após suspeita (SZTAINBOK, 2012).

O objetivo deste estudo é abordar de maneira didática as principais informações a respeito da meningite meningocócica, de modo a oferecer especialmente para acadêmicos da área da saúde uma visão panorâmica do tema, corroborando para sua correta suspeição diagnóstica.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como descritivo, observacional e transversal. Foi realizado uma revisão de literatura de artigos que abordaram o tema meningite meningocócica na população pediátrica, por meio de pesquisas de artigos completos na base de dados do PubMed, Google Acadêmico e *Scientific Eletronic Library On-line* (SciELO). As palavras-chave utilizadas foram "meningite'', "pediatria" e "*Neisseria meningitidis*" na língua portuguesa, espanhola e inglesa. Também foram incluídos os livros: "Cecil tratado de medicina interna" e "Microbiologia" (Trabulsi & Alterthum, 2015). Alguns guias de condutas médicas e arquivos informativos de secretarias de saúde também foram utilizados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A bactéria *Neisseria meningitidis* pode causar casos esporádicos, surtos locais ou uma epidemia da doença meningocócica. Essa patologia possui uma variação sazonal, com maior número de casos durante o inverno e o início da primavera, em idades menores de 2 anos e apresenta um segundo pico de incidência, na faixa etária dos 15 aos 19 anos (STRUNK & ROCCHICCIOLO, 2010). Os sorogrupos A, B e C são os causadores da maioria das notificações em todo o mundo, sendo o sorogrupo A e C mais frequente na Ásia e na região subsaariana da África. Já nas Américas e na Europa, predomina os sorogrupos B e C. Todavia, nos últimos anos, tem-se aumentado o número de casos pelos sorotipos Y e W-135 (JOHRI *et al.*, 2005).

No Brasil, a doença meningocócica é a principal causadora de meningite com ocorrência de surtos esporádicos. Nos últimos anos, a incidência reduziu devido a introdução, em 2010, da vacina meningocócica C (conjugada), no Programa Nacional de Imunização (PNI), levando a ocorrência de menos de um caso para cada 100.000 habitantes, entre os anos de 2014 e 2016. No espectro da doença no Brasil, a letalidade da doença está em torno de 20% e, na forma grave, a meningococcemia pode chegar a 50% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Além disso, ocorre grande morbidade, pois

cerca de 12 a 20% dos sobreviventes terão sequelas, como surdez, deficiência mental e, até mesmo, amputações de membros e dedos (GUEDES *et al.*, 2018).

3.2 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco relacionados com a meningite meningocócica são muitos e bastante variados. Entretanto, eles têm relação, principalmente, com o contato próximo com pessoas doentes, imunodeficiências e convivência com grandes conglomerados de pessoas (Tabela 1).

Há forte relação de contágio entre crianças que residem com grande número de pessoas em espaços pequenos e mal ventilados, tornando ainda mais forte a ênfase nos conglomerados, especialmente quando há um ou mais infectados no grupo (SOUZA & GAGLIANI, 2013).

A prematuridade é um fator que aumenta a suscetibilidade de contrair a doença no início da vida, pois há alteração da fagocitose, do sistema de complemento e da produção de anticorpos (IgM). A doença é mais prevalente em crianças entre os 6 e os 12 meses de idade devido a uma importante redução das imunoglobulinas adquiridas via placentária e pelo fato de o lactente não conseguir produzir níveis suficientes de anticorpos contra a doença. Com isso, fica fácil perceber que crianças com deficiências em quaisquer vias para produção de complemento têm maiores chances de adquirir a doença meningocócica, pois seu sistema imunológico não contém os requisitos mínimos para gerar uma resposta suficiente contra o meningococo (WALPORT, 2001; GOLDMAN & AUSIELLO, 2005).

Tabela 1. Fatores de risco relacionados à meningite meningocócica.

Anbientais	Agente Etiológico	Hospedeiro
-Países em desenvolvimento com áreas muito populosas; -Conglomerados sociais: escolas, creches, espaços de lazer, abrigos, transporte público, viagens aéreas, enfermarias, templos religiosos.	- Capacidade de realizar autólise; - Endotoxinas; - Proteínas de membrana; - Polissacarídeos capsulares; - Fosfolipídeos capsulares	- Idade entre 6 e 12 meses; - Asplenia anatômica ou funcional; - Prematuridade; - Infecção pelo HIV; -Deficiência de complemen-to; -Deficiência de imunidade humoral; - Implantes cocleares.

Fonte: Ervati & Fernandes (2008).

3.3 ETIOLOGIA

A bactéria *Neisseria Meningitidis* é um diplococo gram negativo, imóvel, aeróbico, não esporulada e com dimensão em torno de 0,6 µm a 1,5 µm. Em indivíduos saudáveis, ela pode colonizar a orofaringe por semanas a meses até desenvolver a doença meningocócica (LEMOS *et al.,* 2015).

Os meningococos são divididos em sorogrupos conforme a estrutura de sua cápsula, sendo ela responsável por inibir a fagocitose e por regular a ativação do sistema de complemento pela via alternativa. São 12 sorogrupos ao total, sendo 6 deles que mantém relação patogênica, que são: A, B, C, W, X e Y (STEPHENS *et al.,* 2007).

3.4 TRANSMISSÃO

O ser humano é o único reservatório conhecido da *Nesisseria meningitidis* (LEON *et al.,* 2019). O período médio de incubação dessa bactéria, o qual coincide com o período de transmissibilidade, é de 3 a 4 dias (mínimo de 1 dia e máximo de 10 dias) (JOHRI *et al.,* 2005). A única via de transmissão conhecida é de pessoa a pessoa e ocorre, mais frequentemente, por meio de gotículas de aerossóis do trato respiratório superior de portadores assintomáticos eliminadas através da tosse, espirro, beijo e outros meios similares (BRANCO *et al.*, 2007). Embora menos comum, a transmissão também pode acontecer através de pessoas com doença meningocócica invasiva, como a meningite (LYCZKO & BORGER, 2020; STRUNK & ROCCHICCIOLO, 2010; ESTEP, 2005).

Outra forma de transmissão, mais presente em pessoas com fatores de risco, é através de contato próximo (contato prolongado, de pelo menos 8h e a uma distância de 1,3 metros no máximo) (LYCZKO & BORGER, 2020).

3.5. FISIOPATOLOGIA

O meningococo adere às células epiteliais não ciliadas por vários fatores de adesão, incluindo o pili, mediador da adesão da bactéria à nasofaringe (HECKELS, 1989). Também possui mecanismos que evitam ações imunológicas na nasofaringe, como a produção de protease IgA (MULKS, *et al.*, 1980), a de fatores que inibem a atividade ciliar (STEPHENS & FARLEY, 1991), a presença de cápsula de

polissacarídeo, que promove aderência e inibe a opsonofagocitose (JARVIS & VEDROS, 1987), e a variação no nível de expressão ou estrutura de antígenos de superfície, como proteínas e endotoxinas (FINNE, 1987).

O sistema imune possui diversas ferramentas para limitar o crescimento de meningococos no sangue, sendo que o desenvolvimento de anticorpos parece ser o principal mecanismo. Dessa forma, a doença é rara em adultos, tendo sua maior incidência no primeiro ano de vida após a perda do anticorpo materno (GOLDSCHNEIDER *et al.,* 1969).

O sistema nervoso central tem sua função prejudicada de duas maneiras: pela invasão direta das meninges pela bactéria e como órgão sob perfusão no choque séptico. Muitos indivíduos apresentam um quadro misto, com função neurológica prejudicada pelo choque e processo inflamatório pela bactéria no líquido cefalorraquidiano (LCR), e diversas crianças com meningite meningocócica desenvolvem aumento da pressão intracraniana pela inflamação encefálica, que, de forma rápida, poderá causar herniação cerebral.

O dano neurológico pode ser causado pela toxicidade bacteriana direta ou por processos inflamatórios indiretos, como liberação de citocinas, ativação de neutrófilos, com vasculite resultante e edema celular (KIM *et al*., 1997; TUNKEL & SCHELD, 1993). Por fim, o edema cerebral pode ser causado por aumento da secreção ou diminuição da reabsorção de LCR, e, também, por quebra da barreira hematoencefálica (QUAGLIARELLO & SCHELD, 1992).

Quando voltado ao aparelho cardiovascular, a sepse meningocócica envolve os seguintes processos de interferência na microvasculatura: aumento da permeabilidade vascular, vasoconstrição patológica e vasodilatação, perda de tromboresistência e coagulação intravascular, e disfunção miocárdica profunda. Sendo esses eventos responsáveis pelo choque e falha múltipla de órgãos (ORAGUI, 2000).

3.6. QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da meningite bacteriana é marcado por dois padrões clínicos, um com desenvolvimento gradual e outro com evolução aguda e fatal. Também, apresenta uma diversidade de sintomas, guardando estreita relação com a faixa etária.

No período neonatal, as manifestações clínicas são inespecíficas, podendo ser confundida com outras doenças graves em que há comprometimento do SNC. Geralmente, são caracterizadas por febre ou hipotermia, hipoatividade ou letargia, irritabilidade, recusa alimentar, crises convulsivas e abaulamento de fontanela (SZTAINBOK, 2012).

A evolução clínica nos lactentes com mais de três meses aos pré-escolares de até cinco anos, apesar de se tornar mais acurada comparada a faixa etária anterior, continua com alto grau de inespecificidade, sendo definida por febre, vômitos, diarreia, alterações sensoriais, como irritabilidade e sonolência, e comprometimento do estado geral. Sinais meníngeos geralmente estão ausentes.

Em escolares e pré-adolescentes, além das características descritas anteriormente, o paciente apresenta cefaleia intensa associada a outros sintomas sugestivos de irritação meníngea. Desta forma, os sinais de Kernig, Lasegue e Brudzinski podem estar presentes, juntamente com o sinal clássico de rigidez de nuca. Assim, o diagnóstico clínico é mais certeiro, comparativamente às crianças menores. Sinais focais e convulsões podem estar presentes, porém são menos frequentes, em cerca de 10 a 20% dos casos (ALVES, 2011).

De maneira geral, a doença meningocócica se manifesta com febre de início súbito, acompanhada de mialgia intensa, calafrios, dor abdominal, vômitos, diarreia, artralgia, dores nas pernas e odinofagia. Ademais, existe uma rápida evolução dos sintomas, o que é um importante indício para detecção diagnóstica, além de indicar um pior prognóstico. Dentre os fatores agravantes, incluem-se quadro súbito de choque, manifestações cutâneas, rebaixamento do nível de consciência, coagulação intravascular disseminada e progressão para coma. As características mais evidentes são as manifestações cutâneas, que podem ser purpúricas, equimóticas ou até mesmo necróticas, incluindo também a formação de bolhas hemorrágicas, que se formam a partir da fusão das petéquias. Em casos de quadros de coagulopatia grave, podem ocorrer hemorragias em extremidades. A forma clínica representada por septicemia, ausência de sinais meníngeos e líquor inalterado é um prenúncio de mau prognóstico (JOHRI *et al.*, 2005).

3.7. DIAGNÓSTICO

Para se confirmar o diagnóstico da meningite meningocócica, é necessário coletar o líquor cefaloraquidiano, analisando-se sua celularidade, bioquímica e a presença de antígenos. Essa última é identificada através da reação em cadeia da polimerase e o exame de Gram (SZTAJNBOK *et al.*, 2013). Em virtude da colonização do meningococo em porcentagem considerável de indivíduos, não se realiza coleta de secreção de nasofaringe (MOTTA, 2015).

Assim como em uma infecção bacteriana, as características do LCR na MM são: aspecto turvo; cor branca-leitosa a ligeiramente xantocrômica; cloretos diminuídos; leucócitos aumentados (> 100 células), com predomínio de neutrófilos; glicemia diminuída (< 40 mg/dL); proteínas aumentadas (geralmente > 100 mg/dL); prova do látex reagente; microscopia positiva para diplococo Gram negativo. Em meio de cultura, há crescimento bacteriano em ágar chocolate (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2012).

Apenas o método de Gram é capaz de identificar o meningococo em 50 a 80% das vezes. Em cerca de 85% dos casos, a cultura pode ser positiva. Objetivando-se isolar o agente etiológico, deve-se coletar hemoculturas antes do início da antibioticoterapia. As hemoculturas revelam positividade em cerca de 60% dos casos. Se há suspeita de meningococcemia, pode-se realizar o raspado das lesões cutâneas petequiais (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2012; FARIA & FARHAT, 1999).

Preventivamente, exames de imagem (tomografia computadorizada de crânio e ressonância nuclear magnética de crânio) são realizados antes da punção lombar se há suspeita de hipertensão intracraniana (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2012).

3.8 TRATAMENTO

A meningite meningocócica é uma doença potencialmente fatal que deve ter seu tratamento iniciado o mais precocemente possível. O tratamento desta patologia envolve abordagem de múltiplos aspectos.

3.8.1 Fluidoterapia

Em pacientes que se apresentam com parâmetros hemodinâmicos alterados, evidenciando choque, deve ser realizada inicialmente reposição de fluídos (BRANCO *et al.*, 2007).

São utilizadas soluções cristaloides na dose de 20 mL/kg, podendo ser repetidos até 60 mL/kg. Se não houver melhora é indicado o início de aminas vasoativas, sendo que, em alguns pacientes com choque devido a infecção meningocócica, são necessários volumes maiores, de até 100 a 200 mL/kg, porém devendo estar já em unidades de terapia intensiva com métodos ventilatórios invasivos disponíveis caso exista essa necessidade (BRANCO *et al.*, 2007).

3.8.2 Antibioticoterapia

No início da patologia é praticamente impossível a determinação do agente causador. Dessa maneira, opta-se por iniciar o tratamento com uma terapia empírica e de amplo espectro, visando drogas que apresentem uma boa penetração no sistema nervoso central. As principais são as cefalosporinas, como a Ceftriaxona na dose de 100 mg/kg/dia, divida em uma ou duas tomadas (dose máxima 2 g, a cada 12 horas) ou a Cefotaxima 300 mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas (dose máxima de 12 g em 24 horas). Em crianças mais jovens e recém-nascidos, deve ser acrescentada Ampicilina na dose de 200-400 mg/kg/dia a cada 6 horas, máximo 12 g ao dia (JOHRI *et al.*, 2005; MOTTA, 2015).

Quando há a confirmação de que o agente etiológico é o meningococo, pode ser realizada a troca de medicação para Penicilina G, na dose de 300.000 UI/Kg/dia, máximo de 12 milhões de UI/ dia, a cada 4 ou 6 horas. Nos últimos anos, há aumentado os índices de *N. meningitidis* resistentes à penicilina, podendo ser utilizadas as cefalosporinas citadas acima para dar continuidade ao tratamento (JOHRI *et al.*, 2005; MOTTA, 2015).

As alternativas são: Meropenem, na dose de 40 mg/kg/dose, a cada 8 horas (máximo de 2 g dose) e cloranfenicol na dose de 75-100 mg/kg/dia a cada 6 horas (BRANCO *et al.*, 2007). A duração recomendada do tratamento é de sete dias (MOTTA, 2015).

3.8.3 Corticoterapia

Um tema ainda controverso. Na meningite causada por *H. influenzae*, a dexametasona preveniu a perda auditiva em alguns estudos, porém ainda não há dados suficientes que comprovem benefício real do uso desse medicamento para meningite meningocócica (BRANCO *et al.*, 2007; JOHRI *et al.*, 2005).

A dexametasona pode ser utilizada, visando reduzir a resposta inflamatória causada pela doença, principalmente no espaço subaracnoide, culminando com redução das possíveis complicações, como edema cerebral e elevação da pressão intracraniana (BRANCO *et al.*, 2007).

Os pacientes que já iniciaram terapia antimicrobiana não devem realizar a terapia com esteroides, pois não haverá mudança no curso clínico da doença (BRANCO, *et al.*, 2007).

Quando utilizada, a dose da dexametasona deve ser de 0,6 mg/kg/dia a cada 6 horas, nos primeiros quatro dias de antibioticoterapia. Deve ser iniciada logo antes da primeira dose de antibiótico (JOHRI *et al.*, 2005).

3.9 COMPLICAÇÕES

A meningite bacteriana por *Neisseria meningitidis* está frequentemente associada a inúmeras complicações, as quais podem acometer os mais diversos sistemas do organismo humano. É considerada uma doença grave, uma vez que quadros de falência múltipla dos órgãos, sequelas severas e óbitos são observados em mais de 50% dos casos (JOHRI *et al.*, 2005).

Dentre os distúrbios suscitados pela presença do meningococo, a septicemia é uma das complicações mais graves (HEAVY, 2010). Nessa condição, a presença do patógeno ocasiona a liberação de toxinas seguida da resposta imune com a síntese exacerbada de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), IL-1beta e IL-6 (ESTEP, 2005). Tais substâncias levam à alteração da microvasculatura, acarretando um aumento da permeabilidade vascular, vasoconstrição e vasodilatação patológica, perda da tromborressitência e coagulação intravascular. Por fim, caso não haja uma abordagem precoce, o paciente pode evoluir para um choque séptico com disfunção miocárdica e, dessa forma, comprometimento do fluxo sanguíneo para o restante do organismo (PATHAN, *et al.*, 2003).

Com diminuição do débito cardíaco, há prejuízo da perfusão renal, ocasionando oligúria e aumento sérico de ureia e creatinina. Essas alterações são transitórias e apresentam resolução após ressuscitação volêmica e melhora do débito cardíaco. A manutenção do quadro pode acarretar lesão renal aguda ou necrose tubular aguda.

Além disso, ocorre prejuízo precoce da função pulmonar devido ao extravasamento capilar. Taquipneia, sinais de esforço respiratório ou insuficiência respiratória podem estar presentes (PATHAN *et al.,* 2003). Já o acometimento cutâneo com hemorragias é característico da doença meningocócica invasiva, e essas lesões são o reflexo de uma vasculite causada por citocinas e endotoxinas, que é mediada por uma autorregulação das moléculas de adesão no endotélio e ativação da degranulação dos neutrófilos (STRUNK & ROCCHICCIOLO, 2010).

Sendo assim, a proeminência de lesões de pele é uma importante marca da meningococcemia fulminante, diferenciando-a das outras formas de choque séptico. Podem apresentar-se como petéquias e púrpura e ainda pode desenvolver coagulação intravascular disseminada. Somado a isso, o meningococo pode invadir o endotélio vascular, que produz moléculas pró-coagulantes e propriedades adesivas pelos leucócitos. As plaquetas junto aos leucócitos contribuem também para a formação de microtrombos e lesão vascular. Assim, a trombose de artérias de pequeno a médio calibre geram necrose periférica e gangrena (JOHRI *et al.,* 2005). O tecido necrótico, além de promover o consumo de fatores de coagulação pelo tecido necrótico, predispõe a colonização bacteriana e bacteremia prolongada (BRANCO *et al.,* 2007), necessitando de amputação de membros ou dedos (GUEDES *et al.,* 2018).

Ademais, com tromboses microvasculares, lesão endotelial e, por conseguinte, risco aumentado de sangramentos, as glândulas adrenais podem ser acometidas por hemorragia bilateral (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) e, dessa forma, insuficiência adrenal aguda (BRANCO *et al.,* 2007). O *rash* cutâneo é a pista mais importante para o diagnóstico de meningite meningocócica, podendo se manifestar como eritema maculopapular, com petéquias e púrpura que aparecem primariamente no tronco e extremidades inferiores (JOHRI *et al.,* 2005).

As complicações neurológicas são desencadeadas por três tipos de edema, que são: edema do interstício (secundário à obstrução à passagem do líquor pela medula espinhal, como numa hidrocefalia), edema citotóxico (tumefação dos elementos celulares do cérebro pela liberação de toxinas da bactéria e dos neutrófilos) e edema

vasogênico (aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica), envolvidos na fisiopatogenia da hipertensão intracraniana. Quando associada a quadros de hipotensão, a elevação da PIC pode acarretar alterações do fluxo sanguíneo cerebral e, assim, lesões isquêmicas no parênquima (BRANCO *et al.*, 2007). E, uma vez no espaço subaracnoide, a proliferação do meningococo é descontrolada, o que pode desencadear as complicações neurológicas e sistêmicas (STRUNK & ROCCHICCIOLO, 2010).

As complicações neurológicas incluem convulsões focais e generalizadas em mais de 40% dos casos. Convulsões generalizadas ocorrem precocemente e são devido à febre, ao desarranjo metabólico ou às toxinas. Convulsões focais são mais comuns depois do 4º dia até o 10º dia e são causadas pela trombose arterial, trombose de veia do córtex ou formação de abscesso. Paralisia dos nervos cranianos, especialmente: III, VI, VII e VIII ocorrem devido ao exsudato purulento na aracnóide e nas bainhas desses nervos (JOHRI *et al.*, 2005).

As complicações precoces da meningite meningocócica são: convulsões, aumento da pressão intracraniana, hidrocefalia, trombose venosa cerebral, edema cerebral, hemiparesia. Já as complicações tardias por se manifestar através de hidrocefalia comunicante, derrame subdural em crianças, surdez, paralisia de nervos cranianos, retardo mental (JOHRI *et al.*, 2005).

Além dessas, outras complicações podem ocorrer, como disfunção cerebral, confusão mental, irritabilidade, delirium, coma, febre, fotofobia, exacerbação de cefaleia pré-existente, paralisia dos nervos cranianos, aumento da pressão arterial, inflamação e trombose vascular, déficits neurológicos focais, papiledema, e complicações sistêmicas, como *rash* morbiliforme, faringite, adenopatia, sinusite, otite, rinorreia, otorreia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, sopro cardíaco, parotidite e até a morte (STRUNK & ROCCHICCIOLO, 2010).

A prostração é comum e com frequência está associada com início rápido da hipotensão, e hemorragia suprarrenal aguda e falência múltipla de órgãos (JOHRI *et al.*, 2005).

Outra complicação importante, porém rara, é a meningococcemia crônica, uma síndrome com febre prolongada e intermitente, *rash*, artralgias e cefaleia que podem durar de semanas a meses. O *rash* pode ser maculopapular ou ocasionalmente petequial. Frequentemente há esplenomegalia associada. Quando não tratada ou quando tratada

com glicocorticoides, a meningococcemia crônica pode levar a meningite, meningococcemia fulminante ou endocardite (JOHRI *et al.*, 2005).

A artrite ocorre em 10% dos pacientes com doença meningocócica e uma artrite desenvolvida durante os primeiros dias reflete uma invasão direta da articulação pelo meningococo. Porém, quando a artrite tem início tardio, é devido ao depósito de imunocomplexos (HEAVY, 2010).

O acometimento de outros sistemas como pericardite, endocardite e otite média meningocócicas podem aparecer ocasionalmente. No acometimento ocular, a conjuntivite primária meningocócica pode ser complicada pela meningococcemia. Foram reportados também casos de acometimento do trato urinário, com uretrite meningocócica em indivíduos que praticam sexo oral (JOHRI *et al.*, 2005).

3.10 PROFILAXIA

3.10.1 Vacinação

Atualmente, as vacinas polissacarídicas disponíveis oferecem proteção para os sorotipos A, C, W135 e Y. Assim como outras vacinas polissacarídicas não conjugadas, essas vacinas não são capazes de gerar resposta imune adequada em crianças abaixo de 2 anos de idade, devido à ausência de resposta consistente a antígenos T independentes nessa faixa etária. Outra característica importante dessas vacinas é que, mesmo nos pacientes acima de 2 anos de idade, a proteção conferida é de duração limitada, não sendo capazes de induzir memória imunológica. Além disso, em doses subsequentes podem induzir hiporresponsividade. Devido a essas características, não há indicação rotineira do uso dessas vacinas, com exceção dos grupos de alto risco e na ocorrência de surtos ou epidemias (GRANOFF *et al.* 2004; LEPOW *et al.*, 1997).

Com a conjugação dos polissacarídeos às proteínas carreadoras (toxina diftérica mutante atóxica ou o toxoide tetânico), tem-se a mudança da natureza da reposta imunológica para uma resposta T dependente, levando a produção de níveis elevados de anticorpos, mesmo em menores de 2 anos, maior atividade bactericida sérica e maior avidez dos anticorpos. Nessa reposta, ocorre a formação de linfócitos B de memória, de duração prolongada, proporcionando uma reposta amnésica na reexposição, conhecido como efeito *booster*. Além disso, observa-se imunidade de rebanho, por conta da redução da colonização de nasofaringe, diminuindo o número de portadores entre os

vacinados e a transmissão da doença para a população (LEPOW, *et al.*, 1997; DANZIG, 2004; LESINSKI & WESTERINK, 2001).

Em relação às interações, quando administradas concomitantemente ou combinadas a outras vacinas, evidências apontam para a redução da resposta imune para o meningococo sorogrupo C, quando as vacinas meningocócicas conjugadas são administradas ao mesmo tempo que a vacina pneumocócica conjugada heptavalente ou que as vacinas combinadas acelulares (DANZIG, 2004).

O atual esquema de imunização brasileiro para as vacinas meningocócicas conjugadas à toxina mutante diftérica é de três doses, a partir dos 2 meses de idade, com intervalo mínimo de 1 mês entre as doses; e para a vacina meningocócica conjugada ao toxóide tetânico, é de duas doses, a partir dos 2 meses, com intervalo mínimo de 2 meses entre as doses. Para crianças acima de 1 ano de idade, adolescentes e adultos, qualquer uma das vacinas deverá ser usada em dose única (LEPOW *et al.*, 1997).

3.10.2 Quimioprofilaxia

O tratamento profilático é uma estratégia universalmente difundida para o controle de doenças infecciosas de alta letalidade, como a meningite meningocócica (BARROSO, 1998). No Brasil, esse tipo de meningite é uma doença de notificação compulsória imediata, agilizando a oferta da quimiprofilaxia a todos os contatos íntimos (Tabela 2) do caso primário identificado (BARROSO, 1998; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Tabela 2. Definição de contato íntimo.

Definição de Contato Íntimo
Pessoas que residem no mesmo domicílio do paciente
Pessoas que passaram um mínimo de 4 h diárias, nos último 7 dias que antecederam a internação do paciente, ou que passaram mais de 8 h consecutivas durante, pelo menos, um dos últimos 7 dias que antecederam a internação do paciente
Aqueles que trocam beijos na boca com o paciente nos últimos 7 dias que antecederam a internação
Contatos de creche (crianças e adultos)
Contatos de sala de aula onde 2 ou mais casos tenham ocorrido durante menos de 6 meses, provocados por um mesmo sorogrupo
Caso de doença em comunidade fechada como internato, orfanato ou alojamento conjunto

Fonte: Barroso (1998); Ministério Da Saúde (2019).

A quimioprofilaxia objetiva a prevenção do surgimento de casos secundários, ou seja, indivíduos acometidos aproximadamente 48 horas após o caso primário (TELISINGHE, 2015). No entanto, vale ressaltar que esse tipo de terapia oferece apenas proteção temporária e não muda a história natural da doença, sendo necessária a ampla informação dos contatos quanto à identificação precoce dos sintomas e a procura rápida por assistência médica (HARRISON, 2006; ESTEP, 2005).

Além dos contatos íntimos, devem receber a quimioprofilaxia contra a meningite meningocócica os profissionais de saúde expostos aos pacientes em situações em que ocorra a geração de aerossóis ou gotículas (intubação orotraqueal, exame de fundo do olho, broncoscopias, sondagem nasogástrica) e não estiverem utilizando devidamente os equipamentos de proteção individual. Outro grupo suscetível e candidato a quimioprofilaxia é composto pelos contatos íntimos de pacientes acometidos pela conjuntivite meningocócica, devido a possibilidade de evolução da infecção para uma forma invasiva e sistêmica (HARRISON, 2006).

No ambiente intra-hospitalar, os pacientes devem ser mantidos em isolamento respiratório por um período de até 24 horas após o início da antibioticoterapia. A oferta de quimioprofilaxia aos portadores de doença meningocócica ainda é um assunto bastante controverso na literatura. Algumas autoridades recomendam o uso de medicações capazes de eliminar a bactéria da nasofaringe, antes ou no momento da alta hospitalar, sendo a Rifampicina e a Ceftriaxona as opções mais utilizadas (HARRISON, 2006). Vale ressaltar a necessidade da vacinação dos pacientes portadores de doença meningocócica de repetição, como os esplenectomizados e os portadores de imunodeficiências hereditárias.

No Brasil, a droga de escolha para terapia profilática da meningite meningocócica é a Rifampicina, devendo ser instituída nas primeiras 48 horas após a exposição ao paciente fonte da infecção, considerando os períodos de transmissibilidade e incubação da doença (BARROSO, 1998). A recomendação do uso preferencial da Rifampicina tem o intuito de evitar a seleção de cepas resistentes da *Neisseria meningitidis* (McNAMARA, 2018). No caso das crianças e adolescente não vacinados, além de receber a quimioprofilaxia, elas devem também ter seu cartão vacinal atualizado conforme o recomendado pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; TELISINGHE, 2015).

Tabela 3. Antibióticos profiláticos.

Antibióticos Profiláticos
RIFAMPICINA
Menores de 1 mês de vida: 5 mg/kg/dose, via oral, de 12 em 12 h, por 2 dias.
Maiores de 1 mês de vida e adultos: 10mg/kg/dose (máx. 600 mg), via oral, de 12 em 12 h, por 2 dias.
CEFTRIAXONA
Menores de 12 anos: 125 mg, via intramuscular, dose única.
Com 12 anos ou mais: 250 mg, via intramuscular, dose única.
CIPROFLOXACINO
Maiores de 18 anos: 500 mg, via oral, dose única.

Fonte: Ministério da Saúde (2019).

4. CONCLUSÃO

Há uma grande variedade de artigos referentes ao tema abordado nesse estudo, todavia as informações encontram-se desagrupadas. Por meio deste artigo, pode-se reunir a literatura já existente e construir um texto de fácil entendimento e leitura para auxiliar na prática clínica dos acadêmicos e profissionais da saúde.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, J.B.G. *et al.* Pediatria. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira-IMIP, n.2, v.4, p.3, 2011.

BARROSO, D.E. Doença meningocócica: epidemiologia e controle dos casos secundários. Revista Saúde Pública, v. 32 n.1, p. 89-97, 1998.

BRANCO, R.G. *et al.* Doença meningocócica e meningite. Jornal de Pediatria, v. 83, n. 2, p. S46-S53 2007.

DANZIG, L. Meningococcal vaccines. Journal Pediatric Infection Diseases, v. 23, n.2, p. 285-92, 2004.

ERVATI, M. M. & FERNANDES, R.C. de S. Fatores de risco para a doença Meningocócica. Rev. Científica da Faculdade de Medicina de Campos, v. 3, n. 2, p. 19-23, 2008.

ESTEP, M. Meningococcal meningitis in critical care: an overview, new treatments/preventions, and a case study. Critical care nursing quarterly, v. 28, n. 2, p. 111–121, 2005.

FARIA, S.M. & FARHAT, C.K. Meningites bacterianas – diagnóstico e conduta. Jornal de Pediatria, v.75, supl.1, p. 46-56, 1999.

FINNE, J. *et al.* An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross-reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissues. Journal Immunology, v. 138, n.2, p. 4402–7, 1987.

GOLDMAN, L. & AUSIELLO, D.A. Cecil tratado de medicina interna. Elsevier Saunders, v.2, n.1, 2005.

GOLDSCHNEIDER, I. *et al.* Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. The Journal of experimental medicine, v. 129, n.6, p. 1307–26, 1969.

GRANOFF, D.M. *et al.* Meningococcal vaccines. In: PLOTKIN, S. *et al.* Vaccines. Elsevier, v.44, n.2, p. 959-88, 2004.

GUEDES, J.C. *et al.* "Doença meningocócica: situação epidemiológica atual no Brasil", Revista de Pediatria SOPERJ, v. 18, n. 2, p. 24-27, 2018.

HARRISON, L.H. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. Clinical Microbiology Reviews, v. 19, n.1, p. 142-164, 2006.

HEAVY, E. An update on meningococcal meningitis. v. 40, n.10, p. 64-62, 2010.

HECKELS, J.E. Structure and function of pili of pathogenic *Neisseria* species. Clinic Microbiology Reviews, v. 2, n. suppl., p. 66–73, 1989.

JARVIS, G.A. & VEDROS, N.A. Sialic acid of group B *Neisseria meningitidis* regulates alternative complement pathway activation. Infection and Immunity, v. 55, n.1, p. 174–80, 1987.

JOHRI, S. *et al*. Meningococcal meningitis. Medical Journal Armed Forces India, v. 61, n. 4, p. 369-374, 2005.

KIM, K.S. *et al*. Blood-brain barrier permeability during the development of experimental bacterial meningitis in the rat. Experimental neurology, v. 145, n. 1, p. 253-257, 1997.

LEMOS, A.P. *et al.* Neisserias. IN: TRABULSI, L.R. & ALTERTHUM, F. Microbiologia. Atheneu, v.6, n. 27, 2015.

LEÓN, M.E. *et al.* Genotipos de *Neisseria meningitidis* de pacientes asilados con enfermedad meningocócica en Paraguay, 1996-2015. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 43, n.1, p. 10, 2019.

LEPOW, M.L. *et al.* Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. Pediatrics. v. 60, n.5, p. 673-80. 1977.

LESINSKI, G.B. & WESTERINK, M.A. Novel vaccine strategies to T-independent antigens. Journal Microbiology Methods. v. 47, n.2, p. 135-49, 2001.

LYCZKO, K. & BORGER, J. Meningococca prophylaxis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

MEIRELLES, D.L. *et al.* Investigação de meningite por *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil, utilizando métodos laboratoriais convencionais. São Paulo: BEPA, Boletim de epidemiologia, v. 8, n. 85, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único – Brasília: Ministério da Saúde, v.3, 2019.

MORAES, J.C. & BARATA, R.B. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. São Paulo: Caderno Saúde Pública, v. 21, n. 5, p. 1458-1471, 2005.

MOTTA, F. Doença menigocócica clínico, diagnóstico e tratamento. Sociedade Brasileira de Pediatria, n.3, 2015.

MULKS, M.H., *et al*. IgA proteases of two distinct specificities are released by *Neisseria meningitidis*. Journal of Experimental Medicine, v. 152, n.5, p. 1442–7, 1980.

ORAGUI, E.E. *et al*. Increased excretion of urinary glycosaminoglycans in meningococcal septicemia and their relationship to proteinuria. Critical Care Medicine, v. 28, n.8, p. 3002–8, 2000.

PATHAN, N. *et al*., Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. Archives of Disease in Childhood, v. 88, n. 7, p. 601–607, 2003.

QUAGLIARELLO, V. & SCHELD, W.M. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. New England Journal of Medicine, v. 327, n.12, p. 864–72, 1992.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Meningites. 2012. Disponível em: http://neurologiahu.ufsc.br/files/2012/10/MENINGITES_Guia-de-Vigil%C3%A2ncia-Epidemiol%C3%B3gica-da-Secretaria-de-Vigil%C3%A2ncia-em-Sa%C3%BAde-7%C2%AA-edi%C3%A7%C3%A3o.pdf.

SOUZA, D.A.G. & GAGLIANI, L.H. Estudo retrospectivo da meningite meningocócica no estado de São Paulo, UNILUS, Ensino e Pesquisa, v. 8, n. 15, p. 32-44, 2013.

STEPHENS, D.S. & FARLEY, M.M. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae. Reviews Infection Diseases; v. 13, n.1, p. 22–33, 1991.

STEPHENS, D.S. *et al.,* Epidemic meningitis, meningococcemia, and *Neisseria meningitidis*. Lancet, v. 369, n. 9580, p. 2196- 2210, 2007.

STRUNK, J. A. & ROCCHICCIOLI, J. T. Meningococcal Meningitis: An Emerging Infectious Disease. Journal of Community Health Nursing, v. 27, n. 1, p. 51–58, 2010.

SZTAINBOK, D.C.N. Meningite bacteriana aguda. Revista de Pediatria SOPERJ, v. 13, n. 2, p. 72-76, 2012.

SZTAJNBOK, D.C.N. *et al*. Meningite bacteriana. In: LIBERAL, E.F. & VASCONCELOS, M.M. (Org.). Infectologia. Editora Guanabara Koogan e Grupo Gen, v.13, n.7, p. 47-59, 2013.

TELISINGHE, L. Chemoprophylaxis and vaccination in preventing subsequente cases of meningococcal disease in household contacts of a case of meningococcal disease: a systematic review. Epidemiology & Infection, v. 143, n. 11, p. 2259-2268, 2015.

TUNKEL, A.R. & SCHELD, W.M. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clinic Microbiology Reviews, v. 6, n.2, p. 118–36, 1993.

WALPORT, M.J. Complement. First of two parts. New England Journal of Medicine, v. 5, n. 344, p. 1058-66, 2001.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 11

DISTÚRBIOS MOTORES ASSOCIADOS À SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS EM CRIANÇAS BRASILEIRAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

AUTORES

ZEFERINO CAMPOS DELL'ORTO[1]
CAROLINA PENNA DE FARIA[1]
GUSTAVO ALEXANDRE RIBONDI MARCARINI[1]
ISABELA FERNANDES COELHO CUNHA[1]
ISRAEL FELIPE DOMINGOS DE BARROS[1]
MARIANNA PAULA NUNES ARAÚJO[1]
MARIA EDUARDA SIRINA PEREIRA[1]
ISIS DE FREITAS ESPESCHIT[1]

FILIAÇÃO

[1]Departamento de Medicina- Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* avançado Governador Valadares.

1. INTRODUÇÃO

O Zika é um arbovírus de cadeia simples de RNA pertencente ao gênero Flavivírus e família Flaviridae. É transmitido durante o repasto sanguíneo do mosquito do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes aegypti* infectado, também responsável pela transmissão de outros microrganismos causadores da como dengue, Chikungunya e febre amarela. Apesar de os aspectos estruturais do Zika vírus não serem totalmente conhecidos, acredita-se que ele seja envolvido por camada lipídica derivada do retículo endoplasmático das células nas quais eles se multiplicam (PINTO JUNIOR *et al.*, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O Zika vírus foi descoberto em 1947 em macacos no continente africano. Em 1952, detectou-se os primeiros casos da doença nos seres humanos, responsável por surtos registrados na África, nas Américas, na Ásia e no Pacífico (WIKAN & SMITH, 2016).

Em março de 2015, no nordeste brasileiro, o vírus foi identificado em amostras de soro coletadas de indivíduos que se queixavam de febre, erupção maculopapular, dores musculares e articulares e conjuntivite (WIKAN & SMITH, 2016).

Com características semelhantes a outras arboviroses, o ciclo de transmissão no qual o Zika vírus se insere é complexo, abarcando primatas, mosquitos e o homem como hospedeiro ocasional. A crescente urbanização, associada à densidade populacional e às situações de vulnerabilidade social, com precário saneamento e condições de habitação, favoreceu a adaptação do *Aedes aegypti* ao meio urbano. Nesse, o vetor encontrou condições adequadas à sua proliferação como lixo acumulado e água parada. Além da transmissão pela picada do mosquito, outras duas formas de transmissão incluem a transmissão transplacentária e sexual (JÚNIOR, 2019).

Levando em conta as vias de transmissão, no Brasil, os estudos voltaram-se para a observação de que as mães diagnosticadas com doença exantemática durante a gestação, gestaram bebês com microcefalia. Com o aumento substancial desses casos, observou-se que o vírus estava associado a ocorrência de diversas anomalias congênitas, além da microcefalia, sendo o conjunto desses sinais e sintomas denominado de Síndrome Congênita pelo Zika Vírus (TEIXEIRA *et al.*, 2018).

Ressalta-se, por fim, que a microcefalia é tida como um sinal da síndrome e não como fator determinante dos distúrbios congênitos, que implicam em complicações no

desenvolvimento da criança, como atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, desproporção craniofacial, anormalidades auditivas e visuais, irritabilidade, epilepsia, discinesia, hipertonia, hipotonia, hemiplegia, hemiparesia e hiperreflexia. Contudo, a determinação da presença do conjunto de sinais e sintomas da síndrome congênita do Zika vírus faz-se pela calcificação intracraniana e volume cerebral diminuído, podendo as crianças apresentarem microcefalia tanto ao nascer quanto ao longo do desenvolvimento (BRASIL, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2018).

O presente estudo teve como objetivo conduzir uma revisão narrativa das publicações científicas sobre os sinais, sintomas e o desenvolvimento motor em crianças brasileiras com síndrome congênita pelo Zika vírus.

2. MÉTODO

Este estudo caracterizou-se como uma revisão narrativa, realizada a partir do levantamento de publicações científicas indexadas nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed com os descritores: "*motor disabilities*", "*movement disorder*", "*neurodevelopmental*" e "*congenital syndrome Zika*". O *streaming* utilizado para o levantamento das publicações foi: (*motor disabilities OR movement disorder OR neurodevelopmental*) *AND* (*Congenital Syndrome Zika*).

Como critérios de inclusão foram considerados: (1) Estudos que detivessem formato observacional, relatos ou série de casos; (2) Estudos que descrevessem ou relatassem características motoras, ou seja, sinais, sintomas ou o desenvolvimento motor, em crianças que apresentaram a síndrome congênita pelo Zika vírus; (3) Publicações nos idiomas Inglês ou Português. (4) Estudos publicados entre os anos de 2016 e 2020; (5) Publicações completas e acessíveis pelas plataformas eletrônicas referidas.

Como critérios de exclusão foram considerados: (1) Estudos não brasileiros; (2) Estudos que descrevessem outras formas de infecção por Zika vírus - especificamente a infecção *in útero* sem a presença de síndrome congênita ou infecção pós-natal por tal agente etiológico; (3) Estudos *in vitro* ou com animais; (4) Estudos que tivessem como foco a descrição das características microbiológicas ou os mecanismos celulares associados ao patógeno.

O percurso metodológico de levantamento, triagem, seleção e extração de dados das publicações foi realizado paralelamente por dois pesquisadores.

Nos estudos selecionados foram considerados para extração de dados: título, periódico, autor e ano, delineamento experimental, tamanho amostral, principais alterações clínicas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico, com o percurso metodológico descrito, resultou em 54 publicações. Publicações duplicadas ou não acessíveis foram excluídas.

Em seguida, procedeu-se a leitura dos títulos e resumos para a triagem. Por fim, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 10 artigos foram selecionados para leitura completa (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos selecionados para leitura completa.

Autor	Título do artigo	Ano	Periódico
Alves *et al.*	Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study	2018	Bmj Open
Alvino *et al.*	Association of arthrogryposis in neonates with microcephaly due to Zika virus - a case serie	2016	Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
Carvalho *et al.*	Cerebral Palsy in Children With Congenital Zika Syndrome: a 2-year neurodevelopmental follow-up.	2019	Journal Of Child Neurology
Frota *et al.*	Children with congenital Zika syndrome: symptoms, comorbidities and gross motor development at 24 months of age	2020	Heliyon
Van Der Linden *et al.*	Movement disorders in children with congenital Zika virus syndrome	2020	Brain And Development,
Van Der Linden *et al.*	Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study	2020	The Bmj
Massetti *et al.*	Clinical characteristics of children with congenital Zika syndrome: a case series	2020	Arquivos de Neuro-Psiquiatria

Melo *et al*.	Motor function in children with congenital Zika syndrome	2019	Developmental Medicine & Child Neurology
Wheeler *et al*.	Developmental outcomes among young children with congenital Zika syndrome in Brazil	2020	Jama Network Open
Wheeler *et al*.	Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: pilot data from Brazil	2018	Plos One

Os estudos relatam que a síndrome congênita pelo Zika vírus apresenta diversidade em suas apresentações clínicas. *A priori,* verifica-se que a infecção intrauterina pode levar ao comprometimento do sistema nervoso, osteomuscular e de órgãos associados aos sentidos, como os olhos (FROTA *et al*., 2020, WHEELER, *et al*., 2020).

A posteriori, também evidencia-se a existência de uma heterogeneidade dos aspectos clínicos entre os indivíduos afetados, com variabilidade sintomatológica e dos exames radiológicos (CARVALHO *et al*., 2019; FROTA *et al*., 2020).

Da perspectiva da síndrome pela ótica clássica, que inclui manifestações piramidais, acompanhadas de sintomas extrapiramidais, foram referidos recorrentes sinais clínicos. Estima-se que entre 61% a 96% - sendo que a maioria dos estudos aponta uma frequência superior a 90% - das crianças acometidas apresentam hipertonia muscular precoce: sintoma característico de alterações piramidais, ou seja, associadas ao trato corticospinal. Todavia, existe a possibilidade de tônus normal ou, inclusive, de hipotonia (ALVES *et al*., 2018; MASSETTI *et al*., 2020).

Verificou-se comum associação da hipertonia muscular com hiperreflexia de reflexos tendinosos profundos - com relatos em até 100% da amostra - presença de clônus e espasticidade. A explicação mais provável para tais sintomas é de lesão de neurônios motores superiores, cujas fibras compõem o trato corticospinal, provocada pelo Zika vírus durante a formação do embrião (ALVES *et al*., 2018; MASSETTI *et al*., 2020).

Além disso, a síndrome congênita pelo Zika vírus inclui déficits decorrentes de envolvimento extrapiramidal, sendo característica a distonia: distúrbio no qual contrações musculares involuntárias geram posturas anormais – especialmente nas extremidades dos membros – e/ou movimentos repetitivos de torção. Tais distúrbios

musculares podem ser originados ou agravados por tentativas de movimentação voluntária e são afetados por situações extra motoras, como nível de consciência e estado emocional. O principal exemplo é a posição dos dedos da mão em “125”, que consiste em uma extensão do polegar, segundo e quinto dedos, concomitante à flexão do terceiro e quarto dedos (VAN DER LINDEN *et al*., 2020).

Outrossim, percebe-se manifestações como choro excessivo, irritabilidade, hiperexcitabilidade e, em especial, a persistência anormal dos reflexos primitivos. Em diferentes estudos, aproximadamente 90% da amostra apresentava essa retenção anormal das respostas reflexas, sendo as mais relevantes: a preensão palmar, reflexo tônico-cervical assimétrico e o reflexo palmo-mandibular ou reflexo de Babkin (CARVALHO *et al*., 2019; MELO *et al*., 2019; VAN DER LINDEN *et al*., 2020).

Relata-se que a infecção por Zika vírus gera outras diversas repercussões neurológicas que podem interferir, direta ou indiretamente, nos aspectos motores da criança. Há hiperexcitabilidade cortical, possivelmente um dos fatores que contribuem para alterações posturais e de tônus. Além disso, em torno de 86% a 90% dos indivíduos afetados apresentam disfagia, dificuldade ao deglutir alimentos, prejudicial para a funcionalidade oral e um risco para a ocorrência de aspiração (ALVES *et al*., 2018; FROTA *et al*., 2020; MELO *et al*., 2019; VAN DER LINDEN *et al*., 2020; VAN DER LINDEN, *et al*., 2016).

Em adição, relata-se que entre 48% e 96% dos pacientes pediátricos apresentam epilepsia. Ressalta-se que as crises convulsivas, comuns a partir dos 3 (três) meses de idade, prejudicam o desenvolvimento motor do paciente. Entretanto os impactos do neurodesenvolvimento não são limitados a esses episódios, e as consequências também podem ser decorrentes do uso de fármacos anticonvulsivantes (ALVES *et al*., 2018; FROTA *et al*., 2020; MELO *et al*., 2019; VAN DER LINDEN *et al*., 2020; VAN DER LINDEN *et al*., 2016).

Como referido, há importante variabilidade na apresentação clínica entre os indivíduos afetados, sendo um das possíveis alterações, a paralisia cerebral. Essa manifestação decorrente da síndrome congênita pelo Zika vírus foi reportada como o desdobramento mais severo da doença. Em um estudo de coorte que acompanhou por 2 (dois) anos crianças acometidas por tal síndrome, foram utilizados exames de pontuação que compreendiam 5 (cinco) domínios, incluindo função de nervos cranianos, postura, quantidade e qualidade de movimento, tônus muscular, reflexos e reações, para o

diagnóstico e prognóstico da paralisia cerebral. Foram relatados quadros de paralisia cerebral quadriplégica, hemiplégica e diplégica em crianças acometidas pela síndrome congênita do Zika, sendo a manifestação quadriplégica a mais comum dos três tipos citados. Também foi constatado que os infantes com quadro severo de paralisia cerebral apresentavam performance extremamente baixa na linguagem e nos domínios cognitivos. Além disso, quadros de epilepsia foram relatados mais comumente no primeiro ano de vida. Van Der Linder e colaboradores também descreveram a alta prevalência de uma forma combinada de paralisia cerebral em bebês com menos de 30 (trinta) meses de idade, portadores da síndrome congênita do Zika, em estudo realizado com 21 (vinte e uma) crianças entre 16 (dezesseis) e 30 (trinta) meses de vida (CARVALHO *et al*., 2019; VAN DER LINDEN *et al*., 2016).

Tais manifestações clínicas são provenientes das malformações encefálicas, uma vez que o Zika vírus afeta a matriz germinativa durante as fases de proliferação e migração neuronal, gerando a morte das células nervosas. Logo, na neuroimagem obtida por tomografia computadorizada, ressonância magnética ou métodos ultrassonográficos é frequentemente descrita uma diminuição do volume cerebral acompanhada de ventriculomegalia, com malformações principalmente corticais: as quais podem variar de simplificações dos giros corticais e alterações nos sulcos até polimicrogiria difusa. Comumente estão presentes calcificações intracranianas, particularmente na região de transição entre substância branca e cinzenta, e nos núcleos da base. Embora menos habituais, também são relatados disgenesia do corpo caloso e hipoplasia de estruturas infratentoriais, em especial, do cerebelo (ALVES *et al*., 2018; ALVINO *et al.*, 2016; MASSETTI *et al*., 2020; MELO *et al*., 2019; VAN DER LINDEN *et al*., 2016; VAN DER LINDEN *et al*., 2020; WHEELER, *et al.*, 2020).

Quanto aos membros, é perceptível, à inspeção e palpação, a artrogripose: alteração definida como contrações articulares congênitas presentes em, no mínimo, duas áreas corporais, predominantemente nos punhos, quadril, joelhos e tornozelos. É uma alteração rara que ocorre em torno de 6% a 20% dos pacientes predominantemente nas articulações do punho, quadril, joelho e tornozelo, não sendo decorrente do dano direto às articulações pelo vírus. Provavelmente essa está associada a deformidades articulares decorrentes de lesões neurológicas. Em outras palavras, a atividade viral nas células embrionárias provoca malformações do sistema nervoso central, que podem afetar tanto os neurônios motores superiores do córtex cerebral quanto os inferiores,

localizados na medula espinal. Isso resultaria em uma deficiência de movimentos fetais - a acinesia - a qual, levaria às deformidades articulares: a artrogripose (ALVINO *et al.*, 2016; CARVALHO *et al.*, 2019; VAN DER LINDEN *et al.*, 2016).

Por fim, ressalta-se os prejuízos ao desenvolvimento neurológico que acompanham a síndrome. A princípio, é imperioso avaliar as habilidades motoras grossas, as quais consistem, por exemplo, nas capacidades de sentar e deambular. Dessa forma, uma das melhores maneiras para se analisar tais elementos, e de ampla utilização em estudos sobre o desenvolvimento neuropsicomotor e paralisia cerebral, é o GMFCS (*Gross Motor Function Classification System*). Por meio de tal, as crianças são avaliadas quanto às competências motoras grossas que conseguem realizar, de acordo com os padrões esperados para cada idade. No final da análise, elas podem ser classificadas em níveis I, II, III, IV e V de acordo com o grau das alterações apresentadas (FROTA *et al.*, 2020; MELO *et al.*, 2019; WHEELER *et al.*, 2020).

Para melhor compreensão, exemplifica-se com a faixa etária entre 24 (vinte e quatro) a 48 (quarenta e oito) meses, população recorrente nos estudos incluídos. Nessa, o nível IV do GMFCS representa necessidade de equipamento adaptativo para sentar ou ficar em pé e o nível V do GMFCS apresenta grave incapacidade, com limitação geral das funções motoras e, inclusive, de habilidades de manter posturas antigravitacionais da cabeça e do tronco. Esse fato possui ainda mais relevância na síndrome congênita pelo Zika vírus, que, em diferentes estudos, mais de 70% das crianças eram classificadas como nível V e mais de 90% como níveis IV e V (Tabela 2) (CARVALHO *et al.*, 2019; FROTA *et al.*, 2020; MELO *et al.*, 2019; WHEELER *et al.*, 2020).

Tabela 2. Classificação das crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus no GMFCS*.

Autoria	Tamanho da amostra (n)	Média da idade	Amostra classificada no nível V	Amostra classificada nos níveis IV e V
Frota *et al.* (2020)	46**	24 meses	71,7%	95,6%
Carvalho *et al.* (2019)	69**	24 meses	Não informado	92,8%
Melo *et al.* (2019)	59	14,7 meses	81,3%	93,2%

Legenda: * *Gross Motor Function Classification System.*

Apesar da maioria das crianças apresentar grave incapacidade em relação às habilidades motoras grossas, a literatura aponta um comprometimento ainda mais severo das habilidades motoras finas, como seguir um objeto com os olhos ou com a cabeça e manuseio de objetos pelas mãos. Isso decorre do fato desses pacientes geralmente apresentarem dificuldades no controle de movimentos dos membros superiores e inferiores, principalmente no uso funcional das mãos.

Assim, evidencia-se que a infecção intrauterina pelo vírus Zika gera déficits no desenvolvimento motor. Concomitantemente às descrições de características clínicas e de alterações de competências motoras grossas e finas, os estudos incluídos apontam que indivíduos de 24 (vinte e quatro) a 30 (trinta) meses, majoritariamente, apresentam habilidades motoras características de crianças de 2 (dois) a 3 (três) meses de idade (Tabela 3), representando, um significativo atraso no desenvolvimento motor (ALVES *et al*., 2018; VAN DER LINDEN *et al*., 2020; WHEELER, *et al*., 2018; WHEELER, *et al*., 2020).

Tabela 3. Desenvolvimento das habilidades motoras em crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus quanto a idade.

Autoria	Tamanho da amostra (n)	Média da idade	Idade média correspondente às habilidades motoras finas	Idade média correspondente às habilidades motoras grossas
Alves *et al.* (2018)	24	19,9 meses	3,1 meses	2,7 meses
Wheeler *et al*. (2018)	47	16 meses	Inferior a 6 meses	Inferior a 6 meses
Wheeler *et al*. (2020)	121	31,2 meses	2,15 meses	2,29 meses

Portanto evidencia-se um importante atraso do desenvolvimento neurológico. Todavia deve-se ressaltar que, apesar da distribuição heterogênea entre os indivíduos, a maioria das crianças apresenta características semelhantes (FROTA *et al*., 2020; MASSETTI *et al*., 2020; MELO *et al*., 2019; WHEELER *et al*., 2020).

Em suma, um dos principais objetivos dos estudos elencados foi identificar os fatores associados ao desenvolvimento de habilidades motoras, exemplificadas por disfagia e epilepsia, notadamente comuns nos infantes com essa condição. Frequentemente a literatura refere uma associação entre o menor perímetro cefálico ao nascimento e um pior desenvolvimento motor, embora não seja unanimidade entre os

autores. Diante disso, é imprescindível conhecer e verificar a existência das alterações referidas, visando constatar um mais acurado prognóstico baseado em evidências científicas (FROTA *et al*., 2020; MASSETTI *et al*., 2020; MELO *et al*., 2019; WHEELER *et al*., 2020).

4. CONCLUSÃO

Acerca das alterações patológicas decorrentes da infecção uterina por Zika vírus, os achados clínicos mais referidos nas publicações incluídas na presente revisão foram hipertonia, hiperreflexia, persistência anormal dos reflexos primitivos, crises convulsivas e distonia, especialmente nas extremidades dos membros e/ou movimentos repetitivos de torção.

Quanto às habilidades motoras grossas, em diferentes estudos, verificou-se grave incapacidade funcional - dificuldade de manter posturas antigravitacionais da cabeça e do tronco.

As habilidades motoras finas foram as mais comprometidas e os indivíduos possuíam dificuldades no controle voluntário dos membros, principalmente no uso funcional das mãos.

Epilepsia, disfagia e menor perímetro cefálico ao nascimento foram associados ao pior desenvolvimento motor.

Conhecer os distúrbios motores é primordial para o entendimento da relevância da infecção intrauterina pelo Zika vírus. Ademais, entender as limitações da criança permite uma melhor orientação aos pais e encaminhamento a intervenções terapêuticas, possibilitando melhor qualidade de vida.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, L.V. *et al*. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. Bmj Open, v. 8, n.2, p. e021304, 2018.

ALVINO, A.C.M.I. *et al.* Association of arthrogryposis in neonates with microcephaly due to Zika virus - a case serie. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 16, n.2, supl. 1, p. S83, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_resposta_microcefalia_relacionada_infeccao_virus_zika.pdf. Acesso em: 13 nov. 2020.

CARVALHO, A.L. *et al*. Cerebral palsy in children with congenital zika syndrome: a 2-year neurodevelopmental follow-up. Journal of Child Neurology, v. 35, n.3, p. 202, 2019.

FROTA, L.M.C.P. *et al*. Children with congenital Zika syndrome: symptoms, comorbidities and gross motor development at 24 months of age. Heliyon, v. 6, n.1, p. e04130, 2020.

JUNIOR, H.W. *Infecção* pelo vírus Zika. Radiologia Brasileira, v. 52, n.1, p.9, 2019.

MASSETTI, T. *et al*. Clinical characteristics of children with congenital Zika syndrome: a case series. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 78, n.1, p. 403, 2020.

MELO, A. *et al*. Motor function in children with congenital Zika syndrome. Developmental Medicine & Child Neurology, v. 62, n.1, p. 221, 2019.

PINTO JUNIOR, V.L. *et al*. Vírus Zika: revisão para clínicos. Acta Médica Portuguesa, v. 28, n.3, p. 760, 2015.

TEIXEIRA, G.A. *et. al*. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, n.1, p.567, 2020.

VAN DER LINDEN, H. *et al*. Movement disorders in children with congenital Zika virus syndrome. Brain And Development, v. 42, n.1, p. 720, 2020.

VAN DER LINDEN, V. *et al*. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. The Bmj, v. 354, n.1, p. i3899, 2016.

WHEELER, A.C. *et al*. Developmental outcomes among young children with congenital Zika syndrome in Brazil. Jama Network Open, v. 3, n.2, p. e204096, 2020.

WHEELER, A.C. *et al*. Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: pilot data from Brazil. Plos One, v. 13, n.1, p. e0201495, 2018.

WIKAN, N.; SMITH, D.R. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. The Lancet Infectious Diseases, v. 16, n.3, p. E119, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Zika virus. Disponível em: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus. Acesso em: 13 nov. 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 12

BRUCELOSE INFANTIL: REVISÃO DESCRITIVA

AUTORES

GUSTAVO ALEXANDRE RIBONDI MARCARINI[1]
CAROLINA PENNA DE FARIA[1]
ISABELA FERNANDES COELHO CUNHA[1]
ISRAEL FELIPE DOMINGOS DE BARROS[1]
MARIANNA PAULA NUNES ARAÚJO[1]
MARIA EDUARDA SIRINA PEREIRA[1]
ZEFERINO CAMPOS DELL'ORTO[1]
ISIS DE FREITAS ESPESCHIT[1]

FILIAÇÃO

[1]Departamento de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora campus avançado Governador Valadares.

1. INTRODUÇÃO

A brucelose é uma enfermidade infectocontagiosa, considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença zoonótica negligenciada, emergente e com potencial para bioterrorismo (DOGANAY & DOGANAY, 2013; AGHAALI *et al*., 2015; BUKHARI, 2018).

Sua etiologia inclui bactérias do gênero *Brucella*, sendo que sua transmissão ocorre principalmente pelo contato direto ou indireto com animais infectados ou produtos lácteos contaminados. As espécies com potencial zoonótico são *B. abortus, B. melitensis, B. canis e B. suis* (AGHAALI *et al*., 2015; BUKHARI, 2018).

A manifestação da doença em humanos é inespecífica e variável, compatível com diversas outras doenças, o que dificulta o diagnóstico, refletindo em frequentes erros diagnósticos, com consequente tratamento inadequado, prolongando o curso clínico e postergando sua resolução (BUKHARI, 2018; ZHENG *et al.*, 2018; JIANG *et al.*, 2019).

A doença acomete todas as faixas etárias, afetando principalmente a população mais jovem. O diagnóstico é confirmado principalmente por métodos laboratoriais, incluindo testes sorológicos e de antiglobulina (BUKHARI, 2018; ZHENG *et al.*, 2018; JIANG *et al.*, 2019).

A sintomatologia da brucelose inclui sudorese excessiva, febre, fadiga, dor de cabeça, calafrios, mialgia e osteoartrite. Algumas características são comumente relatadas, como condições febris recorrentes e cronicidade; além de complicações em gestantes, como trabalho de parto e parto prematuros, malformações congênitas, aborto e morte fetal, neonatal e materna. A doença pode causar complicações no sistema musculoesquelético, nervoso, hematológico, entre outros (BUKHARI, 2018; FRANC *et al.*, 2018 & ZHENG *et al.*, 2018).

Há diferenças importantes nas manifestações clínicas da brucelose na população pediátrica, sendo percebidos, adicionalmente, características como anorexia, perda de peso, dor abdominal e erupções cutâneas. As principais complicações relatadas nesses pacientes são hepatite, doenças respiratórias, complicações cardíacas, complicações hematológicas e neurobrucelose, que se apresenta clinicamente como meningite, encefalite e mielite (BUKHARI, 2018; ZHENG *et al.*, 2018; FRANC *et al*., 2018; JIANG *et al.*, 2019).

Segundo Bukhari (2018), em regiões endêmicas, de 11 a 56% dos pacientes diagnosticados com brucelose têm menos de 14 anos. A contaminação evidenciada de crianças pode ocorrer principalmente em países em desenvolvimento, pelo maior consumo de produtos lácteos não pasteurizados e pelo contato com animais contaminados (BUKHARI, 2018).

O presente estudo teve como objetivo conduzir uma revisão descritiva da literatura científica acerca das características clínicas e laboratoriais em crianças acometidas por brucelose.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como uma revisão narrativa de publicações científicas indexadas nas bases de dados PubMed e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), a partir dos descritores: "*clinical*", "*laboratory*", "*brucellosis*", "*children*", "*pediatric patient*". Para direcionar a busca, o *streaming* utilizado foi: (*clinical OR laboratory*) *AND* (*brucellosis*) *AND* (*children OR pediatric patient*).

Foram incluídos na revisão estudos que atendessem os seguintes critérios de inclusão: (1) Estudos com delineamento experimental observacional, relato ou série de casos; (2) Estudos cuja amostra populacional fosse igual ou superior a 5 pessoas; (3) Estudos que versassem as características clínicas e laboratoriais da doença - como sinais, sintomas, detalhes da história clínica e achados mais frequentes em exames laboratoriais - em paciente com até 18 anos ou resultados estratificados por idade; (4) Estudos publicados entre os anos de 2016 e 2020; (5) Publicações nos idiomas Português ou Inglês; (6) Publicações completas e acessíveis pela plataforma eletrônica referida.

Foram excluídos estudos que apresentassem: (1) apenas informações referentes ao diagnóstico da patologia por métodos sorológicos; (2) Estudos com amostra populacional com pacientes portadores de outras doenças, mas sem a presença de brucelose; (3) Estudos de delineamento *in vitro* ou em animais.

O processo de levantamento e triagem foi realizado paralelamente por dois pesquisadores.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento das publicações, com o percurso metodológico descrito, resultou em um número inicial de 103 resultados. Foram excluídos os artigos inacessíveis ou duplicados e posteriormente, dois dos autores realizaram a triagem das publicações.

Para a triagem e seleção dos estudos, os pesquisadores avaliaram rigorosamente o título e o resumo dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Dessa forma, 10 artigos foram inicialmente incluídos, devido a sua relevância e adequação para os objetivos deste estudo. No entanto, um dos trabalhos apresentava apenas o resumo disponível e foi descartado. Em seguida, esses estudos (n = 9) foram lidos e explorados na íntegra, configurando a base científica para a realização da presente proposta.

Dessa forma, nos estudos foram observadas as seguintes informações para extração de dados: título, autor e ano, periódico, delineamento experimental, amostragem, principais achados envolvendo sinais clínicos, sintomas e alterações laboratoriais (Tabela 1). Assim, dada a relevância da brucelose para a saúde pública, a qual afeta pacientes pediátricos, discute-se os principais achados dos trabalhos incluídos.

Tabela 1. Dados referentes aos artigos selecionados para o trabalho em questão.

Título	Autor/Ano	Periódico	Delineamento Experimental	Amostragem	Principais Achados
Pattern of childhood brucellosis in Najran, south Saudi Arabia in 2013-2017	Al Hashan *et al*. (2017)	Electronic Physician	Análise descritiva e retrospectiva de prontuários Série de casos	57	Febre e artralgia (36,8%), Febre e mialgia (21,1%), Febre e dores nos ossos (19,3%), Febre, vômito e diarreia (14,1%), Febre, sudorese e erupção cutânea (5,4%), Febre e sintomas respiratórios (3,5%)
Pulmonary infections due to brucellosis in childhood	Bayhan *et al.* (2020)	Tuberk Toraks	Análise descritiva e retrospectiva de prontuários	98	Infecção pulmonar (18,4%) juntamente de Artralgia (77,8%), Hepatite (17,6%), Citopenia (11,1%)
Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to	Bozdemir *et al*. (2017)	The Korean Journal of Internal	Análise descritiva e retrospectiva de prontuários	60	febre (100%), artralgia (93,3%), fraqueza (90%), mialgia (83,3%), anorexia (56,7%), sudorese (45%), artrite (28,3%), linfadenopatia

lymphocyte ratio in childhood brucellosis		Medicine			(16,7%), dor abdominal (13,3%), hepatoesplenomegalia (11,7%), esplenomegalia (1,7%), anemia (10%), bicitopenia (5%), pancitopenia (3,3%)
Hematologic findings in children with brucellosis: experiences of 622 patients in eastern turkey	Karaman *et al*. (2016)	Journal of Pediatric Hematology/Oncology	Análise descritiva e retrospectiva de prontuários	622	Anemia (28,6%), Trombocitopenia (16%), Leucopenia (13,9%), Anemia + trombocitopenia (9,6%)
An outbreak of brucellosis: an adult and pediatric case series	Hassouneh *et al*. (2019)	Open Forum Infectious Diseases	Análise descritiva e retrospectiva de prontuários	28	Febre (80%), Sintomas relacionados ao TGI (50%), Sintomas neurológicos (40%), Sintomas musculoesqueléticos (40%), Anemia (40%), AST e ALT elevados (75%)
Osteoarticular involvement of brucellosis in pediatric patients: clinical and laboratorial characteristics	Çiftdogan & Aslan (2020)	The Turkish Journal of pediatrics	Estudo transversal	202	Complicações osteoarticulares (100%) com mais sintomas, taxa de sedimentação de eritrócitos, proteína C reativa e leucocitose mais elevados. Febre, Mal estar, Artralgia, Anorexia
Brucellosis Outbreak in Children and Adults in Two Areas in Israel	Megged *et al*. (2016)	The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Análise descritiva e retrospectiva de prontuários	105	Febre na admissão (82%), Sintomas osteoarticulares (49%), Fadiga e Fraqueza (36%), Cefaleia (19%), Sintomas gastrointestinais (15%), Orquite epididimária (3%), Convulsões (1%). Assintomáticos (3%)
Epidemiologic, clinical, and laboratory characteristics of childhood brucellosis	Pourakbari *et al*. (2019)	Wien Med Wochenschr	Análise descritiva e retrospectiva de prontuários	43	Febre (39, 91%), Artralgia (33, 77%), Mal-estar (33, 77%), Anemia (65%), Linfocitose (51%), Taxa elevada de hemossedimentação (86%), Proteína C reativa (67%)
Sixteen Chinese pediatric brucellosis patients onset of fever in non-epidemic areas and 8 developed with osteoarticular involvement	Wang *et al*. (2018)	Clinical Rheumatology	Análise descritiva e retrospectiva de prontuários	16	Febre (100%), Artrite (50%), Diaforese (25%), Fadiga (12,5%), Calafrios (12,5%), Cefaleia (6,25%), Eritema (6,25%), Hepatomegalia (12,5%), Hepatoesplenomegalia (31,2%)

No trabalho desenvolvido por Karaman & colaboradores (2016), verificou-se que 63,8% de sua amostra era composta por indivíduos diagnosticados com brucelose, de idade até 16 anos e do sexo masculino. Apesar de ser referida maior prevalência da doença para meninos, Hassouneh e colaboradores (2019), referiram maior frequência para o sexo feminino, em que 70% dos doentes eram meninas. Ainda, nesse estudo, conduzido nos Estados Unidos, verificou-se que a maioria expressiva (90%) das crianças enfermas era de ascendência hispânica.

Ademais, refere-se que doença ocorre com mais frequência em zonas rurais. Isso se dá em virtude das variáveis relacionadas à transmissão do microrganismo, estando associada ao consumo de produtos lácteos não pasteurizados e outros produtos de origem animal, contato direto com animais doente, fômites e água contaminada, propiciando a disseminação da bactéria nesses ambientes. Ruminantes como vacas, cabras e ovelhas são as espécies mais implicadas na transmissão dessas bactérias, uma vez que a principal via de eliminação da bactéria é através do leite (KARAMAN *et al*., 2016).

Diante disso, Al Hashan *et al*. (2017) concluem que a prevenção da doença deve associar o não consumo de carnes mal cozidas, produtos lácteos não pasteurizados e redução do risco ocupacional, com o uso de luvas de borracha, óculos de proteção, jalecos e aventais durante o contato com os animais. Essas ações devem estar associadas ao controle e erradicação da doença nos animais: no Brasil, regulado pelo programa nacional de controle e erradicação da brucelose e tuberculose, inclui-se a vacinação animal contra a brucelose (BRASIL, 2006).

A infecção pode culminar em lesões em diversos órgãos e tecidos do organismo, sendo as queixas mais comuns dos pacientes pediátricos: febre, mal-estar, artralgia, fadiga, mialgia e anorexia. Além desses, podem haver sinais e sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, como diarreia, náuseas e vômitos, e outros relacionados ao sistema neurológico e ao sistema musculoesquelético. Embora menos incidentes, a infecção por *Brucella sp*. pode levar à hepatomegalia, esplenomegalia, convulsões e orquite epididimária, entre outros sinais clínicos (HASSOUNEH *et al*., 2019).

Bayhan e colaboradores (2020) avaliaram o comprometimento respiratório em casos de brucelose pediátrica na província de Van, no leste da Turquia. A infecção respiratória foi definida pela presença de anormalidades na radiografia de tórax, como infiltrado intersticial e linfadenopatia hilar. Não houve diferenças entre a ocorrência de

complicações nos grupos com e sem infecção pulmonar. Ressalta-se que esse comprometimento respiratório pode ser frequentemente despercebido devido à rara incidência e ao foco clínico em outras alterações mais recorrentes.

Ademais, destaca-se que o quadro clínico na pediatria tem duração menor quando comparado aos casos em adultos, durando 10 dias em média - 6 dias a menos do que para o grupo mais velho (HASSOUNEH *et al.*, 2019). Apesar disso, Megeed e colaboradores (2016), em Israel, relataram que a duração média dos sintomas em crianças ultrapassou por volta de 2 dias comparado ao público adulto. Isso decorreu, principalmente, do acesso tardio aos serviços de assistência à saúde e à variabilidade da virulência das cepas circulantes.

Outrossim, Hassouneh e colaboradores (2019) estudaram comparativamente o quadro clínico da brucelose adulta e infantil. Assim, em uma amostra de 10 crianças e 18 adultos, verificou-se uma discrepância entre os grupos quanto às manifestações clínicas. A febre foi relatada em todos os adultos, diferente das crianças, onde apenas 80% apresentavam-na. Ainda, sintomas gerais, como sudorese noturna, perda de peso, mialgia e mal estar foram descritos com uma frequência maior que o dobro para os adultos: 61%, contra 30% para os infantes. Em contrapartida, as crianças apresentavam mais quadros de lesões esplênicas: em torno de 40% - nos mais experientes, essa proporção foi de 17%. Por fim, houve o desenvolvimento de neurobrucelose em 20% das crianças e 6% dos adultos.

Quanto às alterações laboratoriais apresentadas pelos indivíduos doentes, a anemia é o achado mais recorrente e está relacionada às alterações no metabolismo de ferro causadas pelas bactérias. Hiperesplenismo, hemorragias, supressão da medula óssea e hemólise autoimune estão associadas à anemia referida. Também são verificadas alterações de enzimas hepáticas (ALT e AST) e proteína C reativa baixa. Isso ocorre em virtude do tamanho relativamente maior do sistema reticuloendotelial e ao menor índice de comorbidades associadas à brucelose nas crianças em comparação aos adultos afetados. Por fim, alterações de plaquetas (trombocitopenia e trombocitose) e de leucócitos também são referidas e incluem mais frequentemente a leucopenia, seguida pela leucocitose (KARAMAN *et al*., 2016; MEGGED *et al.*, 2016).

Com relação às complicações da doença, seus casos crônicos e/ou mais avançados estão associados principalmente a alterações osteoarticulares, sendo a mais frequente artrite periférica monoarticular, que afeta principalmente o quadril e os

joelhos. No entanto, pode envolver também tornozelos, punhos, ombros, cotovelos e articulações interfalangeanas. Para tais alterações, relata-se uma relação com a idade do paciente, sendo que à medida que ela aumenta, maiores as chances de haver complicações envolvendo as articulações, como a espondilite anquilosante (ÇIFTDOGAN & ASLAN, 2020).

Pacientes com tais complicações apresentam concomitância maior de sintomas, sendo, geralmente, associados a agravamentos das alterações relativas ao sistema locomotor. Ainda, há parâmetros mais elevados de leucocitose, de proteína C reativa e de taxa de sedimentação de eritrócitos, o que requer terapêutica mais prolongada quando comparados àqueles sem alterações ósseas e articulares (ÇIFTDOGAN & ASLAN, 2020).

É importante ressaltar, ainda, que indivíduos com brucelose são, por vezes, erroneamente diagnosticados com doenças de cunho reumático, em virtude da similaridade dos quadros clínicos. Desse modo, geralmente, os profissionais tendem a não considerar a hipótese de o paciente estar desenvolvendo um quadro reumatológico secundário à brucelose. Hassouneh e colaboradores (2019) descrevem que 79% das pessoas que deram entrada nos serviços de saúde com a doença receberam diagnósticos errôneos, atrasando a abordagem terapêutica da infecção. Portanto, é imperioso o adequado reconhecimento da enfermidade, considerando-o como relevante diagnóstico diferencial da reumatologia, imprescindível para o sucesso terapêutico (MEGGED *et al*., 2016).

Para tal, a brucelose pode ser diagnosticada por meio de testes de aglutinação, isolamento de *Brucella spp*. do sangue, da medula óssea ou de ambos (KARAMAN *et al.*, 2016). Também a ressonância magnética é um bom método para diferenciar a infecção pelo microrganismo de outras doenças reumáticas por evidenciar padrões típicos de alterações individuais de ambas, como derrame inflamatório em vértebras torácicas, encontrado, geralmente, na espondilite anquilosante (WANG *et al*., 2018).

Bozdemir e colaboradores (2017) avaliaram o volume plaquetário médio (VPM), a relação neutrófilo-linfócito (NLR) e a relação plaqueta-linfócito (PLR) como marcadores que contribuem para o diagnóstico de brucelose infantil. Assim, os pesquisadores concluíram que VPM e NLR podem ser usados como marcadores inflamatórios da doença, sendo o NLP usado especialmente em pacientes que, na admissão, apresentem artrite.

O tratamento da doença é baseado em diferentes antibioticoterapias. Karaman e colaboradores (2016) relatam a terapêutica de rifampicina associada a cotrimoxazol para crianças menores de 8 anos de idade, enquanto que, aos demais, prescreveu-se doxiciclina com rifampicina. Por fim, Hassouneh e colaboradores (2019) descrevem uma triterapia constituída por gentamicina, doxiciclina e rifampicina. Tais fármacos geraram boa resposta terapêutica e significativa regressão das manifestações clínicas. Porém, casos de recidiva foram descritos, variando de 3,5%, no trabalho de Al Hashan e colaboradores (2017), a 20%, no estudo de Hassouneh e colaboradores (2019), no público pediátrico em questão.

Com relação ao diagnóstico diferencial, esse deve ser realizado sempre que o paciente não responder ao tratamento padrão com antibioticoterapia. As doenças que apresentam sinais e sintomas típicos da brucelose incluem, sobretudo, as artrites e a espondilite anquilosante, visto que cursam com resposta potencialmente inflamatória (MEGGED *et al.*, 2016). Essa, por sua vez, é responsável pelo desenvolvimento de febre, dores articulares e alterações laboratoriais - como elevação da PCR (proteína C reativa). Com relação à PCR, vale ressaltar que, em um grupo de pacientes infectados pelo micro-organismo e que desenvolveram um quadro de comprometimento articular, a PCR mostrou-se discretamente elevada, quando comparada ao dos indivíduos que não evoluíram com agravamento osteoarticular (ÇIFTDOGAN & ASLAN, 2020).

4. CONCLUSÃO

A brucelose é um problema de saúde pública em diversos países e pode acometer tanto adultos quanto crianças. Ainda, manifesta-se através de sinais e sintomas inespecíficos, em que os mais comuns são febre, fadiga, fraqueza, mialgia e artralgia. Além disso, alterações de níveis de hemoglobina, plaquetas, leucócitos, proteína C reativa e enzimas hepáticas são encontradas nos exames laboratoriais. Devido a isso, muitas vezes, a doença é subdiagnosticada, fato esse que posterga o início do tratamento, podendo levar ao desenvolvimento de complicações mais graves, como as osteoarticulares e a neurobrucelose, a título de exemplo.

Por fim, conhecer as características clínicas e laboratoriais da doença aprimora seu diagnóstico, prevenção e tratamento. Dessa forma, será possível reduzir sua incidência e seus impactos aos sistemas de saúde.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHAALI, M. *et al*. Prevalence of asymptomatic brucellosis in children 7 to 12 years old. Interdiscip Perspect Infectious Diseases. v. 2015, n.1, p.187369 2015.

AL HASHAN, G.M. *et al.* Pattern of childhood brucellosis in Najran, south Saudi Arabia in 2013-2017. Electronic Physician, v. 9, n.2, p. 5902, 2017.

BAYHAN, G.I. *et al.* Pulmonary infections due to brucellosis in childhood. Tuberk Toraks, v. 68, n.1, p. 43, 2020.

BOZDEMIR, S.E. *et al.* Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. The Korean Journal of Internal Medicine, v. 32, n.1, p. 1075, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Programa nacional de controle e erradicação da brucelose e da tuberculose animal (PNCEBT): manual técnico. MAPA/SDA/DSA, 2006.

BUKHARI, Elham E. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium. Arábia Medical Journal, v. 39, n.3, p. 336, 2018.

ÇİFTDOĞAN, D.Y. & ASLAN, S. Osteoarticular involvement of brucellosis in pediatric patients: clinical and laboratory characteristics. The Turkish Journal of Pediatrics, v. 62, n.1, p. 199, 2020.

DOGANAY, G. & DOGANAY, Mehmet. Brucella as a potential agent of bioterrorism. Recent patents on anti-infective drug discovery, v. 8, n.2, p. 27, 2013.

FRANC, Ka.; KRECEK, R. C.; HÄSLER, B. N.; ARENAS-GAMBOA, AM. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action. BMC Public Health. v. 18, n.1, p. 125, 2018.

HASSOUNEH, L. *et al.* An outbreak of brucellosis: an adult and pediatric case series. Open Forum Infectious Diseases, v. 6, n.1, p. 384, 2019.

JIANG, W. *et al*. Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China. BMC Infectious Diseases. v. 19, n.1, p. 439. 2019.

KARAMAN, K. *et al.* Hematologic findings in children with brucellosis: experiences of 622 patients in Eastern Turkey. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, v. 38, n.2, p. 463, 2016.

MEGGED, O. *et al.* Brucellosis outbreak in children and adults in two areas in Israel. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 95, n.1, p. 31, 2016.

POURAKBARI, B. *et al.* Epidemiologic, clinical, and laboratory characteristics of childhood brucellosis: a study in an Iranian children's referral hospital. Wiener Medizinische Wochenschrift, v. 169, n.1, p. 232, 2019.

WANG, X. *et al.* Sixteen Chinese pediatric brucellosis patients onset of fever in non-epidemic areas and 8 developed with osteoarticular involvement. Clinical Rheumatology, v. 37, n.3, p. 145, 2018.

ZHENG, R. *et al*. A Systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. Biomed Research International. v. 2018, n.1, p.157, 2018.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 13

CUIDADOS E PREVENÇÃO FRENTE AOS NEONATOS NA PANDEMIA: REVISÃO DE LITERATURA

AUTORES

AMANDA BATISTA BARRETO[1]
GIOVANNA SHERLY DE SÁ GUEDES MARINS[2]
MYLENA MARIA FERRAZ PEREIRA[3]
MARCOS REIS GONÇALVES[4]

FILIAÇÃO

[1]Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Santa Maria, Cajazeiras – PB.
[2]Graduanda do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda, Olinda – PE.
[3]Graduanda do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió – AL.
[4]Professor dos cursos de Medicina do Centro Universitário Tiradentes – UNIT e do Centro Universitário CESMAC, Maceió – AL.

1. INTRODUÇÃO

A pandemia do COVID-19, causada pela transmissão da síndrome respiratória aguda grave perinatal e pós-natal - coronavírus-2 (SARS-CoV-2) - tem provocado acentuadas mudanças no manejo do cuidado neonatal, afetando práticas de contato neurossensorial já estabelecidas e de relevância significativa no desenvolvimento dos infantes. Dessa forma, o contexto atual impõe uma postura de isolamento e/ou diminuição da circulação de pessoas, reformulando estratégias sem, no entanto, desviar-se do cuidado humanizado e empático, visando à proteção do trinômio neonato-equipe neonatal-família, em especial à sobrevida do bebê.

Ademais, no âmbito da neonatologia, existem particularidades que acompanham os períodos pré-parto, parto e pós-parto, assim sendo, as medidas protetivas devem ser adequadas aos entraves de cada um destes cenários.

O objetivo deste estudo foi, portanto, verificar e apontar na literatura atual as descrições sobre as alterações realizadas em âmbitos neonatal e domiciliar, a fim de garantir a segurança dos recém-nascidos no período da pandemia do COVID-19.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no mês de outubro de 2020, por meio da seleção de artigos científicos publicados em periódicos indexados nas bases de dados do *Scientific Eletronic Library* (SciELO), *Nacional Library of Medicine* (PubMed) e portal regional da BVS (LILACS), utilizando os seguintes termos descritores "*newborn*", "covid-19", e "*child care*", conforme orientação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), o operador booleano *AND* foi usado para cruzamento entre os termos. Foram encontrados por meio da estratégia de busca 2 artigos no SciELO, 205 no PubMed e 7 no LILACS. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos referenciados no período de 1 ano (2020), publicados em língua portuguesa e inglesa e de livre acesso nas bases de dados. Os critérios de exclusão foram: monografias, revisões de literatura e textos incompletos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a leitura de títulos, foram selecionados 67 artigos e, em seguida, foi feita a leitura de todos os resumos, verificando-se que 15 enquadraram-se nos propósitos desta revisão. De acordo com as evidências científicas disponíveis, observou-se que é improvável a transmissão intraútero de COVID-19, tendo em vista que o líquido amniótico, muco vaginal, placenta, cordão umbilical, sangue do cordão umbilical e amostras de fezes de recém-nascidos deram resultados negativos para o vírus. Assim como, os *swabs* nasofaríngeos de neonatos imediatamente após o parto (AMATYA *et al*., 2020).

Dessa forma, a prevenção e os cuidados iniciam-se na sala de parto, em situação de mãe com diagnóstico confirmado, é preconizado o uso rigoroso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), a fim de reduzir a exposição para os profissionais de saúde e para o recém-nascido. Além disso, em caso de necessidade de hospitalização, gestantes devem ser direcionadas a salas de pressão negativa, preferencialmente, próxima a uma sala para reanimação neonatal (AMATYA *et al*., 2020).

As salas de pressão negativa incluem estratégias e precauções de controle da infecção, caracterizando-se pela adoção de antecâmara, de alarmes ao pessoal alerta à perda de pressão dentro da sala, de portas de fecho automático, de banheiro separado para o paciente e de sistema de ventilação que não permita que nenhum ar esgotado retorne na sala.

Por conseguinte, mesmo com o risco de ingestão ou aspiração de secreção cervical ou com contato com tecido perineal infectado sendo, naturalmente, maior no caso do parto vaginal, é recomendado que o parto vaginal seja realizado em casos leves e a cesariana seja reservada para mulheres com problemas respiratórios graves. Pois, além de preservar à gestante da invasão advinda da cesária, sabe-se que, diante dos casos estudados, não ocorreu cesariana de emergência em mulheres que tentaram parto vaginal (FERRAZZI *et al*., 2020).

No pós-parto, surgem novos desafios, os quais incluem a necessidade de separação da díade mãe-bebê. Nessa perspectiva, apesar de existirem discordâncias, os estudos científicos indicam que essa deve ser uma decisão conjunta e individualizada, entre mãe, família e equipe de saúde, destacando-se a necessidade de avaliar, além dos desejos e das possiblidades da mãe de permanecer com seu filho, a logística do hospital

e a situação epidemiológica atual da pandemia de COVID-19 no local em que estão situados (DAVANZO *et al*., 2020).

Assim sendo, são viabilizados dois cenários, no primeiro a mãe é a cuidadora do filho e deve ter criteriosas medidas de higiene, deve sempre usar máscara ao ter contato com o bebê, suspender as visitas e utilizar-se de barreiras físicas, com distanciamento, no segundo um cuidador não infectado é contactado.

Ademais, no pós-parto incita-se também entraves no processo de amamentação. Nesse viés, tendo em vista a não comprovação de transmissão por leite materno, a indicação é que essa prática seja mantida e que se adeque às medidas preventivas e ao cenário em que o neonatos se encontram. Nesse sentido, a higiene frequente das mãos, o uso de máscara cirúrgica em todos os momentos e a limpeza dos seios caracterizam-se como atitudes indispensáveis à segurança do bebê (SALVATORE *et al.*, 2020).

Entretanto, a mãe pode ter sido, por diversos motivos, afastada do seu filho. Nesses casos, o recomendado é que a ordenha seja feita e o leite materno não pausterizado seja ofertado pelo cuidador, haja vista os inúmeros benefícios que este alimento fornece. Nesse cenário, é preciso que as mães adotem medidas de higiene durante a extração, como o uso de máscara cirúrgica, a lavagem das mãos antes e depois do processo e a desinfecção da bomba tira leite. É ainda importante ressaltar que o leite humano doado pode ser uma opção, desde que também sejam utilizadas estratégias protetivas durante a extração (AMATYA *et al*., 2020).

Durante o período de transição entre a alta pós-parto e o acompanhamento em ambiente ambulatorial as precauções incluem a reestruturação do fluxo do consultório por tipo e local de visita, limitando as visitas pessoais durante exames de bebês saudáveis, instituindo procedimentos adequados para equipamentos de proteção individual e para limpeza do consultório e priorizando vacinações universais e de rotina (ROZYCKI & KOTECHA, 2020).

Além disso, no período pós-alta ressalta-se a importância do acompanhamento do recém-nascido. Isto porque, mesmo após a exclusão de infecção vertical ou de início precoce de COVID-19, é possível que ocorra infecção neonatal de início tardio (BUONSENSO *et al.*, 2020).

Nesse viés, é relevante a abordagem da telessaúde e da educação parental, uma vez que é improvável que a transmissão perinatal aconteça se medidas preventivas forem tomadas, se o processo de amamentação for feito de maneira segura, ou seja se os

pais forem devidamente acompanhados por um profissional de saúde e orientados sobre estratégias de proteção infantil (SALVATORE *et al*., 2020).

Pós-alta, a telessaúde obrigatória das famílias deve incluir acesso a telefones celulares, a *laptops*, à internet e à ciência de como baixar plataformas de videoconferência. As especificações sobre esse acompanhamento devem fazer parte do planejamento de alta (HARRIEL et at., 2020).

O trabalho contínuo deve avaliar se tais mudanças influenciam a confiança e a autoeficácia dos pais. Essas mudanças representam uma oportunidade para apresentar e estudar o impacto dos recursos de educação *online*. Quando a prática não for possível, meios alternativos para estabelecer contato regular entre as famílias e os pediatras são essenciais para um atendimento seguro (LEMMON *et at.,* 2020).

Os autores reforçam, ainda, a importância de produzir conhecimentos sobre as principais recomendações para a assistência à mulher durante o parto, o pós-parto e os cuidados com o recém-nascido. Esses estudos incluem listas de verificação para a mãe e o seu bebê desde o pré-natal até o período puerperal e abrangem as condições fisiológicas e sociais. Avaliar todos esses fatores é importante para aumentar a prontidão materna e reduzir as chances de readmissão, o que gera implicações médicas, emocionais e financeiras (HARRIEL *et al*., 2020).

Ademais, é imprescindível certificar-se em educar as famílias sobre os sinais de bem-estar e de possíveis comorbidades que podem acometer o recém-nascido, bem como assegurar às famílias que os provedores ambulatoriais estão disponíveis para apoiá-los. Os pais que precisam estar fisicamente distantes de seus recém-nascidos devem estar cientes das garantias de acesso ao apoio psicossocial.

Embora seja um momento emocionante e de descobertas para a nova família com a chegada do recém-nascido, reuniões familiares são desencorajadas para minimizar a exposição da mãe e do filho e mitigar qualquer transmissão comunitária rápida. As medidas preventivas para todos os moradores da casa e para visitantes incluem lavar as mãos com água e sabão por pelo menos 20 segundos ou usar um desinfetante para as mãos à base de pelo menos 60% de álcool, quando água e sabão não estiverem disponíveis. Além disso, deve-se confirmar que ninguém presente manifeste febre ou quaisquer sintomas de COVID-19 (HARRIEL *et al*., 2020).

3.1 Diagnóstico

Por excesso de cautela e de dados escassos sobre transmissão pós-parto e reconhecendo que que os bebês têm maior risco de doença grave do que qualquer outra faixa etária pediátrica, neonatos nascidos de mulheres diagnosticadas ou pendentes no momento do parto para COVID-19, devem ser considerados como pessoas sob investigação (PUIs) para infecção. Os recém-nascidos destas mães com COVID-19 devem ser testados aproximadamente às 24 horas de vida, com repetição às 48 horas de vida. Bebês que não foram testados devem ser tratados como se fossem positivos para o vírus durante o período de observação de 14 dias. O teste do bebê em ambiente ambulatorial deve ser considerado. O momento do teste subsequente é atualmente desconhecido (HARRIEL *et al*., 2020).

3.2 Estatísticas de outros países

Geralmente, as crianças são uma pequena minoria dos casos de COVID-19 diagnosticados. Na Coreia do Sul, uma pesquisa realizada em 16 de maio de 2020 revelou uma incidência de 3,4 casos num total de 100.000. Também não houve mortes relatadas em menores de 9 anos de idade. Isso é consistente com as observações de outros países. Nos Estados Unidos, em 2 de abril de 2020, apenas 398 (0,3%) dos 149.370 pacientes da COVID-19 tinham menos de 1 ano de idade (ROZYCKI & KOTECHA, 2020).

As recomendações atuais na maioria dos países, incluindo os EUA, são testar todos os bebês nascidos de mães que sejam positivas ou que tenham suspeita de ter COVID-19. Os Centros de Controle de Doenças dos EUA adotaram essa abordagem no final de maio de 2020, em razão do receio de que a doença possa ser mais grave em neonatos (ROZYCKI & KOTECHA, 2020).

Com o intuito de informar o modo de parto e o desfecho neonatal imediato em mulheres infectadas com COVID-19, foram realizados estudos em 42 mulheres nos doze hospitais no norte da Itália, na região da Lombardia, os quais relataram que das 42 mulheres, 30 prestaram o parto. O parto prematuro espontâneo ocorreu em cinco casos e a cesariana eletiva em seis casos. Além disso, das mulheres que fizeram cesariana, apenas 1 amamentou, enquanto das que realizaram parto vaginal, 10 amamentaram.

Tabela 1. Gravidez, parto e desfecho neonatal.

	Cesariana eletiva para condições relacionadas à síndrome respiratória COVID-19 (n=10)	Cesariana eletiva por razões obstétricas não relacionadas à síndrome respiratória COVID-19 (n=8)	Parto vaginal (n=24)
Gravidez e parto			
Diabetes gestacional (sim)	2 (20%)	-	4 (17%)
Semanas de gestação no parto			
>37	5 (50%)	7 (88%)	18 (78%)
>34-37	3 (30%)	-	4 (17%)
≤ 34	2 (20%)	1 (13%)	1 (4%)
Recém-nascido			
Peso ao nascer (gramas; média, intervalo)	2370 (840-4040)	3100 (2770-3430)	3226 (2450-3740)
Pontuação de Apgar (5 min)>7	8 (80%)	8 (100%)	24 (100%)
Admissão em NICU (Sim)	-	1 (13%)	2 (8%)
Positividade para SARS-CoV-2 (Sim)	0	1 (13%)	2 (8%)
Amamentação (Sim)	0	1 (12%)	10 (42%)

Fonte: Ferrazzi *et al*. (2020).

3.3 Diretrizes da amamentação durante a pandemia

Além dos benefícios já consagrados da amamentação, o leite materno pode fornecer fatores de proteção para o bebê após a infecção materna por COVID-19. Nenhum estudo ainda demonstrou a presença de SARS-CoV-2 no leite materno. As mães com diagnóstico confirmado ou suspeito podem retirar o leite materno, após higiene adequada da mama e das mãos, e esse leite pode ser fornecido ao bebê por cuidadores designados.

As bombas tira leite e os componentes devem ser cuidadosamente limpos entre as sessões de bombeamento e os acessórios da bomba devem ser lavados com água quente e sabão e, no caso de bomba tira leite compartilhada, lenços desinfetantes (HARRIEL *et al*., 2020).

Se a mãe deseja amamentar diretamente, ela deve cumprir rigorosas precauções preventivas que incluem máscaras e higienização, mesmo previamente estabelecido que

máscaras de algodão ou cirúrgicas não impedem completamente a disseminação do COVID-19.

3.4 Educação em COVID-19 para pais e cuidadores

Os novos pais devem estar cientes das preocupações comuns em recém-nascidos, como sinais de icterícia, padrões de alimentação e de sono. Além disso, é fundamental que conheçam e verifiquem os sintomas consistentes com infecção infantil por COVID-19. A febre em lactentes, mesmo havendo suspeita de COVID-19, deve ser tratada da mesma forma que a pré-pandemia, com avaliação e hospitalização adequadas, se indicado, dado o risco significativo existente de infecções bacterianas nessa faixa etária. O desconforto respiratório também requer cuidados emergenciais e deve ser considerado pelos cuidadores (HARRIEL *et al*., 2020).

3.5 Transporte neonatal em meio à COVID-19

Figura 1. Imagem do transporte neonatal em meio à pandemia do COVID-19.

Fonte: Bellini & Gente, 2020.

Foi sugerido pelo Grupo de Estudos de Transportes da Sociedade Italiana de Neonatologia recomendações para melhorar a segurança para o transporte de recém-nascidos infectados, suspeitos ou confirmados. É necessário serem adicionados no transporte equipamentos de desgaste altamente protetores, que devem ser armazenados dentro da ambulância, permitindo que a equipe seja protegida na estrada, antes de se aproximar do recém-nascido em risco. No final do transporte, a ambulância contendo

todos os dispositivos usados deve ser desinfetada antes de ficar disponível para o próximo transporte (BELLINI & GENTE, 2020).

4. CONCLUSÃO

Devido ao surgimento recente da COVID-19, ainda não existem evidências científicas suficientes para realizar recomendações precisas e protocoladas para o enfrentamento dessa doença. Contudo, evidencia-se a necessidade de mapear as práticas neonatais e domiciliares e torná-las difundidas e amplamente utilizadas de uma forma que provavelmente será mantida além da resposta pandêmica inicial.

Conclui-se, nesse viés, que as mínimas mudanças que devem ser adotadas diante da carência de comprovações científicas resumem-se a medidas básicas de utilização de EPI´s, além da diminuição do tempo de estadia das gestantes e dos neonatos nos hospitais e nas maternidades, diminuindo, assim, a janela de exposição ao vírus em locais de alto contágio. Dessarte, é inequívoca a importância do treinamento atualizado sobre medidas de Prevenção e Controle de Infecções (IPC) aos funcionários, oferecendo oportunidades adicionais de aferição da temperatura corporal e higienização de mãos dentro e ao redor da unidade para funcionários e pais.

Percebe-se, portanto, que a relevância do zelo para com os neonatos frente à pandemia ainda é pouco discutida, devido à especificidade e à contemporaneidade da questão eleita, carecendo de mais pesquisas que abordem esta temática. Como a prevalência de COVID-19 é menor em bebês, deve-se examinar os mecanismos subjacentes e o sistema imunológico do recém-nascido para que haja uma melhor compreensão de como o vírus pode ser controlado. Além disso, entende-se que qualquer vacina que possa vir a ser desenvolvida terá de ser testada em crianças, de modo que, sobremaneira, para proteger os neonatos, programas de imunização materna também podem ser necessários.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATYA, S. *et al.* Management of newborns exposed to mothers with confirmed or suspected COVID-19. Journal of perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association v. 40, n.1, p1-10, 2020.

BELLINI, C. & GENTE, M. Neonatal Transport and COVID-19 outbreak. Air Medical Journal, v. 39, n. 3, p. 154-155, 2020.

BUONSENSO, D. *et al*. Neonatal Late Onset Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. American Journal of Perinatology, v. 37, n. 8, p. 869, 2020.

DAVANZO, R. *et al*. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. Maternal & Child Nutrition, v. 16, n.1, p. e13010, 2020.

FERRAZZI, E. *et al*. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 127, n.1, p.2 2020.

HARRIEL, K.L. *et al.* Manejo de neonatos após a alta pós-parto e todas as crianças no ambiente ambulatorial durante a pandemia de doença coronavírus 2019 (COVID-19). Opinião Atual em Pediatria v. 32, n.1, p.14, 2020.

LEMMON, M.E. *et al*. Beyond the First Wave: Consequences of COVID-19 on High-Risk Infants and Families. American journal of perinatology, v. 37, n.1, p.18, 2020.

LIAO, S. *et al.* The maternity response to COVID-19: An example from one maternity unit in Taiwan. Midwifery v. 88, n.2, p.1-13, 2020.

ROZYCKI, H.J. & KOTECHA, S. Covid-19 in pregnant women and babies: What pediatricians need to know. Pediatric Respiratory Reviews v. 35, n.2, p.23-29, 2020.

SALVATORE, C.M. *et al*. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. The Lancet. Child & Adolescent Health v. 4, n.3, p.3, 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 14

SÍNDROME DE KLINEFELTER - ESTUDO DA FISIOPATOLOGIA E DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

AUTORES

CAROLINE NASCIMENTO SANTOS[1]
MIRELLA DE FREITAS DAUD[1]
GIULIA D'ALESSANDRO SANZOVO[1]
HELEN FIGUEIREDO FUMAGALLI[2,3]

FILIAÇÃO

[1]Graduanda em Medicina na Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, Ribeirão Preto, SP.
[2]Professora do Curso de Medicina na Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, Ribeirão Preto, SP.
[3]Mestre em Ciências.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Klinefelter (SK) é definida como a aneuploidia cromossômica sexual, tendo como cariótipo mais comum o 47, XXY. Estima-se que a prevalência da desordem seja de 1 em cada 700 homens e, mesmo sendo a desordem cromossômica mais comum em homens com hipogonadismo e apresentando características clínicas facilmente reconhecíveis, as taxas de diagnóstico na infância permanecem extremamente baixas, com apenas 10% dos casos identificados antes da puberdade e 25% ao longo dos anos seguintes. Uma explicação para isto seria o aparecimento dos sinais e sintomas clássicos da deficiência andrógena em um período tardio da adolescência que muitas vezes são subestimados. Além disso, os sintomas podem ser discretos nas formas mais leves de expressão dos defeitos genéticos; esses indivíduos usualmente são considerados normais e raramente são diagnosticados e tratados; portanto, não há descrição clara das formas mais leves da SK. O diagnóstico é clínico, observando sinais e sintomas, e confirmado pelo exame de cariótipo. O mecanismo genético causador do genótipo 47, XXY decorre de um erro de não disjunção durante a divisão meiótica para formação de gametas; o cromossomo X adicional tem origem materna em 50% dos casos, podendo ser na meiose I (maioria dos casos) ou meiose II; outra causa é o erro de disjunção mitótica pós-zigótica, levando a um mosaicismo.

A presença adicional de um cromossomo X no cariótipo do portador da Síndrome de Klinefelter leva à sinais e sintomas que incluem: falência testicular primária em decorrência da deficiência de andrógenos, alta estatura, ginecomastia, desproporção corporal (inclusive proporções corporais eunucóides) tipicamente decorrentes do hipogonadismo hipogonadotrófico. Ademais, portadores da SK podem apresentar dificuldades neurocognitivas como no aprendizado, linguagem, memória, atenção e até nas funções motoras, devido à falta de testosterona atuando precocemente sobre o desenvolvimento encefálico. A Síndrome é complexa e multisistêmica, envolvendo também aspectos psicológicos e comportamentais que afetam a qualidade de vida desses homens.

O objetivo deste estudo foi demonstrar a fisiopatologia desta Síndrome e as dificuldades do diagnóstico precoce, além de apresentar possíveis manifestações clínicas que possam ajudar na identificação da SK na infância e na puberdade.

2. MÉTODO

Este estudo foi realizado através de revisão bibliográfica de artigos publicados nos últimos 10 anos. Foi priorizado artigos com enfoque clínico e de diagnóstico da SK, bem como a epidemiologia relacionada.

3. ETIOLOGIA

Juntamente à Síndrome de Turner, a Síndrome de Klinefelter está inclusa no conjunto de Desordens do Desenvolvimento Sexual (DSDs, do inglês *Disorders of Sexual Development*), mesmo que os portadores de SK apresentem diferenciação completa da genitália masculina e a ambiguidade não seja comumente observada.

Existe uma heterogeneidade de formas clinicas e genéticas de apresentação da SK e comumente, a falência testicular primária, o hipogonadismo hipogonadotrópico combinado à alta estatura com desproporções corporais são os achados chave da síndrome.

A análise do cariótipo de pacientes com SK permite identificar alterações moleculares e diferentes padrões de apresentações cromossômicas. O padrão mais comum encontrado em 80-90% dos casos é o genótipo 47, XXY. Outros cariótipos encontrados são destacados abaixo:

- Mosaicismo: 46, XY/47,XXY;
- Cromossomos X ou Y adicionais: 48, XXXY ou 48, XXYY;
- Anormalidade estrutural no cromossomo X: 47, X,iXq,Y.

Ressalta-se que homens portadores de mosaico SK podem apresentar níveis mais elevados de andrógenos, com volume testicular normal e alterações hormonais menos expressivas quando comparado àqueles não-mosaicos.

Mutações genéticas em pacientes com cariótipo 47, XXY entre pacientes com genitália ambígua e SK já foram descritas e dentre elas, destacam-se a mutação no gene *AR*, na qual ocorre completa ou parcial insensibilidade aos andrógenos e a mutação no gene *SRD5A2*. A investigação dessas mutações são importantes para proporcionar o aconselhamento genético aos membros da família.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome de Klinefelter, pela presença de um cromossomo X a mais, "cursa com um processo degenerativo testicular presente durante toda a vida. No feto e no neonato, ocorre a diminuição do número de células germinativas e um aumento da proporção de túbulos seminíferos sem células germinativas, continuando com a redução da luz dos túbulos seminíferos, maior diminuição do número de espermatogônias na criança e aceleração de todo esse processo na puberdade, finalizando no adulto com extensa fibrose e hialinização dos túbulos seminíferos, ausência de espermatogônias, predomínio de células de Sertoli imaturas e hiperplasia das células de Leydig e do interstício" (TINCANI *et al.*, 2012); com isso, há redução da produção de testosterona. Pode cursar ou não com alterações nas gonadotropinas (LH e FSH) pelo *feedback* negativo que exercem com a testosterona. Essa diminuição dos níveis de androgênio vai levar a ginecomastia (presente em cerca de 80% dos portadores), hipogonadismo, infertilidade, redução da pilificação pubiana, atraso puberal, azoospermia.

Um estudo realizado pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) em 2012, com 105 casos (72 com cariótipo normal, 31 com cariótipo 47, XXY e 2 com cariótipo 46, XY/47, XXY) evidenciou o quão tarde os pacientes com SK são diagnosticados. Dos 105 casos incluídos no estudo, apenas 30 (28,6%) foram avaliados antes dos 20 anos de idade, sendo sete destes (23,3%) com diagnóstico de SK e apenas três (2,9%) avaliados abaixo dos 10 anos de idade, sendo dois destes com diagnóstico de SK; portanto, os dados deste estudo confirmam que raramente o diagnóstico da SK é feito antes dos 20 anos de idade, especialmente antes dos 10 anos de idade; dos 75 casos avaliados após os 20 anos de idade, o diagnóstico da SK ocorreu com maior frequência, na proporção 1:2, ou seja, a cada três casos, em um foi feito o diagnóstico da SK, como representado na figura 1. (TINCANI *et al.*, 2012). Esse estudo demonstrou ainda que a principal queixa no primeiro atendimento dos portadores acima dos 20 anos foi infertilidade; nos portadores acima de 10 anos (coincidindo com a puberdade), as principais queixas foram hipogonadismo e ginecomastia; nos portadores abaixo de 10 anos, as principais queixas foram déficits intelectuais e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Figura 1. Proporção de diagnósticos nos pacientes avaliados em estudo.

Na infância, os sinais e sintomas, em sua maioria, não estão relacionados com o aparelho reprodutor. Um achado muito comum é a estatura alta (geralmente os portadores tem estatura média mais alta que as demais crianças); outra característica é uma aceleração de crescimento entre 5 e 8 anos. Porém, as principais manifestações são déficits cognitivos, em sua maioria leves, relacionados a linguagem e funções frontais executivas, que se assemelham à achados encontrados em pessoas disléxicas (MESSINA *et al.,* 2012). Já na adolescência, aparecem os sinais relacionados à falta de andrógenos, porém, muitas vezes esses sinais são desconsiderados. Assim, é na idade adulta que é realizado a maioria dos diagnósticos por queixas iniciais de infertilidade ou redução da libido.

Não há um tratamento específico para a Síndrome de Klinefelter, há apenas algumas alternativas que visam a melhora dos sintomas através da reposição de andrógenos em adolescentes e adultos. Foi descrito melhora na integração viso-motora e na função psicossocial em crianças e adolescentes (entre 4-12 anos) com SK que utilizaram Oxandrolona (Ox) via oral por 24 meses, mas não houve melhora na função cognitiva e motora dos portadores (ROSS *et al.,* 2017).

5. CONCLUSÃO

Apesar da Síndrome de Klinefelter ser muito prevalente, apenas um quarto dos portadores são diagnosticados e, destes, somente 10% dos diagnósticos são realizados na infância. Essa situação prejudica a qualidade de vida dos indivíduos, pois muitos começam a receber o tratamento adequado tardiamente. Assim, pode-se inferir que é necessária uma observação mais profunda e delicada por parte de pediatras, médicos de família, ou qualquer médico que faça o primeiro atendimento em crianças com déficits cognitivos característicos da SK, investigação mais cuidadosa se houver hipospádia, comprimento peniano ligeiramente menor e volume testicular menor que a média nesses indivíduos. Na adolescência, também é necessário atentar-se a presença de ginecomastia, redução da distribuição dos pelos pubianos, volume testicular reduzido. Na vigência destes sinais e sintomas, pode-se solicitar um exame de cariótipo e aconselhamento genético a família para facilitar o diagnóstico precoce dessa síndrome e melhorar a qualidade de vida dos portadores.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALKCAN, N.P.S. *et al.* Klinefelter Syndrome in childhood: variability in clinical and molecular findings. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, v. 10, n.1, p. 100, 2018.

BARDSLEY, M.Z & FALKNER, B. *et al*. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter Syndrome. Acta Pediatrica, v. 100, n.1, p. 866, 2011.

BOADA, R. *et al*. The cognitive phenotype in Klinefelter Syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. Developmental Disability Research Reviews, v. 15, n.5, p. 284, 2009.

MAIA, F.R *et al*. Diagnóstico tardio da Síndrome de Klinefelter – relato de caso. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 46, n.2, p. 306, 2002.

MESSINA, M.F. *et al*. A characteristic cognitive and behavioral pattern as a clue to suspect Klinefelter Syndrome in prepubertal age. Journal of the American Board of Family Medicine, v. 25, n.1, p. 745, 2012.

ROSS, J.L. *et al.* Androgen treatment effects on motor function, cognition, and behavior in boys with Klinefelter Syndrome. The Journal of Pediatrics, v. 185, n.3, p. 193, 2017.

SAMANGO-SPROUSE, C.A & COUNST, D.R & TRAN, S.L & LASUTSCHINKOW, *et al*. Update on the clinical perspectives and care of the child with 47, XXY (Klinefelter Syndrome). The Application of Clinical Genetics, v. 12, n.1, p. 191, 2019.

TINCANI, B.J & MASCAGNI, B.R & PINTO, R.D. *et al.* Klinefelter syndrome: an unusual diagnosis in pediatric patients. Jornal de Pediatria, v. 88, n.1, p. 323, 2012.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 15

SEPSE NEONATAL

AUTORES

RAFAEL MACEDO DE ALMEIDA[1]
MARCELA BERTOLDO HARADA[1]
PAULA VIEIRA PENHA[1]
LUIZA DE CASTRO CANÇADO BRAGA[1]
GABRIELA DE ARAÚJO CANDOLATO[1]
LUÍSA RIBEIRO DIAS GODOY[1]
CLARA CABRAL DE MAGALHÃES[1]
JÚLIA PEREIRA LOPES[1]
CARINE CARVALHO VAZ DE LIMA[2]
EUGÊNIO FERNANDES DE MAGALHÃES[3]

FILIAÇÃO

[1]Discente de Medicina na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.
[2]Pneumologista pediátrica pela UNICAMP. Pós-graduada em Medicina Intensiva Pediátrica e Neonatal. Docente na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.
[3]Pneumologista pediátrico e Mestre em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Docente na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.

1. INTRODUÇÃO

A sepse neonatal é uma das principais causas de mortalidade infantil no período neonatal, ou seja, até 27 dias após o nascimento. Seus sinais clínicos são inespecíficos e facilmente confundidos com alterações fisiológicas (BENINCASA, 2019). A ativação da resposta inflamatória sistêmica frente à infecção é a base fisiopatológica da doença, caracterizada por uma síndrome de difícil diagnóstico (CARVALHO & TROTTA, 2003).

Classifica-se em precoce, se iniciada nas primeiras 72 horas após o nascimento, ou tardia, se início após o período citado. No primeiro caso, a ocorrência está associada a bactérias do trato gênito urinário materno adquiridas antes ou durante o parto, em sua maioria, germes Gram positivos, sendo destaque o *Streptococcus agalactiae* (BENINCASA, 2019). A sepse neonatal tardia, por sua vez, apresenta elevada frequência em recém nascidos de baixo peso que necessitam de hospitalização prolongada, e assim, se relaciona a germes encontrados no ambiente hospitalar, como *Staphylococcus* coagulase negativa (PROCIANOY *et al.*, 2020).

Em relação a epidemiologia, sabe-se que a prevalência é maior em países em desenvolvimento, atingindo cerca de 0,02% da população recém-nascida. A incidência aumenta em RN de baixo peso, sendo responsável por 30-40% de óbitos neonatais, o que reflete as condições de assistência à saúde no período (ALVES *et al.*, 2018).

O diagnóstico precoce, apesar de ser um desafio, diante de uma clínica inespecífica, faz-se necessário. Conhecer os parâmetros e os fatores que requerem atenção é fundamental na busca de possíveis indícios do quadro e apenas dessa forma é possível um manejo rápido e eficaz (MEIRELES *et al.*, 2011).

Atenção especial deve ser destinada ao uso indiscriminado de antibióticos, ação que pode resultar em toxicidade e que contribui, em grande parte, para o aumento da resistência antimicrobiana (WARREN *et al.*, 2017; HIRSCH *et al.*, 2017).

Portanto, informações recentes e confiáveis são de suma importância para a adoção de uma conduta correta. O benefício ao paciente só é alcançado com coerência, destreza e conhecimentos fundamentados em estudos científicos, tornando-se essencial a ampliação do acesso à capacidade de intervenção, que é o objetivo deste capítulo.

2. ETIOLOGIA

Classificaremos sepse neonatal precoce como aquela que se inicia nas primeiras 72 horas de vida e sepse neonatal tardia como aquela que tem início após 72 horas de vida. No entanto, a sepse neonatal causada por *Streptococcus agalactiae* constitui uma exceção, uma vez que apesar de possuir etiologia perinatal, pode ter início na primeira semana de vida (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

Diversos agentes podem causar sepse neonatal, sendo os principais: estreptococos do grupo B e *Escherichia coli*, que são, respectivamente, os patógenos mais frequentes em recém-nascidos de termo e o patógeno mais significante em recém-nascidos pré-termo. *Staphylococcus aureus* é a terceira principal causa de bacteremia, sendo precedido pelos dois agentes etiológicos citados previamente (STOLL *et al*., 2011).

Além disso, a etiologia da sepse neonatal (precoce e tardia) também pode ter origem fúngica, viral e bacteriana, por demais organismos gram positivos e gram negativos além dos já nomeados (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

Existe uma distinção pronunciada entre os agentes etiológicos da sepse neonatal precoce e tardia, de modo que o organismo causador do quadro séptico é um importante fator preditivo do prognóstico (RUGOLO *et al*., 2014).

Sepse neonatal precoce

A sepse neonatal precoce é adquirida antes ou durante o parto, de modo que os microrganismos encontrados geralmente estão presentes no trato genito-urinário materno (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

Aproximadamente 3/5 dos agentes etiológicos da sepse neonatal precoce são microrganismos gram positivos, sendo *Streptococcus agalactiae* o principal identificado.

Quanto aos microganismos gram-negativos, eles constituem cerca de 2/5 dos agentes etiológicos da sepse neonatal precoce, sendo *Escherichia coli* o principal (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020; STOLL *et al*., 2011).

Sepse neonatal tardia

A sepse neonatal tardia ocorre com mais frequência em recém-nascidos que permanecem internados por longos períodos, o que inclui tanto recém-nascidos de muito baixo peso, quanto recém-nascidos pré-termo tardios ou de termo. Os agentes encontrados são normalmente adquiridos no ambiente hospitalar.

Ela também pode ocorrer fora do ambiente hospitalar, porém em menor frequência. Nestes casos, os microganismos geralmente identificados são de origem comunitária, como *Staphylococcus aureus* e *E. coli* (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

Segundo a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, a maioria dos casos de sepse neonatal tardia é causada por microrganismos gram-positivos (cerca de 4/5). Destes, os organismos mais encontrados foram estafilococos coagulase negativos, seguido de *Staphylococcus aureus* (RUGOLO *et al*., 2014; PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

Microrganismos gram-negativos foram responsáveis por 15% dos casos, sendo *E. coli* o mais frequente (RUGOLO *et al*., 2014; PROCIANOY & SILVEIRA, 2020). Fungos foram identificados em 9,5% dos casos, sendo estes os responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade (RUGOLO *et al*., 2014). Quanto à sepse neonatal de etiologia viral, é importante destacar o papel do vírus sincicial respiratório e do rinovírus, identificados com certa frequência (PICHLER; ASSADIAN & BERGER, 2018).

Como visto, a sepse neonatal tardia também pode ocorrer fora do ambiente hospitalar, em recém-nascidos de termo normais pós-alta. Nesse caso, vale ressaltar a predominância de *E. coli* como agente etiológico principal, tendo como fonte inicial de contágio a infecção urinária. Desse modo, torna-se crucial a pesquisa por infecção urinária na sepse neonatal tardia (GREENHOW; HUNG & HERZ, 2012; PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

3. FATORES DE RISCO

Em relação aos fatores de risco para a sepse neonatal, a de início precoce está relacionada a determinantes pré-natais e do periparto (SILVEIRA & PROCIANOY, 2012). Dessa forma, esses fatores podem estar associados à mãe ou ao recém-nascido.

No que se refere aos aspectos maternos, podemos incluir:

- Temperatura intraparto maior que 38ºC;
- Bolsa rota há mais de 18 horas;
- Trabalho de parto em gestação menor que 37 semanas;
- Infecção do trato urinário sem tratamento ou em tratamento a menos de 72 horas;
- Colonização por estreptococos do grupo B, principalmente o *Streptococcus agalactiae*;
- Presença de corioamnionite, que se caracteriza por febre materna maior que 37,8ºC na ausência de outro foco infeccioso, com dois ou mais dos seguintes parâmetros: taquicardia materna (> 100bpm); taquicardia fetal (> 160bpm); útero sensível (hipertônico ou doloroso); líquido amniótico de odor fétido; e leucocitose (>15000 leucócitos).

Quanto os fatores de risco neonatais relacionados à sepse precoce, evidenciamos:

- Prematuridade;
- Baixo peso ao nascer;
- Sexo masculino;
- Óbito fetal ou natimorto sem causa aparente em gestação anterior;
- Primeiro gemelar;
- APGAR 5º minuto < 7;
- Desconforto respiratório iniciado há mais de 4 horas após o nascimento;
- Necessidade de ventilação mecânica em recém-nascido a termo (PROTOCOLO CLÍNICO, 2019).

Já a sepse neonatal tardia está relacionada a fatores pós-natais e aos múltiplos procedimentos que os recém-nascidos estão sujeitos na UTI (SILVEIRA & PROCIANOY, 2012). Assim, os principais fatores de risco para a sepse neonatal tardia são:

- Prematuridade, já que os recém-nascidos pré-termos apresentam menor produção de citocinas pró-inflamatórias, menor ativação das células NK, diminuição da

imunidade mediada por células, diminuição da passagem placentária de imunoglobulinas e menores níveis de complemento sérico;

- Quebra de barreiras naturais: lesões e lacerações de pele e mucosa propiciam invasão bacteriana;
- Uso prolongado de antibioticoterapia empírica: o uso da medicação por mais de cinco dias para tratar a sepse neonatal precoce aumenta a incidência de sepse tardia, especialmente em unidades com excesso de prescrição de cefalosporinas de terceira geração;
- Uso de bloqueadores H2: a acidez gástrica serve de barreira para proliferação e invasão bacteriana, o uso desses medicamentos diminui o mecanismo de defesa e aumenta o risco de invasão por bactérias (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020);
- Baixo peso ao nascer;
- Déficit nutricional;
- Tempo de hospitalização;
- Malformação do sistema nervoso central;
- Anomalia do trato urinário;
- Não recebimento de dieta enteral;
- Procedimentos como: cateteres centrais, punções venosas, ventilação mecânica, drenos e sondas;
- Transmissão horizontal por meio das mãos dos cuidadores (PROTOCOLO CLÍNICO, 2019).

4. ASPECTOS CLÍNICOS

Muitos recém-nascidos apenas com a suspeita do desenvolvimento de sepse neonatal, seja precoce ou tardia, recebem o tratamento via antibiótico na tentativa de conter tal enfermidade. Isso ocorre devido à dificuldade de diagnóstico, já que a apresentação clínica da sepse neonatal é variada e inespecífica, o que faz com que muitas vezes seja confundida com alterações fisiológicas (BENINCASA, 2019).

A sepse neonatal precoce apresenta, normalmente, sintomas já nas primeiras 24 horas de vida do recém nato, podendo, inclusive, haver alterações no trabalho de parto, como taquicardia fetal (>160bpm) e ocorrência de mecônio em líquido amniótico. A ausência de um diagnóstico rápido é a principal causa de dificuldade em relação à

tomada de conduta, tendo em vista que, após um certo período, a clínica passa a ser bastante inespecífica com achados como apneia, taquicardia ou bradicardia, letargia, hipotonia, convulsões, vômitos, distensão abdominal, intolerância alimentar, hepatomegalia, icterícia e instabilidade térmica (SOUZA, 2015). Quando comparada à sepse neonatal tardia, nota-se que esta evidencia sinais clínicos após 72 horas, com maior prevalência em RN de baixo peso que necessitaram de internação em UTI em períodos prolongados (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

Alterações respiratórias são as principais manifestações clínicas da sepse neonatal – atinge cerca de 85% dos recém nascidos diagnosticados (STOLL *et al.*, 2011). A apneia é o achado mais frequente e, em casos graves, há evolução do quadro com presença de hipertensão pulmonar persistente e insuficiência ventilatória. Cianose, bradipneia, taquipneia e batimento de asa natal sinalizam a dificuldade ventilatória do paciente, sendo achados importantes, apesar de não serem característicos (PUOPOLO, 2017).

Já no exame físico do aparelho cardiovascular, são notórias a taquicardia, a hipotensão e os sinais de má perfusão. Apesar de surgirem mais tardiamente, podem ser indicativos de gravidade, sendo a coagulação intravascular disseminada (CIVD) a maior complicação decorrente de tais alterações (PUOPOLO, 2017).

Em se tratando de uma síndrome causada por agentes infecciosos, a instabilidade térmica é outro sinal relevante, já que os neonatos podem apresentar hipertermia e hipotermia, que são caracterizadas por possuírem uma temperatura maior que 37,5ºC e menor que 36,5ºC, respectivamente. Assim, a elevação da temperatura corporal de forma persistente é um indício de infecção (EDWARDS, 2017).

Desse modo, nota-se que esta patologia exige uma minuciosa pesquisa sobre o paciente, tanto do estado atual quanto dos antecedentes médicos, e o seu acompanhamento constante para que se possa aumentar a qualidade de análise e, com isso, ter-se a ampliação da capacidade de intervenção, levando às tomadas de decisões que beneficiarão ao paciente.

5. AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Tradicionalmente, a sepse neonatal confirmada em laboratório é diagnosticada pelo isolamento do agente causador de um local estéril do corpo (sangue, LCR, urina e

pleural, articulação e fluidos peritoneais) (SHANE *et al.*, 2017). Contudo, existem algumas diferenças entre a sepse neonatal precoce e tardia.

Sepse neonatal precoce

Os exames que devem ser colhidos na sepse neonatal precoce são hemocultura e líquor. A urocultura não deve ser feita já que infecções de foco urinário não são comuns nesses casos.

Outros exames que devem ser solicitados são hemograma e PCR, que apresentam um bom valor preditivo negativo. Em relação ao hemograma, costumam ser valorizados a relação neutrófilos imaturos por número total de neutrófilos >0,2, leucopenia (abaixo de 5.000) ou leucocitose (> 25.000) (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020). Já em relação a proteína C reativa, níveis séricos abaixo de 10 mg/L auxiliam em afastar o diagnóstico de sepse neonatal em um recém-nascido com hemocultura negativa (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020). Além desses, outros exames menos solicitados, mas que avaliam o processo inflamatório são procalcitonina, haptoglobina, fibrinogênio, interleucina 6 e 8 e fator de necrose tumoral alfa.

O exame da placenta com atenção pode sugerir inflamação intrauterina crônica e aguda. Embora as culturas da placenta possam revelar bactérias potencialmente patogênicas, tal achado provavelmente representa a exposição fetal em vez da infecção verdadeira, e não deve ser a razão para terapia antibiótica prolongada da criança (SHANE *et al.*, 2017).

Sepse neonatal tardia

Nos casos de sepse neonatal tardia, os exames que são importantes para a elucidação do caso e devem ser sempre pedidos são a hemocultura, líquor e urocultura. Assim como na sepse precoce, também devem ser pedidos hemograma e PCR que apresentam bom valor preditivo negativo.

A urocultura deve ser feita de forma estéril com punção suprapúbica ou sondagem estéril. A hemocultura deve ser colhida em dois sítios, numa quantidade de 1 mL e a distinção entre ser contaminante ou não é a positividade das hemoculturas coletadas em dois sítios (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

6. TRATAMENTO

Antibioticoterapia

Uma vez estabelecido o diagnóstico de acordo com os critérios apresentados, faz-se necessário iniciar a antibioticoterapia empírica, logo após a coleta de culturas (GIUGLIANI *et al.*, 2011). A seleção de antibióticos empiricamente deve ser baseada no momento do início (sepse precoce ou tardia), na origem (sepse hospitalar ou domiciliar), local da infecção e germe mais provável, e ainda de acordo com o espectro de germes da UTI e sensibilidade habitual (SILVEIRA & PROCIANOY, 2012). O tempo de tratamento deve ser baseado na cultura positiva de bactérias, localização, evolução clínica e repetição do exame microbiológico (GIUGLIANI *et al.*, 2011).

A recomendação para antibioticoterapia empírica na sepse neonatal precoce é o esquema ampicilina associado a gentamicina (GIUGLIANI *et al.*, 2011; BURNS *et al.*, 2017; SILVEIRA & PROCIANOY, 2012; PROCIANOY & SILVEIRA, 2020). A gentamicina tem ação sinérgica com a ampicilina contra o *Streptococcus agalactiae* e é, em geral, adequada para bacilos Gram-negativos entéricos; e a Listeria geralmente é suscetível a esses antimicrobianos (GIUGLIANI *et al.*, 2011). A cefalosporinas de 3ª geração tem a desvantagem do maior risco de resistência bacteriana e infecção por fungos (BURNS *et al.*, 2017).

Na suspeita de sepse tardia a cobertura de antibiótico deve ser dirigida aos organismos implicados, incluindo *S. aureus*, *S. epidermidis*, e espécies de Pseudomonas (BURNS *et al.*, 2017). Embora o germe mais frequente na sepse neonatal tardia seja o estafilococo coagulase negativo meticilino resistente, não significa que o sistema empírico inicial deva incluir a vancomicina; o uso indiscriminado e exagerado de vancomicina é um fator importante no aparecimento de flora multirresistente e no aumento da ocorrência de infecção fúngica invasiva (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020). Há esquemas de gerenciamento de uso de antibióticos em UTI neonatal que preveem o uso inicial da oxacilina no esquema empírico inicial para sepse neonatal tardia e a eventual troca para vancomicina somente quando não há melhoria do quadro clínico do paciente após 48 horas do uso de oxacilina (PROCIANOY & SILVEIRA, 2020).

A antibioticoterapia específica deve ser direcionada ao germe causador, quando identificado (GIUGLIANI *et al.*, 2011; SILVEIRA & PROCIANOY, 2012), e conforme sua sensibilidade aos antimicrobianos (GIUGLIANI *et al.*, 2011). Na sepse hospitalar é mais frequente a identificação do agente causador do que na sepse precoce; e a duração do tratamento depende da resposta inicial ao antimicrobiano (SILVEIRA & PROCIANOY, 2012).

Tratamento de suporte

Todo recém-nascido com quadro de sepse deve receber tratamento em UTI, e as medidas de suporte são tão importantes quanto a antibioticoterapia. O controle hemodinâmico é fundamental para a sobrevivência do RN com quadro séptico (GIUGLIANI *et al.*, 2011).

Complicações que podem rapidamente evoluir a óbito quando não detectadas rapidamente são uma constante, assim sendo, o monitoramento dos sinais vitais é fundamental (BURNS *et al.*, 2017). As frequências cardíaca e respiratória, enchimento capilar, saturação de hemoglobina, diurese e temperatura devem ser constantemente avaliados; pressão arterial deve ser avaliada a intervalos regulares; também devem ser avaliados glicemia e glicosúria, equilíbrio eletrolítico e equilíbrio acidobásico. Tais medidas permitem correto seguimento e pronto diagnóstico para intervenção em momento oportuno (BURNS *et al.*, 2017).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, J.B. *et al* . Sepse neonatal: mortalidade em município do sul do Brasil, 2000 A 2013. Revista Paulista Pediatria, v. 36, n. 2, p. 132-140, 2018.

BENINCASA, B.C. Avaliação de risco multivariada e de sinais clínicos na sepse neonatal precoce em recém-nascidos a termo e prematuros tardios e seu impacto econômico. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2019.

BURNS, D.A.R. *et al*. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria, n.4, 2017.

CARVALHO, P. & TROTTA, E. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. Jornal de Pediatria, v. 79, Sup1.2, p.S195:204, 2003.

DE CÁSSIA SILVEIRA, R. & PROCIANOY, R.S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. Boletim Científico de Pediatria, v. 1, n. 1, 2012.

DE SOUZA RUGOLO, L. M. S. *et al*. Late-Onset Sepsis in very Low Birth Weight Infants: A Brazilian Neonatal Research Network Study. Journal of Tropical Pediatrics, v. 60, n. 6, p. 415–421, 2014.

EDWARDS, Morven S. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. UpToDate, p.29, 2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-interm-and-late-preterm-infants. Acesso em: 30 out. 2020.

GIUGLIANI, E.R.J. *et al.* Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

GREENHOW, T.L.; HUNG, Y.Y.; HERZ, A.M. Changing Epidemiology of Bacteremia in Infants Aged 1 Week to 3 Months. Pediatrics, v. 129, n. 3, p. e590–e596, 2012.

HIRSCH, A.G. *et al.* Early life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. Clinical and Experimental Allergy Journal, v. 47, n. 2, p. 236-244, Feb. 2017.

MEIRELES, L.A. *et al*. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 45, p. 33-42, 2011.

PICHLER, K.; ASSADIAN, O.; BERGER, A. Viral Respiratory Infections in the Neonatal Intensive Care Unit — A Review. Frontiers in Microbiology, v. 9, n.1, 2018.

PROCIANOY, R.S. & SILVEIRA, R. Os desafios no manejo da sepse neonatal. Jornal de Pediatria, v.96 supl.1, 2020.

PROTOCOLO CLÍNICO. "Condutas Médicas na Sepse Neonatal Precoce e Tardia" – Divisão Médica (DM), n.1, p. 23, 2019.

PUOPOLO, K.M. Bacterial and fungal infections. In: EICHENWALD, Eric C. *et al*. (Ed.). Cloherty and Stark's manual of neonatal care. Philadelphia: Wolters Kluwer, v.8, n.1, p. 684-719, 2017.

SHANE, A.L.; SÁNCHEZ, P.J.; STOLL, B.J. Neonatal sepsis. The Lancet, v.390, n.10104, p.1770–1780, 2017.

SOUZA, F.F.T. Sepse neonatal: diagnóstico e tratamento. Faculdade São Lucas, 2015.

STOLL, B.J. *et al*. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics, v. 127, n. 5, p. 817-826, 2011.

WARREN, S.; GARCIA, M.; HANKINS, C. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. Journal of Perinatology, v. 37, n. 4, p. 394-397, 2017.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 16

USO DA DIETA CETOGÊNICA NA REMISSÃO OU CONTROLE DE CRISES EPILÉPTICAS REFRATÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA

AUTORES

VINÍCIUS FONSECA BERNARDES[1]
MATEUS GOMES POLO[1]
LUCAS HENRIQUE DE CARVALHO MACHADO[1]
MARIANA MAGNO BARBOSA[1]
JULIA DE OLIVEIRA CHAGAS[1]
CARINE CARVAHO VAZ DE LIMA[2]
EUGÊNIO FERNANDES DE MAGALHÃES[3]

FILIAÇÃO

[1]Discente de Medicina, Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre. MG.
[2]Pneumologista pediátrica pela UNICAMP, pós graduada em Medicina Intensiva Pediátrica e Neonatal. Docente na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre. MG.
[3]Pneumologista pediátrico e mestre em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Docente de Medicina, Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre. MG.

1. INTRODUÇÃO

A crise epiléptica é uma manifestação clínica resultante de descargas neuronais excessivas, paroxísticas e síncronas de um grupo de neurônios corticais. Quando há manifestação motora de uma crise epiléptica, especificamente, por contrações anormais e excessivas há uma crise convulsiva. Ademais, quando há o prolongamento da crise, passa a ser denominado Estado de Mal Epiléptico (EME), podendo ser do tipo não convulsivo e do tipo refratário, sendo este não responsivo aos tratamentos convencionais e com maior risco de mortalidade (BROPHY *et al.*, 2012).

Dessa forma, quanto mais prolongado for o episódio, maior a dificuldade de reversão e chances de prejuízo neuronal, além de complicações sistêmicas. Diante do EME do tipo refratário, buscam-se tratamentos alternativos que atuem na remissão ou ao menos no melhor controle e manutenção das crises epiléticas persistentes, sendo um deles, a dieta cetogênica (TRINKA *et al.*, 2015).

A dieta cetogênica (DC) tem como base uma ingestão hiperlipídica, hipoglicídica, hipocalórica e moderadamente proteica, tendo sido um recurso muito utilizado antes do desenvolvimento das drogas epiléticas. Nessa condição alimentar, o corpo reage produzindo um estado de cetose e acidose metabólica crônicos. O uso de corpos cetônicos como fonte de energia neuronal altera o metabolismo cerebral e parece trazer maior estabilidade ao sistema nervoso central. O tratamento mostra-se mais eficiente em crianças menores e até mesmo adolescentes, não possuindo uma resposta considerável em adultos (BARZEGAR *et al.*, 2019).

O objetivo do presente estudo é elucidar o reconhecimento da crise epiléptica, seu diagnóstico e tratamento, com enfoque em paciente pediátricos, além de elucidar a viabilidade da dieta cetogênica no tratamento e remissão das crises epilépticas.

2. MÉTODO

Esta revisão de literatura foi realizada com o intuito de analisar os resultados e discussões dos artigos a fim de determinar: 1) Métodos diagnósticos e de monitoramento para crises epilépticas; 2) Mecanismos de ação da dieta cetogênica; 3) Viabilidade da adoção da dieta cetogênica para o controle de crises epilépticas em pacientes pediátricos.

Realizou-se um artigo de revisão manuseando as bases de dados vinculadas à área da saúde. Inicialmente, as palavras-chave foram associadas aos Descritores em Ciência da Saúde (DECS) e ao *Medical Subject Headings (*MeSH*)*. Na busca da literatura, utilizou-se as bases de dados em saúde para pesquisa: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que reúne 12 bases de dados da área da saúde. Também, a plataforma *PubMed*, portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, sendo um motor de busca de livre acesso à base de dados que inclui referências da *Medline* e outros jornais ligados a área biomédica. Ademais, usou-se a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), biblioteca eletrônica que disponibiliza diversas coleções de periódicos científicos e livros em diversas áreas do conhecimento, incluindo a área da saúde. Além destes meios, foram utilizados os dados provenientes do Tratado de Pediatria, disponibilizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2017); como, também, a ferramenta disponibilizada pelo Google, o Google Acadêmico, que reúne uma variedade de fontes e disciplinas, incluindo a da área da saúde, localizando artigos, teses, dissertações, livros e outras publicações.

Para classificar o nível de evidência dos estudos e auxiliar na seleção dos mesmos, foram utilizadas as categorias da *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ-2016), que abrangem seis níveis: Nível I - evidências resultantes da metanálise de múltiplos ensaios clínicos controlados e randomizados; Nível II - evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; Nível III - evidências de estudos quase-experimentais; Nível IV - evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou de abordagem qualitativa; Nível V - evidências de relatos de caso ou experiência; Nível VI - evidências baseadas em opiniões de especialistas.

Foram selecionados os artigos publicados nos anos de 2000 a 2020, em Inglês, Espanhol e Português. Foram selecionados os seguintes descritores em português: dieta cetogênica; pediatria e crise epiléptica. Com esses descritores, fez-se o uso da seguinte estratégia de pesquisa: ((*ketogenic diet*) *AND* (*pediatric*)); ((*Seizure*) *AND* (*pediatric*); ((*ketogenic diet*) *AND* (*Seizure*)).

Inicialmente, três revisores independentes exibiram os títulos e resumos de avaliações identificadas para decidir sobre inclusão ou exclusão. Em caso de dúvida após a leitura do título e do resumo, o texto completo de cada revisão sistemática foi lido para decidir sobre sua inclusão/exclusão. As divergências foram resolvidas com a ajuda de um quarto revisor. Se necessário, os autores das revisões incluídas foram

contatados para fornecer dados perdidos e/ou esclarecer informações que não estavam claras. Os autores realizaram método para otimizar as análises da literatura, que ocorreu da seguinte maneira: 1) Organização de uma tabela com título, nível de evidência e área do estudo; 2) Identificação do nível de evidência e área do estudo; 3) Seleção dos artigos seguindo os critérios de inclusão; 4) Ordenação da tabela por nível de evidência.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentação dos resultados

Foram identificados e selecionados artigos de revisões sistemáticas e estudos clínicos relevantes. A busca inicial resultou em 30 artigos, não havendo caso de duplicidade. Ao analisar os artigos selecionados foi feita a leitura discriminativa de cada um, resultando em 15 para apresentação dos resultados. 15 artigos foram excluídos, por não conterem resultados relevantes para a revisão ou não trabalharem com pacientes pediátricos.

Treze artigos fazem menção à efetividade da dieta cetogênica, ressaltando-a como alternativa segura para o controle da EME (ALVAREZ *et al.*, 2006; APPAVU *et al.*, 2016; AUVIN, 2016; BARZEGAR *et al.*, 2019; KANG *et al.*, 2000; KWITEROVICH *et al.*, 2003; LUAT *et al.*, 2016; MARTIN *et al.*, 2016; MUZYKEWICZ *et al.*, 2009; SAMPAIO, 2016; TIBUSSEK *et al.*, 2016; VACCAREZZA *et al.*, 2012; VINING *et al.*, 2007).

Seis artigos relatam pelo menos 50% de redução no número de crises epilépticas durante o período da dieta (AUVIN, 2016; BARZEGAR *et al.*, 2019; KANG *et al.*, 2000; KWITEROVICH *et al.*, 2003; LUAT *et al.*, 2016; MUZYKEWICZ *et al.*, 2009). Ademais, Alvarez *et al.* (2006) apresentou resultados de 75 a 77% de redução e Appavu *et al.* (2016) de 90%. Tibbussek *et al.* (2016) faz menção ao aumento da quantidade de pacientes (de 18 a 65%) que ficaram livres do quadro convulsivo após o uso da dieta cetogênica.

Todos os estudos alertam sobre os efeitos adversos do uso da dieta cetogênica como alternativa para o controle da enfermidade estudada. Os autores ressaltam a importância do tratamento individual e com multifatoriedade de profissionais para

maximizar a qualidade de vida dos pacientes, enquanto reduz os danos provocados por possíveis reações adversas às restrições alimentares.

Para pessoas com epilepsia intratável do ponto de vista clínico ou pessoas que não são passivas de intervenção cirúrgica, a dieta cetogênica permanece uma alternativa válida; no entanto, mais pesquisas são necessárias. Identificou-se uma falta de evidências para apoiar o uso clínico da dieta cetogênica em adultos com epilepsia, portanto, pesquisas subsequentes mostram-se necessárias. Embora estudos de curta duração (por exemplo, seis meses) forneçam evidências para a eficácia das intervenções dietéticas, pode ser útil para avaliar a tolerabilidade e os efeitos adversos de tais intervenções em estudos de longo prazo que seguem os participantes por mais de 12 meses ou, de preferência, vários anos (MARTIN *et al.*, 2016).

Diagnóstico e monitorização das crises epilépticas

O estado convulsivo é uma das emergências neurológicas mais comuns na infância e está associado a morbidade e mortalidade significativas. Albends *et al.* (2014) o definiu como "uma crise contínua que dura mais de cinco minutos ou duas crises entre as quais não há recuperação completa da consciência". Esta última definição foi aceita pelos clínicos e adotada como um guia no tratamento de emergências. A incidência de crises epilépticas em crianças vem de instituições de cuidados terciários e varia de 10 a 38/100.000 crianças por ano (MARGANTI *et al.*, 2013). A crise epiléptica não é uma doença, mas sim uma condição com uma grande variedade de etiologias que mudam de acordo com a idade do paciente. Estudos concordam que a apresentação clínica mais comum são as crises tônico-clônicas generalizadas (CAPOVILLA *et al.*, 2013). Na abordagem do paciente pediátrico com uma crise convulsiva, o eletroencefalograma (EEG) fornece informações valiosas para estabelecer a origem focal ou generalizada da crise, o que é muito relevante no processo diagnóstico e na abordagem de tratamento específico. A neuroimagem é essencial quando a etiologia da crise é desconhecida, pois em alguns pacientes é possível orientar o diagnóstico etiológico, e seus achados podem modificar a intervenção terapêutica no período agudo (PÉREZ-POVEDA *et al.*, 2011).

Para o diagnóstico e tratamento, o médico deverá considerar o histórico completo e os eventos que levaram a convulsão. Além disso, é de grande valor observar as características das convulsões durante a crise após seu término.

Exames de sangue para verificar se há desequilíbrio eletrolítico, punções lombares para afastar a suspeita de infecção e triagem toxicológica de teste de drogas, veneno ou toxinas podem ser solicitados. Outros exames de grande valia no diagnóstico são o eletroencefalograma (EEG), tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio, análise do líquor e vídeo eletroencefalograma (RECASEN-LINARES *et al.*, 2018). De acordo com a *International League Against Epilepsy* (ILAE), as indicações para monitoramento prolongado por meio do EEG são: 1) Diagnóstico diferencial entre crises epilépticas e não epilépticas; 2) Detecção, caracterização e quantificação dos eventos críticos para o diagnóstico do tipo de crise e epilepsia. 3) Documentação do padrão circadiano de crise. 4) Estudo do sono nas chamadas epilepsias cognitivas. 5) Avaliação pré-cirúrgica de candidatos à cirurgia de epilepsia. Monitoramento em unidades de terapia intensiva para o estado de mal epiléptico (NORDLI, 2006).

Mecanismo de Ação da Dieta Cetogênica

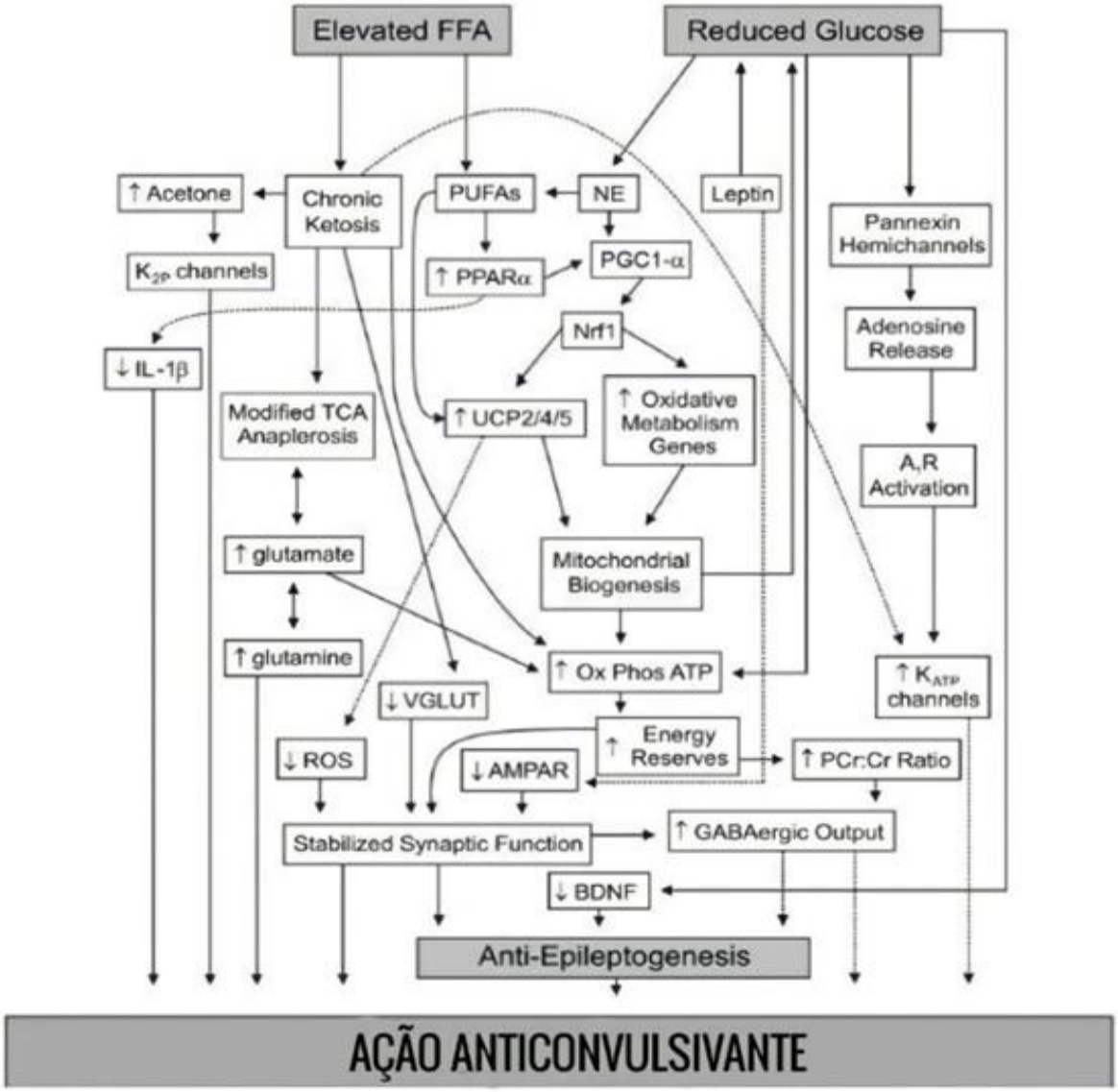
Durante o tratamento com dieta cetogênica, a energia corporal é majoritariamente produzida por meio da oxidação de ácidos graxos na mitocôndria, resultando na produção de grandes quantidades de acetil-CoA. Os triglicerídeos de cadeia média, por serem metabolizados mais rapidamente, produzem mais corpos cetônicos por quilocaloria de energia do que os triglicerídeos de cadeia longa, exigindo menor ingestão de gordura para produzir cetose (SAMPAIO, 2016). O acúmulo de acetil-CoA leva à síntese de dois corpos cetônicos, principalmente no fígado, acetoacetato e β-hidroxibutirato, que então entram na circulação sanguínea (Figura 1).

Corpos cetônicos são então usados como uma fonte alternativa de energia no cérebro em vez de glicose. Depois de entrar no cérebro, os corpos cetônicos são transformados em acetil-CoA e, em seguida, entram no ciclo do ácido tricarboxílico nas mitocôndrias do cérebro, levando à produção de trifosfato de adenosina (ATP) (BARZEGAR *et al.*, 2019). Várias hipóteses sobre os corpos cetônicos são consideradas como mediadores-chave envolvidos no efeito anticonvulsivante da dieta cetogênica.

Foi demonstrado que a produção de ATP no cérebro é significativamente aumentada durante a dieta cetogênica. A terapia de dieta cetogênica de longo prazo aumenta a expressão de genes do metabolismo energético, melhora a biogênese e densidade mitocondrial e aumenta as reservas de energia na forma de fosfocreatina. Isso

melhora a função dos neurônios e aumenta suas chances de sobrevivendo em condições estressantes. Ademais, acredita-se que o tecido cerebral sob a presença de corpos cetônicos torna-se mais resistente ao estresse metabólico, enquanto ATP pode induzir canais de potássio sensíveis à abertura do ATP, o que leva à hiperpolarização da membrana neuronal, aumentando o limiar convulsivo (MELØ *et al.*, 2006).

Figura 1. Mapa metabólico demonstrando a ação anticonvulsivante da dieta cetogênica no cérebro.



Fonte: Szabluk (2020).

Efeitos adversos da dieta cetogênica

É importante ter em mente, todavia, que a dieta cetogênica também traz consequências, oriundas da oxidação de ácidos graxos, e da elevada concentração de acetil-CoA. Dentre os efeitos adversos mais frequentes, tem-se a hipoglicemia, desidratação, cetose excessiva e desequilíbrio eletrolítico (LUAT *et al.*, 2016).

A hipoglicemia tende a aumentar na fase de iniciação e indução da dieta cetogênica. Relata-se que 28% dos pacientes, no início da dieta, têm glicemia inferior a 40 mg/dL, aumentando a chance de hipoglicemia quanto mais jovem for o paciente. Deve-se ter atenção em bebês e crianças pequenas, as quais têm estoques menores de glicogênio e são mais suscetíveis à hipoglicemia (ARMENO, 2018). A elevada quantidade de gorduras ingeridas prolonga o tempo para ocorrer o esvaziamento gástrico, podendo levar a náuseas, vômito e constipação (a qual ocorre devido à baixa quantidade de fibras). Recomenda-se o uso de laxantes osmóticos, do tipo polietileno glicol, bem como, se possível, o uso de fórmulas cetogênicas com a adição de triglicérides de cadeia média e fibras, para contornar tal situação, sempre com atenção aos possíveis efeitos colaterais das fórmulas cetogênicas (KANG *et al.*, 2000).

As cardiomiopatias, bem como o prolongamento do intervalo QT, são vistos em crianças com a dieta cetogênica. Há uma linha de argumentação que afirma que a dieta rica em gorduras, a longo prazo, pode ter efeitos negativos sobre a circulação sanguínea e função endotelial. Assim, pacientes com histórico familiar de dislipidemias e problemas vasculares relacionados a dietas com alto teor de gorduras devem ser avaliados com cautela, ponderando os riscos de prosseguir com a dieta cetogênica (KWITEROVICH *et al.*, 2003).

Outro sintoma bastante frequente, a acidose metabólica, inclui como principais sintomas: vômitos, taquicardia, letargia, irritabilidade e hiperventilação. Trata-se a acidose com hidratação e uso oral de agentes alcalinos, bem como considerando a diminuição da razão cetogênica. O manejo da acidose leva tempo, sendo recomendado não resolver rapidamente, uma vez que o corpo também tem mecanismos compensatórios fisiológicos (ARMENO, 2018).

Também, a acidose metabólica pode também influenciar no metabolismo do cálcio, uma vez que influencia na reabsorção tubular renal, e aumenta a excreção. É importante ter em mente que algumas drogas antiepilépticas também influenciam no

metabolismo do cálcio de modo geral, o que, em ambos os fatos, aumenta o risco de osteoporose (GISSEL, 2007; BERTOLI, 2002), sendo que a administração de citrato de potássio ajuda na redução desta ocorrência (LUAT *et al.*, 2016). Ademais, os ácidos graxos são transportados para dentro das mitocôndrias para sua oxidação no fígado por meio de um aminoácido solúvel em água, sintetizada pelo corpo, chamado carnitina. Tendo em vista que 90% das calorias obtidas na dieta cetogênica são por gorduras e ácidos graxos, há grande dependência deste aminoácido. Todavia, várias drogas antiepilépticas têm sido associadas à diminuição dos níveis de carnitina, como por exemplo, o ácido valproico, o que implica uma maior atenção em pacientes que realizam o uso de ambas terapêuticas (FUKUDA, 2015).

Outro efeito adverso, os estudos mostram que o uso dessa terapêutica em crianças de forma prolongada afeta no desenvolvimento da mesma, ou seja, está relacionada com problemas no crescimento. A restrição energética e proteica, bem como a acidose metabólica crônica (acima citada), são postos como fatores predisponentes. Diversos estudos também relacionaram a queda no fator de crescimento da insulina tipo-1 (IGF-1) com a dieta cetogênica, a qual se relaciona aos problemas no crescimento, uma vez que afeta o aumento da massa magra, a formação óssea e consequentemente a taxa de crescimento, a qual deve ser monitorada continuamente (VINING *et al.*, 2007).

Por fim, as alterações metabólicas ocasionadas pela DC aumentam, também, a predisposição à nefrolitíase. A quantidade elevada de ácido úrico, bem como todos os metabólitos liberados do metabolismo dos corpos cetônicos podem ocasionar tais efeitos adversos (KLIEB, 2000).

Tendo em vista que a dieta cetogênica se baseia em ser hiperlipídica, hipoglicídica, hipocalórica e moderadamente proteica, é evidente que haverá falta de alguns nutrientes. Grupos de diversos alimentos com boas quantidades de vitaminas e micronutrientes (cálcio, fósforo e magnésio, entre outros) são restritos, o que pode implicar em problemas. Deve-se, portanto, fazer uma suplementação adequada, sempre monitorando todos os micronutrientes e vitaminas, para garantir a concentração apropriada no sangue (ARMENO, 2016).

4. CONCLUSÃO

Assim, diante da notoriedade das crises epilépticas refratárias, vê-se na dieta cetogênica, uma opção válida não apenas quando ocorre a falha do tratamento medicamentoso ou há impossibilidade do tratamento cirúrgico, mas também durante todo o curso do tratamento, pois há redução do número de crises. Porém, deve ser feito um acompanhamento multiprofissional cuidadoso e individual devido à gravidade do quadro e dos efeitos adversos que podem ser causados pela dieta cetogênica.

É necessário ressaltar que mais pesquisas de longa duração (12 meses ou por mais anos) deverão ser realizadas a fim de ter-se mais evidências sobre a efetividade da dieta cetogênica, bem como seus efeitos adversos, melhorando assim, a aceitação da mesma como tratamento viável das crises epilépticas refratárias. Além disso, os novos estudos podem avaliar os tipos específicos de crises que respondem melhor às dietas e realizar abordagem de outras dietas principalmente as que não sejam tão restritivas como a dieta cetogênica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ, V. *et al*. Alternativas terapéuticas en la epilepsia refractaria del niño. Revista Cubana de Pediatría, v. 78, n.1, p. 0-0, 2006.

APPAVU, B. *et al*. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. Seizure, v. 41, n.1, p. 62-65, 2016.

ARMENO, M. *et al*. Actualización sobre los efectos adversos durante la terapia con dieta cetogénica en la epilepsia refractaria pediátrica. Revista de Neurología, v. 1, n.1, p. 193-200, 2016.

AUVIN, S. Non-pharmacological medical treatment in pediatric epilepsies. Revue neurologique, v. 172, n.1, p. 182-185, 2016.

BARZEGAR, M. *et al*. Ketogenic diet: Overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Nutrition Neuroscience, v.1,n.1, p.1-10, 2019.

BERTOLI. S. *et al* Nutritional status and bone mineral mass in children treated with ketogenic diet. Recenti progressi in medicina, v. 93, n. 12, p. 671-675, 2012.

BROPHY, G.M. *et al*. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocritical care, v. 17, n.1, p. 3-23, 2012.

CAPOVILLA, G. *et al*. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: Recommendations of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia, v. 54, n.1, p. 23-34, 2013.

FUKUDA, M. *et al*. Carnitine deficiency: risk factors and incidence in children with epilepsy. Brain & Development., v. 37, n.2, p. 790-796, 2015.

GISSEL, T.P. *et al*. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. Expert opinion on drug safety, v. 6, n. 3, p. 267-278, 2007.

KANG, H.C. *et al*. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. Epilepsia, v. 45, n.2, p. 1116-1123, 2000.

KLIEB, S, *et al*. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. Journal of Urology. v. 164, n.4, p. 464-466, 2000.

KWITEROVICH, P.O. *et al*. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins,

and apolipoproteins in children. JAMA, v.290, n.1, p. 912–920, 2003.

LUAT, A.F. *et al*. The ketogenic diet: A practical guide for pediatricians. Pediatric Annals, v.1, n.2, p. 45, 2016.

MARGANTI, R. *et al*. Status epilepticus in childhood. Journal of Paediatrics and Child Health, v. 49, n.3, p. 432-437, 2013.

MARTIN, K. *et al*. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews, v.1, n.2, 2016.

MELØ, T. M. *et al*. Neuronal-glial interactions in rats fed a ketogenic diet. Neurochemistry International, v. 48, n.1, 498–507, 2006.

MUZYKEWICZ, D. A. *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. Epilepsia, v. 50, n. 5, p. 1118-1126, 2009.

NORDOLI, D. R. Usefulness of Video-EEG Monitoring Epilepsia, v. 1, n.1, p. 26-30, 2011.

PÉREZ-POVEDA, J. C. *et al*. Special concerns in children with status epilepticus. Acta Neurológica Colombiana, v. 1, n.4, p. 48-62, 2011.

RAMOS, A.M.F. Eficácia da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia refratária em crianças e em adolescentes. Revista Neurociências, v. 9, n.2, p. 127-131, 2001.

RECASEN-LINARES, A. *et al*. Utilidad del Video EEG en un hospital pediátrico de nivel terciario durante el año 2015. Revista Ecuatoriana de Neurología, v.27, n.3, p. 56-61, 2018.

SAMPAIO, L.P.D.B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v.10, n.1, p. 842–848, 2016.

SBP. Nelson. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. Manole, v.4, n.1, 2017.

SZABLUK, J. Dieta Cetogênica para doenças neurológicas e mentais [Guia Keto Terapêutica com Chris Palmer MD]. Revolução Keto, 2020. Disponível em: https://revolucaoketo.com/guia-chris-palmer/#Chris_Palmer_Dieta_Cetogenica_Terapeutica. Acesso em: 11 nov. 2020.

TIBUSSEK, D. *et al*. Treatment of infantile spasms: report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. Neuropediatrics, v. 47, n. 2, p. 139-150, 2016.

TRINKA, E. *et al*. A definition and classification of status epilepticus–Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, v. 56, n.1, p. 1515-1523, 2015.

VACCAREZZA, M. *et al*. Estado de mal epiléptico superrefractario: tratamiento con dieta cetogénica en pediatría. Revista de Neurologia, v. 55, n.1, p. 20-24, 2012.

VINING, E.P.G. *et al*. Growth of children on the ketogenic diet. Developmental Medicine & Child Neurology, v. 44, n.1, p. 796-802, 2007.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS

Editora Pasteur

CAPÍTULO 17

HIPOGLICEMIA NEONATAL

AUTORES

ISABELA BRAGA DA SILVA[1]
ISABELLA STEPHANIE SIMÕES[1]
JULIA RIBEIRO SACHI[1]
LETÍCIA CAROLINA MALAQUIAS PEREIRA[2]
MARIA LUÍZA COBRA VILELA[1]
MARINA RODRIGUES PESCI[1]
REBECA RIBEIRO DE GUSMÃO[1]
CARINE CARVALHO VAZ DE LIMA[3]
EUGÊNIO FERNANDES DE MAGALHÃES[4]

FILIAÇÃO

[1]Graduandas em Medicina na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.
[2]Graduada em Medicina na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.
[3]Pneumologista pediátrica pela UNICAMP. Pós-graduada em Medicina Intensiva Pediátrica e Neonatal. Docente na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.
[4]Pneumologista pediátrico e Mestre em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Docente na Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.

1. INTRODUÇÃO

Na vida intrauterina, o feto recebe glicose por difusão facilitada pela placenta, sendo que neste estágio sua menor glicemia aceitável é de 54 mg/dL. Com o nascimento e clampeamento do cordão, o Recém-Nascido (RN) tem seu aporte de glicose cessado e passa a ter que contar com outras vias para a manutenção glicêmica, por isso há uma diminuição fisiológica na taxa de glicemia deles. Nas primeiras 2 horas de vida fora do útero, o RN pode atingir níveis glicêmicos de até 30 mg/dL, esse nível sobe para 45 mg/dL das 4 às 6 horas de vida e até as 12 horas se mantém. A partir dos 3 dias de vida, níveis menores que 60 mg/dL merecem cuidado (NABUCO *et al, 2019)*

A palavra hipoglicemia se refere a uma situação de baixa quantidade de glicose circulante no sangue. A definição de hipoglicemia neonatal ainda é discutida atualmente e não tem valores exatos, divergindo em cada serviço. Porém para a maioria dos autores, o valor de 46 mg/dL é um indício para maior atenção e acompanhamento para prevenir lesões cerebrais (DUMIANI *et al*, 1997).

Nessa faixa etária, o RN tem maior risco de ter uma hipoglicemia que um adulto, por conta de sua massa cerebral que é proporcionalmente maior em relação ao seu corpo, necessitando, portanto, de um maior aporte de glicose para manutenção do funcionamento do cerebral (DUMIANI *et al*, 1997).

O quadro de hipoglicemia é frequente, sendo visto em 15% dos RNs nascidos Pequenos para a Idade Gestacional (PIG) e em 8,1% dos RNs Grandes para a Idade Gestacional (GIG) (NABUCO *et al.*, 2019*).*

O objetivo deste estudo foi detalhar a clínica, etiologia, diagnóstico e tratamento da hipoglicemia neonatal afim de melhorar o entendimento sobre o assunto e de tornar o manejo de pacientes acometidos por esse quadro mais eficiente.

2. CLÍNICA

O quadro clínico da hipoglicemia se apresenta de diferentes formas em diferentes idades e por diversas etiologias. Em crianças maiores notamos sinais e sintomas semelhantes aos presentes na hipoglicemia do adulto, sendo resultantes de um aumento da liberação de adrenalina, são eles: sudorese excessiva, vertigem, taquicardia, ansiedade, astenia, náusea e vômito (DUMIANI *et al*, 1997).

Há ainda a possibilidade de sintomas que reflitam a baixa de glicose a nível de SNC como cefaleia, desorientação, sonolência, alterações de personalidade, incapacidade de concentração, convulsões e síncopes (DUMIANI *et al*, 1997).

No entanto, nos neonatos os sinais da hipoglicemia são mais inespecíficos e podem ser notados por meio de:

- Sintomas respiratórios: apneia ou taquipneia, cianose, irregularidade respiratória;
- Sintomas cardiovasculares: taquicardia e instabilidade vasomotora;
- Sintomas gerais: inapetência ou sucção débil, hipotermia, palidez, choro anormal, sonolência, letargia, hipotonia, apatia, irritabilidade, mioclonias e até mesmo convulsões e coma (NABUCO *et al*, 2019).

É importante ressaltar que a hipoglicemia pode levar, em alguns casos, a dano cerebral irreversível mesmo após a reversão do quadro agudo (DUMIANI *et al*, 1997).

Juntamente à hipoglicemia, as características clínicas da criança podem oferecer indícios importantes para o diagnóstico etiológico: as condições associadas à falta de substrato, como prematuridade, desnutrição intrauterina e o quadro materno como diabetes gestacional devem ser avaliadas clinicamente (DUMIANI *et al.*, 1997).

3. ETIOLOGIA

Durante a vida intrauterina o feto recebe continuamente nutrientes provenientes do organismo materno. Já na vida pós-natal, o recém-nascido passa por um relativo período de jejum, com aporte glicêmico intermitente, de tal forma que suas reservas de glicogênio suportam 4 horas de oferta de glicose, o que demanda mamadas frequentes. Quando ocorre algum desequilíbrio nos mecanismos reguladores da homeostase da glicose a hipoglicemia pode surgir. Na maioria dos casos, ela não se vincula a um problema clínico, mas a um processo fisiológico e de adaptação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Comparativamente ao adulto, o RN apresenta maior risco de hipoglicemia, principalmente por necessitar de uma maior quantidade de glicose para nutrir a maior massa cerebral quando comparada a sua superfície corporal total, ainda que os

mecanismos metabólicos adaptativos ao jejum ocorram mais rapidamente nos últimos do que nos primeiros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

A fonte preferencial de energia para o cérebro é a glicose. No entanto, em situações de carência desse nutriente, corpos cetônicos são formados e atravessam a barreira hematoencefálica, atuando como substrato energético para a massa cerebral. A gliconeogênese, a partir de aminoácidos armazenados no músculo, de glicerol, de piruvato e de lactato, atua contra a hipoglicemia nas primeiras horas de vida do RN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014; NABUCO *et al*., 2019).

São causas de hipoglicemia em RN: aumento do consumo de glicose, como ocorre no hiperinsulinismo fetal, e diminuição de reservas, tendo como exemplos os RN PIG ou prematuros. Classicamente, os grupos de risco para a hipoglicemia neonatal são: prematuros, RN PIG, RN GIG, filho de mãe diabética, pré-termo tardio, gemelar discordante (peso 10% inferior ao gêmeo maior), RN com restrição de crescimento intrauterino, RN com baixo peso ao nascer (PN <2500 gramas), RN macrossômicos, policitêmicos ou com doença hemolítica, RN submetido a estresse perinatal com acidose grave ou síndrome hipóxico-isquêmica e RN internado na Unidade de terapia intensiva neonatal. A amamentação deve ser precoce em todos os grupos de risco: < 1 hora de vida. RN a termo e amamentado exclusivamente ao seio materno apresenta menor taxa glicêmica e maior concentração de corpos cetônicos quando comparado àquele alimentado com fórmula. E isso indica que o primeiro tolera mais baixas concentrações plasmáticas de glicose sem desenvolver qualquer manifestação clínica ou comprometimento neurológico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014; NABUCO *et al*., 2019; RODRIGUES *et al.*, 2017). De acordo com Juliana Silveira Bordignon e colaboradores, há uma falta de estudos que abordem o surgimento da hipoglicemia em RN saudáveis e sem fatores de risco, justificando a necessidade de pesquisas que indiquem as prováveis causas da ocorrência de hipoglicemia na ausência de fatores de risco, contribuindo para a identificação do distúrbio metabólico e as formas de tratamento adequadas (BORDIGNON, 2018).

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipoglicemia neonatal deve ser realizado precocemente para evitar possíveis danos cerebrais irreversíveis. Devido ao risco dessas complicações

torna-se importante rastrear os grupos de risco, principalmente pelo fato da hipoglicemia estar presente em recém-nascidos assintomáticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A fonte preferencial de energia para o cérebro é a glicose. No entanto, em situações de carência desse nutriente, corpos cetônicos são formados e atravessam a barreira hematoencefálica, atuando como substrato energético para a massa cerebral. A gliconeogênese, a partir de aminoácidos armazenados no músculo, de glicerol, de piruvato e de lactato, atua contra a hipoglicemia nas primeiras horas de vida do RN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

As situações de risco para hipoglicemia em que se recomenda a monitorização são: recém-nascidos GIGs ou PIGs; gemelar discordante; filhos de mãe diabéticas; baixo peso ao nascimento (< 2500 g); portadores de eritroblastose fetal; RN submetidos a estresse perinatal; portadores de hiperinsulinismo congênito idiopático; suspeita de infecção; uso materno de tocolíticos; RN prematuro; suspeita ou diagnóstico de erros inatos do metabolismo ou doenças endócrinas; síndrome de Beckwith-Wiedermann; hipotermia e desconforto respiratório (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014; NABUCO *et al, 2019*; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Neonatos com hiperinsulinismo devem ser rastreados com 1 h, 2h, 3h, 6h e 12 horas de vida e a seguir de 6 em 6 horas. Os demais grupos de risco devem ter a glicemia dosada com 1h, 3h, 6h, 12h de vida e em seguida de 6 em 6 horas. Ambos devem dosar a glicemia de 8 em 8 horas no segundo dia de vida. Os prematuros e pequenos para a idade gestacional devem ser monitorados até 72 horas de vida (NABUCO *et al, 2019)*

As manifestações clínicas de hipoglicemia no lactente são inespecíficas podendo ser encontradas em diversas patologias. Dessa forma, torna-se importante suspeitar e investigar hipoglicemia quando houver mudança no padrão clínico do lactente (LIBERATORE JUNIOR *et al.*, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O método diagnóstico mais utilizado atualmente é o glicosímetro portátil. É considerável lembrar que a dosagem da glicose no sangue total apresenta um valor 15% menor que a glicemia plasmática e após a coleta do sangue a análise da glicemia deve ser imediatamente realizada, pois a cada hora que o sangue não é processado a glicemia tem seu valor reduzido em 18 mg/dL podendo gerar um diagnóstico equivocado de hipoglicemia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; NABUCO *et al, 2019)*

Ainda não existe um consenso sobre os valores que definem hipoglicemia no neonato e quais valores são clinicamente significativos e necessitam de intervenção terapêutica. Isso se deve ao fato de que a resposta aos níveis de glicemia são individuais e ainda não existem dados suficientes sobre o nível de glicemia capaz de gerar complicações, principalmente sequelas neurológicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

A 4ª edição do tratado de pediatria determina hipoglicemia no período neonatal, independentemente da idade gestacional, como sendo uma glicemia inferior a 55 mg/dL. Em contradição a esse valor a diretriz da sociedade brasileira de pediatria sobre hipoglicemia neonatal publicada em dezembro de 2014 sugere que um neonato com glicemia plasmática inferior a 47 mg/dL deva ser investigado e submetido a uma possível intervenção terapêutica (JUNIOR *et al*., 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Durante a crise de hipoglicemia é importante realizar alguns exames laboratoriais, os quais são chamados por alguns autores de "amostra crítica". Os exames que compõem essa amostra são: glicose plasmática; gasometria arterial ou venosa; eletrólitos (sódio, potássio, cloro); cetonemia; lactato; amônia; ácido úrico; transaminases; insulina; cortisol; GH; ACTH; perfil de acilcarnitinas; cromatografia de aminoácidos; cromatografia de ácidos orgânicos; cetonúria; substâncias redutoras e ácidos orgânicos na urina. Para o diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinêmica a dosagem de glucagon é considerada importante (NABUCO *et al.*, 2019*;* LIBERATORE JR & CARLOS, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

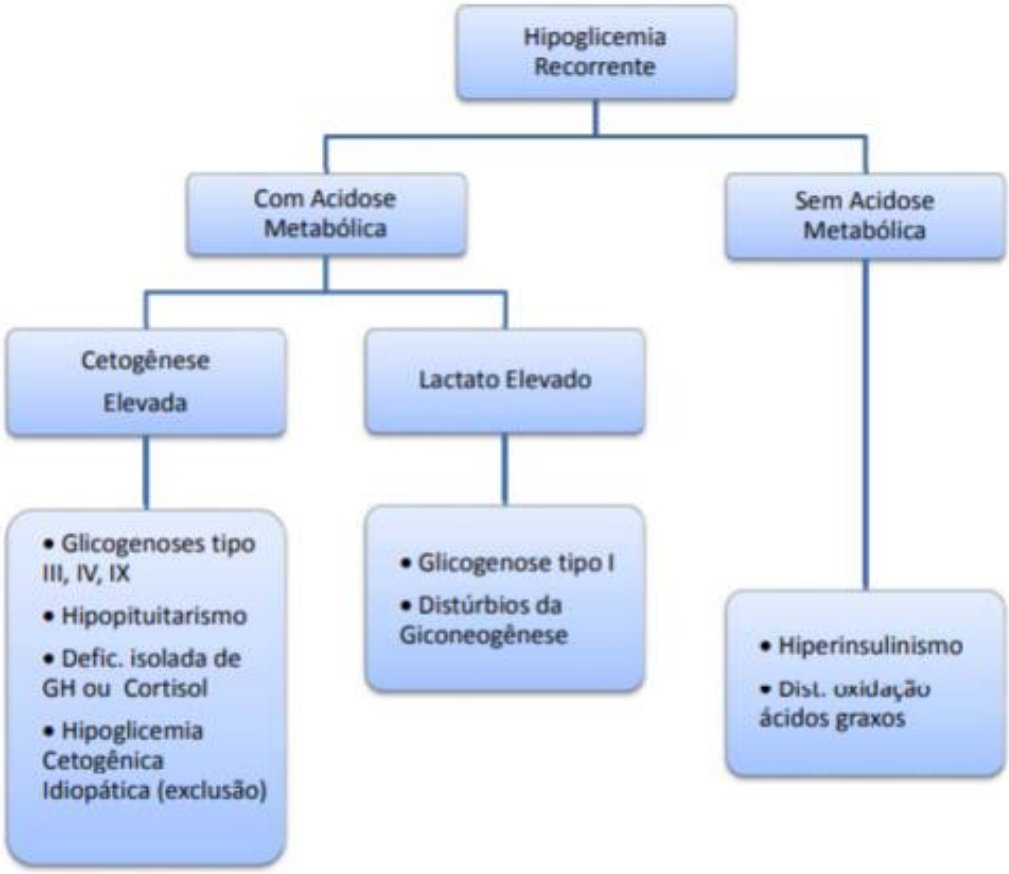
É essencial considerar os possíveis diagnósticos diferenciais da hipoglicemia neonatal, afinal seus sintomas podem estar presentes em outras patologias. As principais doenças que a literatura sugere são a hipoglicemia da prematuridade; a hipoglicemia do PIG; o hiperinsulinismo transitório; o hiperinsulinismo congênito persistente; o hipopituitarismo; os distúrbios de oxidação dos ácidos graxos; os distúrbios do metabolismo dos aminoácidos; a galactosemia; a intolerância hereditária à frutose e por fim as glicogenoses (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014; NABUCO *et al.*, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A coleta de uma anamnese completa, avaliando os fatores de risco para hipoglicemia, além de fatores familiares torna-se de grande auxilio para realização do diagnóstico. Dados coletados durante exame físico podem direcionar a suspeita

diagnóstica. A macrossomia fetal sugere um hiperinsulinismo; um déficit de crescimento leva a pensar em uma deficiência de GH; hipopituitarismo ou glicogenoses; uma miopatia, miocardiopatia ou neuropatia periférica nos orientam para um possível diagnóstico de um distúrbio da oxidação dos ácidos graxos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014; NABUCO *et al.*, 2019*).*

A sociedade brasileira de pediatria sugere ainda o roteiro a seguir (Figura 1) para avaliação da hipoglicemia neonatal baseado nos exames de glicemia, lactato, gasometria e cetonúria (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Figura 1. Roteiro para avaliação da hipoglicemia neonatal.



Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria (2014).

5. TRATAMENTO

Para o tratamento, se faz necessária a investigação da etiologia da hipoglicemia para que assim se estabeleça uma terapia para a causa. Tal busca permite a prevenção de novos episódios e o bloqueio de sequelas nos pacientes, sendo essencial o planejamento da propedêutica a ser adotada.

Entretanto tal conduta pode ser atrasada, uma vez que ela é totalmente dependente de uma investigação laboratorial minuciosa (SWEET *et al.*, 2013).

Levando em conta então uma hipoglicemia sintomática e/ou com níveis glicêmicos inferiores a 50 mg/dL, tem-se que o tratamento inclui:

- Administração de glicose a 10% na dose de 2 mg/Kg ou 2 mL/Kg em bolus (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014);

Já na manutenção, faz-se:

- Infusão EV contínua de glicose a 10% na velocidade de 8 mg/Kg/minuto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Deve-se ainda fazer o controle a cada 30 a 60 minutos até se estabilizar a criança. Nos casos de nova crise hipoglicêmica, os bolus de glicose poderão ser repetidos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Além disso, altas concentrações de glicose (20 a 25%) podem ser usadas para que se mantenha a taxa de infusão de 15 a 30 mg/Kg/minuto. Dessa maneira, tais concentrações, quando superiores a 12,5%, deverão ser administradas por meio de um acesso venoso central (JOSEFSON & ZIMMERMAN, 2009).

Ao final, se os episódios de hipoglicemia persistirem mesmo com a infusão contínua de glicose em 20 mg/Kg/minutos e com a dieta enteral frequente, pode-se lançar mão de drogas adjuvantes, principalmente quando os níveis glicêmicos estiverem entre 65 e 110 mg/dL (HUSSAIN, 2008).

O momento de introdução de tais drogas não é consenso, sendo geralmente dado de 36 horas até 7 a 10 dias de vida (SWEET *et al.*, 2013).

5.1 Glucagon

O glucagon endógeno vem das células alfa pancreáticas, sendo um hormônio contrarregulador da insulina. Desse modo, fisiologicamente, em uma situação de hipoglicemia, tem-se a secreção de glucagon para que este eleve a glicemia.

Baseado em tal condição, utilizam-se injeções de glucagon em unidades de terapia intensiva neonatais para que se aumente os níveis glicêmicos, sendo uma droga com bons resultados em recém-nascidos de termo ou pré-termo sem hiperinsulinismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

As doses variam de 3 a 200 mcg/Kg, sendo que a infusão contínua em 24 horas também pode ser utilizada em dose de até 1 mg/dia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Além da redução da glicemia, o Glucagon pode reduzir os índices de sódio, os quais podem ter sido elevados pela administração endovenosa de glicose. Como consequência, deve-se monitorar os níveis do íon, uma vez que há risco de hiponatremia, sendo esta tratada com a administração de salina hipertônica (cloreto de sódio a 3%) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014; SWEET *et al.*, 2013).

A infusão contínua é associada ainda com eventos de trombocitopenia e com um fenômeno paraneoplásico raro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

5.2 Glicocorticoides

Os glicocorticoides aumentam a resistência à ação da insulina, reduzem a secreção do hormônio e ativam enzimas participantes da gliconeogênese, induzindo assim ao aumento da glicemia. Contudo, não existe comprovação da eficiência de tal droga na hipoglicemia, com exceção dos casos provocados por uma insuficiência adrenal primária ou secundária (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

O uso sistêmico dos glicocorticoides, porém está associado com efeitos colaterais como supressão do crescimento, hipertensão arterial, gastrite medicamentosa e perfuração do trato gastrointestinal em prematuros.

5.3 Diazóxido

Na comprovação do hiperinsulinismo como etiologia da hipoglicemia, pode-se fazer uso do diazóxido. Ele é um derivado da benzotiazina, atuando no canal de potássio sensível ao ATP. Desse modo, tem-se a abertura do canal, inibindo assim a secreção de insulina pela célula beta do pâncreas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

A dose usada varia de 10 a 15 mg/Kg/dia, sendo ela dividida em 2 a 3 doses por via oral e tendo como dose máxima a de 30 mg/Kg/dia (TYRRELL *et al.*, 2001).

Dessa maneira, quando a droga é efetiva, a glicemia normaliza em 2 a 4 dias, devendo-se aguardar por 5 a 8 dias no máximo para isso (TYRRELL *et al.*, 2001).

Os efeitos colaterais englobam a hipertricose, a retenção de sódio e fluido. Já a falência terapêutica pode sugerir uma anormalidade associada ao canal de potássio sensível ao ATP, estando, nesses casos, indicado um curso terapêutico com o octreotide por atuar mais distalmente na via secretora da insulina (DE LEÓN & STANLEY, 2007).

5.4 Hidroclorotiazida

Faz-se sempre necessário a associação de baixas doses de hidroclorotiazida ao diazóxido, na intenção de diminuir o efeito de retenção de fluido que o diazóxido provoca. Por ser um medicamento da classe dos diuréticos tiazídicos, o mecanismo de ação principal da hidroclorotiazida se baseia na inibição do transporte de íons sódio-cloreto (Na^+ - Cl^-) nas células do túbulo distal do rim. Ao inibir esta ação, os tiazídicos aumentam a eliminação de sódio, cloreto, potássio e água (SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO).

O diazóxido em associação com a hidroclorotiazida age sinergicamente na ativação dos canais de potássio sensíveis ao ATP. Tais canais de potássio quando abertos irão impedir a secreção de insulina pela célula beta pancreática. Considerando que um dos efeitos colaterais mais importantes do diazóxido é a retenção de sódio e fluidos, a associação com hidroclorotiazida se faz necessária para minimizar o efeito adverso (AYNSLEY-GREEN, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

A dose indicada de hidroclorotiazida é de 7 a 10 mg/kg/dia partilhada em duas doses. Esta posologia permite que a hidroclorotiazida se mantenha eficaz e aja sinergicamente ao diazóxido nos canais de potássio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

5.5 Octreotide

O octreotide é um fármaco análogo a somatostatina, porém com ação mais potente e duradoura. A intenção de sua utilização no tratamento da hipoglicemia neonatal é que ele iniba a secreção de insulina pela célula beta pancreática, uma vez que mantém a membrana celular em estado hiperpolarizado. O octreotide vai agir diretamente nos canais de cálcio da membrana e por deixá-la hiperpolarizada, impede

que haja liberação de insulina, controlando assim a concentração glicêmica sanguínea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014; AYNSLEY-GREEN, 2000).

Uma das inconveniências do uso de octreotide, além de seu alto preço de mercado, é sua curta meia-vida, sendo necessário uma via intermitente para adequada eficácia. O fármaco pode ser administrado pelas vias subcutânea, a cada 6 ou 8 horas, ou intravenosa contínua (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

A dose sugerida de octreotide é de 5 a 40 mcg/kg/dia a cada 6 a 8 horas. A dose intermitente de octreotide deve ser aplicada após a refeição, em um período de 1 a 2 horas. Quando há constatação de que a droga não mantém o paciente normoglicêmico, é necessário adotar a dose intravenosa contínua (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Estudos comprovam que nem todos os pacientes submetidos ao esquema terapêutico de octreotide apresentam resposta esperada, podendo esta ser ausente ou parcial. Nestes casos se faz necessário a associação com doses de glucagon ou em casos de maior gravidade, uma pancreatectomia para tratamento definitivo do hiperinsulinismo (LIBERATORE JUNIOR *et al.*, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Bem como outros fármacos, o octreotide pode apresentar efeitos indesejados, principalmente quando usado de forma prolongada. Entre os efeitos adversos podemos destacar atraso de crescimento por inibição da liberação de hormônio do crescimento, taquifilaxia e litíase biliar. É fundamental que haja um acompanhamento contínuo e rigoroso do paciente submetido ao esquema terapêutico com octreotide, a fim de minimizar os danos causadas pelo medicamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

É válido ressaltar que o octreotide possui bons resultados no manejo terapêutico da hipoglicemia neonatal, porém, o tratamento de primeira linha ainda é composto pelo diazóxido associado a hidroclorotiazida. A administração de octreotide é indicada principalmente em casos não responsivos ao primeiro tratamento e constitui uma forma alternativa de manejo (LIBERATORE JUNIOR, 2012).

5.6 Nifedipina

A nifedipina é um fármaco da classe dos bloqueadores dos canais de cálcio, também chamada de antagonistas dos canais de cálcio. A administração de nifedipina

tem como objetivo impedir a entrada de cálcio na célula beta pancreática, a fim de impedir a secreção de insulina. A eficácia do medicamento no tratamento da hipoglicemia neonatal ainda é divergente conforme os estudos analisados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Os estudos que tentam demonstrar êxito na utilização do fármaco recomendam uma dose de 0,5 a 0,8 mg/kg/dia com aumento fracionado da dose, de acordo com a resposta ao tratamento. Segundo os mesmos relatos, o recomendado é iniciar com uma dose de 0,25 a 0,3 mg/kg/dia a cada 8 horas e podendo chegar até 0,1 mg/kg dia até paciente apresentar normoglicemia sem necessidade do soro glicosado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

A nifedipina é um medicamento relativamente seguro e com poucos efeitos adversos, sendo o mais comum a hipotensão. Não há plena evidência da segurança da droga pois há estudos que relatam risco de morte súbita associado ao uso de antagonistas dos canais de cálcio (AYNSLEY-GREEN, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Tabela 8. Tratamento medicamentoso da hipoglicemia recorrente em crianças, com as respectivas vias de administração, doses, prováveis mecanismos de ação e efeitos colaterais.

Medicamento	Via de administração	Doses	Mecanismo de ação provável	Efeitos colaterais
Glicose	Intravenosa contínua	4-8 mg/kg/minuto (máximo 20-30 mg/kg/min)	Aumento da oferta energética	Venóclise ou cateter central por tempo prolongado; hipervolemia
Glucagon	Injeções via subcutânea/intramuscular Intravenosa contínua	3-200 µg/kg/dose 1-20 µg/kg/hora; máximo 1 mg/dia	Ativação da adenilciclase via receptor acoplado à proteína G (Gs), estimula glicogenólise e gliconeogênese	Náusea, vômitos, hiponatremia, trombocitopenia *Incomum*: manchas cutâneas *Altas doses*: secreção paradoxal de insulina
Diazóxido	Oral	5-20 mg/kg/dia fracionada em 3 doses	Agonista do canal de potássio sensível ao ATP	Hipertricose, retenção de fluidos, náusea, vômitos *Raras*: hiperuricemia, eosinofilia, leucopenia, hipotensão, insuficiência cardíaca
Hidroclorotiazida associada ao Diazóxido	Oral	7-10 mg/kg/dia fracionada em 2 doses	Ativação do canal de potássio sensível a ATP em sinergismo com o diazóxido	Hiponatremia, hipocalemia
Octreotide	Injeções via subcutânea a cada 6 a 8 horas Intravenosa contínua	5-25 µg/kg/dia (máximo: 40 µg/kg/dia)	*Múltiplas ações na célula beta*: Inibe a secreção de insulina pela ativação do receptor-5 da somatostatina; inibe a mobilização do cálcio e a atividade da acetilcolina. *Duvidosa*: ação direta no canal de potássio sensível ao ATP	*Gastrintestinais*: anorexia, náusea, dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, fezes amolecidas, diarreia, litíase biliar *Endócrinas*: supressão do GH, TSH, ACTH, glucagon *Comum*: taquifilaxia *Incomum*: supressão do crescimento
Nifedipina	Oral	0,25-2,5 mg/kg/dia fracionada em 3 doses	Bloqueador do canal de cálcio	*Incomum*: hipotensão

Fonte: Modificados de Sweet *et al.*, (2008); Hussain (2013); Sociedade Brasileira de Pediatria (2014).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYNSLEY-GREEN, A. Practical management of hyperinsulinism in infancy. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, v. 82, n. 2, p. F98-F107, 2000.

BORDIGNON, J.S. *et al*. Hipoglicemia neonatal: revisão integrativa. Disciplinarum Sciential Saúde, v. 19, n.1, p. 639-649, 2018.

DE LEÓN D.D. & STANLEY, C.A. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism, v. 3, n. 1, p. 57-68, 2007.

DUMIANI, D *et al.* Artigo de revisão: hipoglicemia na infância - ainda um desafio. Jornal de pediatria, v.73, n.1, p 231, 1997.

HUSSAIN, K. Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. Hormone Research in Pediatrics, v. 69, n. 1, p. 2-13, 2008.

JOSEFSON J., Zimmerman D. Hypoglycemia in the emergency department. Clinical Pediatric Emergency Medicine, v. 10, n. 4, p. 285-291, 2009.

LIBERATORE JUNIOR, R. *et al*. Hipoglicemia: Diagnóstico. *In*: BURNS, Dennis. Tratado de pediatria. [*S. l.*]: Manole, v.4, n.11, p. 681-683, 2017.

LIBERATORE JÚNIOR, R.D.R.L. & CARLOS, E.M.J. Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v.55, n.1, p. 177, 2011.

LIBERATORE JUNIOR *et al.* Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância: análise de dados clínicos de uma amostra brasileira. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [S.L.], v. 56, n.2, p. 666-671, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atenção à saúde do recém-nascido: Problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos, v. 3, n.2, p. 99-104, 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v3.pdf. Acesso em: 19 out. 2020

NABUCO, P.V.O *et al.* Protocolo clínico divisão médica 06/2019 Hipoglicemia neonatal – condutas médicas. Protocolos clínicos EBSERH - UFTM, v.1, n.1, p.7, 2019.

RODRIGUES, T.C. *et al*. Hipoglicemia na infância: resultados de um protocolo de avaliação prospectiva em crianças com até 1 ano de idade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 51, n.2, p. 1493-97, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. N. Hipoglicemia no período neonatal, [*S. l.*], 2014. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/diretrizessbp-hipoglicemia2014.pdf. Acesso em: 19 out. 2020.

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. I Consenso Sobre Manuseio Terapêutico da Insuficiência Cardíaca. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/area-cientifica/consenso_manuseio.asp. Acesso em: 23 out. 2020.

SWEET C.B. & GRAYSON, S.P.M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, v.18, n.3, p.199–208, 2013.

TYRRELL V.J. *et al*. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy. Journal of Paediatrics and Child Health, v. 37, n. 5, p. 483-488, 2001.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 18

RISCOS ASSOCIADOS À SEDAÇÃO E ANALGESIA EM PEDIATRIA NEONATAL E DE LACTENTES: REVISÃO DE LITERATURA

AUTORES

FLÁVIA ELISA FIRMINO LINO[1]
LEONARDO GURGEL RÊGO[2]
LUÍSA DE SOUZA EZEQUIEL[3]
MARIA GORETH DE ANDRADE MORENO FILHA[4]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Católica de Pernambuco, Recife, PE.

1. INTRODUÇÃO

Os riscos associados à sedação e analgesia em pediatria neonatal e de lactentes se apresentam como tema controverso, devido a fatores como a ausência de protocolos específicos relativos aos procedimentos a serem cumpridos durante o atendimento a esse público, carência de informação por parte dos profissionais que tratam das ocorrências e, também, a reduzida produção acadêmica acerca das particularidades inerentes a tais práticas.

Esses elementos acabam potencializando a vulnerabilidade inerente aos pacientes incluídos nessa faixa etária, como a ansiedade provocada pelas circunstâncias relacionadas à internação (as quais, via de regra, determinam isolamento dos familiares e/ou responsáveis) e o desconforto provocado pelas técnicas empregadas ao longo do tratamento.

Da mesma forma, a diversidade de drogas destinadas à sedação e analgesia à disposição dos pediatras na atualidade - as quais incluem os anestésicos locais, analgésicos não-opioides, analgésicos opioides, benzodiazepínicos e barbitúricos - é indicativo dos avanços da fisiopatologia da dor nesse contexto.

Considerando tais especificidades, o presente artigo tem por objetivo identificar os principais riscos associados à sedação e analgesia em pediatria neonatal e de lactentes, de acordo com a produção acadêmica recente relacionada ao tema.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como uma revisão integrativa, a qual se define como um sumário da literatura produzida acerca dos riscos associados à sedação e analgesia em pediatria neonatal e de lactentes.

Tem o propósito de revisar estudos acerca do tema em questão, os quais foram selecionados através de buscas nos bancos de dados SciELO, Publimed e Lilacs com os descritores "*sedation*", "*analgesia*", "*children*", "*local anesthetics*" e "*analgesics sedatives*" entre os anos de 2015 e 2020, em língua portuguesa, inglesa, e espanhola.

Há que se registrar, contudo, a valorização de artigo produzido em período anterior (MIYAKE; REIS & GRISI, 1998), em razão da relevância do mesmo no contexto acadêmico brasileiro (em número de citações por outros autores e

proeminência frente a outras produções, o que o coloca em posição de referência sobre o assunto).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar dos grandes avanços verificados no âmbito da Medicina contemporânea, algumas questões permanecem à margem do entendimento compartilhado pelos profissionais que atuam na área, merecendo atenção no que se refere à produção acadêmica e à realização de estudos em grande escala.

A fisiologia da dor de recém-nascidos e lactentes é um desses tópicos, e o limitado número de artigos disponíveis nas bases de dados que concentram os estudos produzidos no meio acadêmico a respeito do tema é representativa desse processo.

Talvez em razão disso, autores como Müller *et al.* (2017) argumentem que, no ambiente pediátrico, a manipulação incorreta de medicamentos se constitua como prática comum, resultando em riscos significativos para os pacientes.

Entre os motivos destacados pelos mesmos, no que toca à baixa qualificação dos profissionais para a administração adequada de sedação e analgesia entre os membros dessa população, se ressaltam a percepção do desinteresse da indústria farmacêutica por essa faixa etária, bem como o reduzido número de pais ou responsáveis que se dispõe a permitir a participação de seus filhos em ensaios clínicos (MÜLLER *et al.*, 2017).

A mesma fonte indica, ainda, que:

> Dentre os medicamentos aprovados para uso pediátrico, observam-se poucas apresentações farmacêuticas cuja forma de administração seja apropriada à pediatria. As formas sólidas são difíceis de deglutir, as formas líquidas muitas vezes têm sabor amargo e resultam em baixa palatabilidade. As apresentações para administração parenteral, por sua vez, requerem, normalmente, reconstituição seguida de diluições subsequentes, que resultam em aumento da chance de erros. No entanto, o principal problema está no uso de medicamentos sem aprovação específica para o público pediátrico, ou seja, uso de medicamentos *off label* (MÜLLER *et al*. 2017, p. 13).

Tendo em vista o crescimento do número de procedimentos cirúrgicos que envolvem recém-nascidos e lactentes, Müller *et al.* (2017, p. 13), refletem que "A questão da segurança relacionada com os fármacos em anestesia pediátrica não tem sido especialmente debatida por existirem poucos dados que a questione".

Em termos do impacto desses procedimentos sobre o desenvolvimento dos indivíduos, especificamente, Miyake; Reis & Grisi (1998) concluem que o simples encaminhamento de recém-nascidos e lactentes para diagnóstico já produz estresse, o que pode determinar maior vulnerabilidade à dor.

No mesmo sentido, esses autores registram que durante muito tempo se acreditava que crianças nessa faixa etária respondiam de forma distinta dos adultos a procedimentos dessa ordem, raciocínio suplantado pela constatação de que "que as vias aferentes e os centros corticais e subcorticais, necessários à percepção da dor, estão bem desenvolvidos já nas etapas finais da gestação" (MIYAKE; REIS & GRISI, 1998, p. 56).

Até que se tenha tornado possível observar tal aspecto da fisiologia de recém-nascidos e lactentes, entretanto:

> Esse tipo de crença levou à realização de procedimentos dolorosos, até mesmo cirurgias sem qualquer tipo de sedação, analgesia ou anestesia. Da mesma forma, nos períodos pós-operatórios, as crianças não eram sedadas e não recebiam analgésicos (ou recebiam doses pequenas e pouco frequentes, se comparadas aos adultos), mesmo após cirurgias de grande porte, como amputação traumática de membros, heminefrectomias, ressecção de massas cervicais e reparos de defeito do septo atrial (MIYAKE; REIS & GRISI, 1998, p. 56).

Atualmente, como descrito por Ramalho *et al*. (2017), a sedação, em especial, tem sido utilizada em procedimentos diversos, desvinculando-se da anestesiologia, o que reforça a necessidade de aprofundamento sobre o tema.

Como apontado pela mesma fonte, mesmo que a disseminação desse procedimento entre as especialidades médicas se caracterize como um fenômeno em curso no Brasil e no mundo, "A padronização das práticas de sedação e uniformização das diretrizes e recomendações ainda é um desafio" (RAMALHO *et al.*, 2017).

Esses autores enfatizam as diferenças existentes entre os procedimentos, indicando que "A sedação reduz o estado de consciência, enquanto a analgesia reduz ou elimina a percepção da dor" (RAMALHO *et al.*, 2017).

Há que se ter em perspectiva, assim, que, "O objetivo da sedação em pediatria difere da sedação do paciente adulto, pois é administrada para controlar o comportamento e permitir um término seguro do procedimento" (RAMALHO *et al.*, 2017).

Como se verá a seguir, as drogas utilizadas com essa finalidade diferem tanto em termos de sua formulação quanto com relação à finalidade com que são empregadas durante a abordagem diagnóstica e/ou terapêutica de recém-nascidos e lactentes, exigindo dos profissionais que atuam na área conhecimentos significativos.

Principais drogas utilizadas na sedação e analgesia de recém-nascidos e lactentes

Há consenso, na literatura consultada, de que o "arsenal terapêutico" disponível, na atualidade, para a sedação e analgesia em pediatria neonatal e de lactentes é vasto, cabendo ao responsável pelos procedimentos demonstrar discernimento quando de sua utilização, seja em situações de emergência ou durante procedimentos cirúrgicos.

Miyake; Reis & Grisi (2018), de sua parte, sugerem os seguintes critérios para a escolha do sedativo "ideal", a ser ministrado em recém-nascidos e lactentes:

> - Início rápido da ação — proporcionando rápida sedação após a administração da droga;
> - Duração da ação — drogas que tenham ação curta são ideais para procedimentos rápidos, evitando-se sedação muito prolongada. Espera-se, também, do sedativo ideal que seus efeitos sejam rapidamente revertidos com a suspensão da droga, evitando-se sedação indesejada;
> - Duração de ação previsível — proporcionando monitorização por período determinado, alertando o médico de alguma alteração no metabolismo ou excreção da droga quando esse período se estender além do previsto;
> - Sem metabólitos ativos — evitando ação prolongada e indesejável dos metabólitos ativos;
> - Múltiplas vias de administração — permitindo vários acessos alternativos na ausência de um acesso venoso numa situação de urgência;
> - Fácil titulação por infusão contínua — medicamentos com curta meia-vida possibilitam administração por infusão contínua com titulação dos seus efeitos perante as diferentes intensidades de dor, evitando picos e vales de nível sérico da droga;
> - Efeitos limitados na função cardiorrespiratória — normalmente, um dos grandes receios no uso dessas drogas é a depressão respiratória e cardiovascular;
> - Efeitos e duração não alterados por doença hepática ou renal — possibilitando o uso em pacientes com função renal e/ou hepática comprometidas;
> - Sem interação medicamentosa — permitindo o uso concomitante com outras medicações;
> - Amplo índice terapêutico — possibilitando o uso em níveis terapêuticos com grande margem de segurança;
> - Baixo custo — possibilitando o uso em grande escala;
> - Disponibilidade de drogas antagonistas — possibilitando a reversão dos efeitos quando for necessário (MIYAKE; REIS & GRISI, 1998, p. 56).

Esses autores identificam as drogas atualmente disponíveis para esse fim entre anestésicos locais, analgésicos não-opioides, analgésicos opioides, benzodiazepínicos e barbitúricos (entre outras com menor representação) (MIYAKI; REIS & GRISI, 2018).

Publicação da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSERH, por sua vez, apresenta nomenclatura distinta da anteriormente citada, organizando as principais medicações utilizadas em pediatria entre sedativos, analgésicos, drogas dissociativas, alfa-2 agonista adrenérgico, antagonistas (fármaco de reversão) e bloqueadores neuromusculares (SEDAÇÃO E ANALGESIA EM PEDIATRIA, 2019).

De acordo com a mesma fonte, correspondem ao primeiro grupo - **sedativos** - hidrato de cloral, diazepam, lozarepam, midazolam, propofol e tiopental (SEDAÇÃO E ANALGESIA EM PEDIATRIA, 2019).

As drogas incluídas no segundo grupo - **analgésicos** - fentanil, morfina, metadona e tramadol - pela publicação da Ebserh (SEDAÇÃO E ANALGESIA EM PEDIATRIA, 2019) são descritas por MIYAKE; REIS & GRISI (2018) em termos mais abrangentes, visto que esses autores os distinguem entre não-opioides e opioides (conforme demonstrado nas Figuras 1 e 2, a seguir).

Figura 1. Analgésicos não-opioides.

Fármaco (via de administração)	Dose (mg/kg/dose) / intervalo entre as doses (horas)	Dose máxima (mg) / dose máxima diária (mg)	Pico/duração (horas)
Acetaminofeno (VO/VR)	10-15 / 4-6	1.000/4.000	1-2/4
AAS (VO/VR)	10-15 / 4-6	1.000/4.000	1-2/4
Dipirona (VO/IM/EV)	12,5-25 / 4-6	500/2.000	1-2/4
Ibuprofeno (VO)	10-20 / 6-8	800/40mg/kg	1-2/6-8
Naproxeno (VO)	5-7 / 8-12	500/1.250	2-3/8-12
Diclofenaco (VO/VR/IM)	0,5-2 / 8-12	50/100	1-2/6-8

VO = via oral; VR = via retal; IM = intramuscular; EV = endovenoso.

Fonte: Miyake; Reis & Grisi (1998).

Figura 2. Analgésicos opioides.

Fármaco (via de administração)	Dose (mg/kg/dose) / intervalo entre as doses (horas)	Dose máxima (mg) / dose máxima diária (mg)	Pico (minutos) / duração (horas)
Codeína (VO)	0,5-1 / 4-6	60/120	10-30/3-4
Morfina (EV/VR/IM/SL)	0,1-0,2 / 4-6	15 2,6mg/kg/h em infusão contínua	5-10 (EV)/3-4
Meperidina (EV/IM/VR)	1-2 / 3-4	100 0,5mg/kg/h em infusão contínua	5(EV)/2-4
Fentanila (EV/Transderm/SC/SL)	0,001-0,005 / 1-2	0,05 0,01mg/kg/h em infusão contínua	0,5/1-2

Antagonista: naloxona 0,1mg/kg/dose.
VO = via oral; EV = endovenoso; VR = via retal; IM = intramuscular; SL = sublingual; Transderm = transdérmico; SC = subcutâneo.

Fonte: Miyake; Reis & Grisi (1998).

No que se refere ao terceiro grupo - **drogas dissociativas** - relativo às substâncias destinadas à sedação e analgesia em pediatria, tal como descrito pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, se sobressai a ketamina, cuja posologia é apresentada através da Figura 3.

Figura 3. Drogas dissociativas.

Droga	Dose Pediátrica	Início	Duração	Observação
Ketamina	EV: 0,5 a 2 mg/kg INF: 5 a 20 mcg/kg/min Titular para o efeito desejado IM: 3 a 7 mg/ kg	EV: 30 seg IM: 3 a 4 min	Dissociação EV: 5 a 10 min IM 12 a 25 min Recuperação EV: 1 a 2 horas IM: 3 a 4 horas	1- Múltiplas contraindicações; 2- Sonhos desagradáveis ou alucinações raras em crianças; 3- Frequentemente administrado com atropina ou glicopirolato para controlar hipersalivação; 4- Aumenta a PIC; 5- Pode melhorar o broncoespasmo.

Fonte: Sedação e analgesia em pediatria (2019).

O quarto grupo identificado pela mesma fonte - **alfa-2 agonista adrenérgico** - tem suas propriedades descritas na Figura 4, como descrito na mesma publicação.

Figura 4. Alfa-2 agonista adrenérgico.

Droga	Dose Pediátrica	Início	Duração	Observação
Dexmedetomidina	IV: 1 µg/kg INF: 0,2-0,75 µg/kg/h 2-5	2 - 5 min	2 horas	1- Fornece uma "sedação consciente" e analgesia, sem depressão respiratória; 2- Eefeitos analgésicos, levando a uma menor utilização dos opioides.

Fonte: Sedação e analgesia em pediatria (2019).

As particularidades inerentes às **drogas antagonistas**, que correspondem ao quinto grupo registrado na publicação da Ebserh, são mais bem apresentadas na Figura 5.

Figura 5. Antagonistas (fármacos de reversão).

Droga	Dose Pediátrica	Início	Duração	Observação
Naloxona (Antagonista a opioides)	EV ou IM: 0,1 mg/kg/dose até no máximo de 2mg/kg/dose. Pode-se repetir a cada 2 minutos, se necessário.	EV: em até 2 min IM: 2 a 5 min	EV, IM: 20 a 60 min	1- Se efeito de reversão for menor, pode ser necessário o uso de doses seriadas; 2- Doses repetidas podem ser necessárias por duração do efeito menor do que a maioria dos opioides
Flumazenil (Antagonista a benzodiazepínicos)	EV: 0,021 mg/kg/dose Dose máx: 0,2 mg Pode- se repetir a cada 1 min até 0,05mg/kg ou 1 mg	EV: 1 a 3 min	EV: < 1 hora	1- Se o efeito de reversão for menor, pode ser necessário uso de doses seriadas 2- Doses repetidas podem ser necessárias por duração do efeito menor do que a de outros benzodiazepínicos.

Fonte: Sedação e analgesia em pediatria (2019).

Finalmente, o sexto grupo - **bloqueadores neuromusculares** - identificado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares inclui as drogas apresentadas na Figura 6.

Figura 6. Bloqueadores neuromusculares.

Droga	Ação	Dose (mg/kg)	Início (min.)	Duração (min)	Vantagens	Comentários
Succinilcolina	Despolarizante	1-2 Não se usa em INF	Imediato	3-5	Curta duração (intubação)	Hiperpotassemia. Fasciculações
Vecurônio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,08-0,2 INF: 0,08-0,2mg/kg/h	2-4	20	Sem efeitos cardiovasculares	Debilidade muscular
Pancurônio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,1 INF:0,1mg/kg/h	2-4	30-45	Maior duração	Taquicardia, há aumento de PIC
Atracúrio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,3-0,6 INF:0,3-0,6 mg/kg/h	2-3	25-30	Não metabolizado no fígado e rim	Broncoespasmo Bradicardia
Rocurônio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,6-1,2 INF:5-15mcg/kg/h	1-2	30-40	Sem alterações cardiovasculares	Taquicardia com altas doses.
Cisatracúrio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,15 INF: 1,5mcg/kg/h	3-4	30	Não metabolizado em fígado e rim	Sem efeitos cardiovasculares

Fonte: Sedação e analgesia em pediatria (2019).

Como se pode observar a partir do exposto, cada grupo de substâncias apresentadas se presta, efetivamente, ao emprego em abordagens terapêuticas conduzidas no contexto pediátrico, tendo sua validade atrelada à especificidade de cada caso.

Ramalho *et al.* (2017), contudo, salientam a necessidade de atenção por parte dos profissionais ao ministrá-los, visto que:

> A certeza dos danos que estes fármacos podem causar na pediatria ainda não é conhecida. O efeito do uso de anestésicos em crianças ainda não está completamente elucidado, mas os indícios de apoptose neuronal vêm chamando a atenção de pesquisadores, mostrando a necessidade de observar com maior atenção os riscos. Mesmo em doses baixas os anestésicos causam amnésia de curto prazo e em altas concentrações, afetam todas as partes do SNC, causando assim colapso total, exigindo o uso de respiração artificial para evitar morte por insuficiência respiratória. Apresentam margem estreita entre o efeito desejado de anestesia e depressão respiratória e circulatória que podem ser fatais para o paciente (RAMALHO *et al.*, 2017, p. 20).

Para que se torne possível ampliar os conhecimentos disponíveis acerca do tema, há que se enfatizar a relevância associada a estudos clínicos dedicados a mensurar, de forma abrangente, tais riscos, como recurso para que a sedação e a analgesia em pediatria se constituam em práticas com menor potencial de danos aos pacientes.

Como subsídio para tal interpretação, a última seção do presente artigo descreve contribuições extraídas da literatura produzida em língua inglesa acerca da temática aqui abordada, reforçando o entendimento expresso ao longo do trabalho quanto ao emprego de drogas em procedimentos orientados a recém-nascidos e lactentes.

Contribuições de estudos internacionais

Diversos pesquisadores têm se dedicado a analisar as implicações do uso de drogas na sedação e analgesia em pediatria, tanto no Brasil quanto no exterior, qualificando a base teórica disponível aos profissionais que atuam nesse âmbito.

Merecem destaque, nesse sentido, os trabalhos de Lago *et al*. (2017), Ekinci *et al*. (2020) e Fantacci *et al*. (2020), os quais se detiveram sobre o tema a partir de perspectivas variadas.

No primeiro caso, o estudo foi conduzido a partir da realidade de unidades de terapia intensiva da Itália, revelando a necessidade, naquele país, de padronização dos

procedimentos de prevenção e controle da dor e do estresse em recém-nascidos (LAGO *et al*., 2017).

Ekinci *et al*. (2020), de sua parte, manifestam opinião semelhante ao analisarem práticas de sedação e analgesia conduzidas em unidades de terapia intensiva da Turquia, enfatizando a manifestação, naquele contexto, de abstinência iatrogênica e delírio associados ao emprego de drogas entre recém-nascidos e lactentes.

Para Fantacci *et al*. (2020), outrossim, ao avaliarem a utilização de drogas na emergência pediátrica, constataram que, desde que os profissionais envolvidos no atendimento possuam experiência com relação ao manejo dessas substâncias, as mesmas podem demonstrar eficácia e resultar em segurança para recém-nascidos e lactentes.

4. CONCLUSÃO

A sedação e analgesia em Pediatria depende, em larga medida, do conhecimento do profissional médico quanto às diversas substâncias à sua disposição no momento do atendimento de crianças em estágio neonatal ou lactente, bem como das particularidades de cada caso.

Apesar de existirem recomendações aceitas internacionalmente com relação aos procedimentos a serem cumpridos nesse âmbito, os riscos associados a tais práticas não podem ser ignorados, podendo resultar, em alguns casos, em complicações futuras, com maior ou menor probabilidade de afetarem o desenvolvimento dos atendidos.

A partir disso, conclui-se pela necessidade de aprofundamento teórico acerca do tema, questão a ser enfrentada por meio da produção de novos estudos, nos moldes das experiências internacionais valorizadas neste trabalho, como forma de se garantir avanços no que diz respeito à correta administração de sedativos e analgésicos em pediatria.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EKINCI, F. *et al*. Sedation and analgesia practices in pediatric intensive care units: a survey of 27 centers from Turkey. Journal of Pediatric Intensive Care, 2020.

FANTACCI, C. *et al*. Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to pediatric emergency room. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v. 22, n.1, p. 217-222, 2018.

LAGO, P. *et al*. Sedation and analgesia practices at italian neonatal intensive care units: results from the EUROPAIN study. Italian Journal of Pediatrics, v. 43, n. 26, 2017.

MIYAKE, R.S.; REIS, A.G.; GRISI, S. Sedação e analgesia em crianças. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 44, n. 1, p. 56-64, 1998.

MÜLLER, I.M. *et al*. Anestésicos utilizados em cirurgias pediátricas. Revista Conhecimento Online, v. 1, n.1, p. 12-23, 2017.

RAMALHO, C.E. *et al*. Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. Jornal de Pediatria, v. 93, n. 1, p. 2-18, 2017.

Sedação e analgesia em pediatria. Versão 1.0. Protocolo Clínico Divisão Médica/03/2019. EBSERH, 2019.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 19

AMIOTROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME)

AUTORES

ANNA JÚLIA ARRAES ALVES DE SOUZA[1]
NAYARA DA SILVA GALDINO[2]

FILIAÇÃO

[1]Discente do curso de Medicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF.
[2]Discente do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde Campus Goianésia, Goianésia, GO.

1. INTRODUÇÃO

A Amiotrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética progressiva de herança autossômica recessiva. Apesar de ser considerada rara, afetando cerca de 1 a cada 10.000 indivíduos, essa doença é a principal desordem genética após a fibrose cística (ARAÚJO *et al*., 2005).

Em geral, esta patologia possui início na infância, sendo manifestada nos primeiros anos de vida, porém há a existência de pacientes que possuem os primórdios da doença na vida adulta. Desse modo, a enfermidade é subdividida em tipos, com denominação de 0 a 4, classificada de acordo com a idade das primeiras expressões do adoecimento, juntamente com os marcos de desenvolvimento físico alcançados por estes indivíduos (BRASIL, 2019a).

Dentre os sinais e sintomas da doença, a principal é a hipotonia muscular, sendo que os outros achados dependem do tipo de AME que a pessoa possui. O padecimento está envolvido com a produção da proteína SMN, necessária para a sobrevivência do neurônio motor do corno anterior da medula espinhal. Desta forma, as repercussões afetam diretamente a mobilidade muscular, acarretando diversas consequências como a dificuldade na fala ou no andar, por exemplo (ARAÚJO *et al*., 2005).

O diagnóstico normalmente é realizado principalmente por meio da eletroneuromiografia, o mapeamento genético ou pela biópsia do músculo. No entanto, a classificação quanto ao tipo de AME é realizada com base na clínica médica. Vale salientar que o rastreamento precoce é essencial para o melhor prognóstico desses pacientes.

Quanto ao tratamento, o único recurso terapêutico ofertado pelo SUS (Sistema Único de Saúde) visa o controle da patologia, aumentando os níveis da proteína SMN, porém essa não proporciona a cura. Recentemente foi aprovado no Brasil utilização do Zolgensma, um medicamento que promove a recodificação genética, e propõe estabelecer a recuperação dos pacientes, se administrada em tempo hábil. O Zolgensma é considerado o fármaco mais caro do mundo, custando em média 12 milhões de reais (BRASIL, 2020).

Dessa feita, a educação em saúde será propagada amplamente e de maneira eficaz, contribuindo para novas descobertas científicas que possam proporcionar melhor quadro clínico. Este capítulo do livro visa contribuir com a elucidação acerca da AME,

com a finalidade de explanar o assunto, e prover melhor atendimento aos pacientes com essa patologia.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como uma revisão de literatura.

3. CAUSA

A Amiotrofia Muscular Espinhal possui a sua origem na genética, sendo essa de herança autossômica recessiva, e de caráter neurodegenerativo (BAIONI & AMBIEL, 2010). Desta forma, a enfermidade é causada pela morte dos neurônios motores, devido à ausência da produção de uma proteína necessária para a sobrevivência dessa célula nervosa. Em detrimento do óbito dos motoneurônios, as manifestações clínicas da doença se iniciam, tais como hipotonia, paresia, arreflexia e atraso no progresso psicomotor (ARAÚJO *et al*., 2005).

Primeiramente, a enfermidade possui o seu princípio na deleção ou mutação homozigótica do gene produtor da proteína SMN. Posto isso, esses polipeptídeos são gerados, principalmente, a partir de do gene SMN_1 e da sua cópia, o SMN_2. Apesar disso, a alteração do SMN_1 é a causa da doença e, por outro lado, as mudanças ocasionadas no SMN_2 determina a gravidade da patologia (BAIONI & AMBIEL, 2010).

O gene SMN_1 é responsável pela produção de 75% da proteína, sendo esta instável e truncada, e imediatamente degradada. Contudo, a sua cópia, o SMN_2 é responsável pela síntese de 25% da SMN, permitindo que a molécula possua a sua conformação funcional (BAIONI & AMBIEL, 2010).

Por conseguinte, a Amiotrofia Muscular Espinhal (AME) não é manifestada tão somente pela ausência do polipeptídeo. Percebe-se que apenas um declínio na formação da SMN também possui a possibilidade de originar a doença. Sendo assim, dependendo dos níveis da proteína que o indivíduo produz, isso acarretará nos diferentes tipos da enfermidade (I, II, III e IV). Estudos apontam que um aumento no número de cópias do SMN_2, proporciona o acréscimo da proteína funcional, permitindo que o pronunciamento da patologia seja menor (BAIONI & AMBIEL, 2010).

A SMN possui a função de transportar RNAm dos neurônios motores, que são células compridas e necessitam do auxílio destes polipeptídeos para a distribuição do

ácido ribonucleico mensageiro ao longo dele mesmo. A repartição do RNAm permite que a codificação desta estrutura produza proteínas importantes na sobrevivência do motoneurônios como um todo. Desse modo, a ausência da SMN induz a perca da atribuição desta molécula ocasionando a morte desses neurônios (BURGHES *et al.*, 2009).

Fato importante de ser destacado, é que a codificação para a proteína SMN está localizada no cromossomo 5q13. Dessarte, o polipeptídio é responsável pela manutenção dos motoneurônios localizados no corno anterior da medula espinhal e dos núcleos motores alguns nervos cranianos (CASTRO *et al*., 2019).

Desta forma, os sintomas da doença são explicados pela sua fisiopatologia. Por afetar diretamente os neurônios do corno anterior da medula espinhal, os pacientes com essa enfermidade possuem como o principal sinal, a hipotonia, principalmente, dos músculos da região proximal dos membros superiores e inferiores, sendo essa a principal área de inervação desses motoneurônios (FEITOSA *et al*., 2014).

Os neurônios são células altamente especializadas, fato esse que explica o fato destas células não conseguirem se regenerar. À vista disso, o diagnóstico precoce é essencial para que o paciente não sofra com sequelas maiores, já que a perda desses motoneurônios ocorre de forma lenta, progressiva e sem a sua restituição. A identificação prévia da doença garante o tratamento adiantado da mesma, tanto medicamentoso, quando fisioterápico, prevenindo que um maior número de células nervosas pereça.

É notório salientar que, apesar da perda dos motoneurônios, os neurônios sensoriais ficam intactos. Desta forma, apesar da fraqueza muscular ocasionado pela AME, estes pacientes mantêm o nível sensitivo dos membros (BAIONI & AMBIEL, 2010).

Dentre os principais sinais e sintomas da AME, pode-se destacar hipotonia, dificuldade respiratória, defeitos no septo interatrial, controle cefálico limitado, adversidades na deglutição e na fala, complicações nos movimentos do corpo, porém apresentam cognição normal na maioria dos casos (BRASIL, 2019b). As manifestações clínicas dependem do tipo de AME que o paciente possui, e na preponderância dos eventos costumam se iniciar na infância do indivíduo.

O tratamento precoce auxilia na sobrevivência do enfermo, conduzindo a melhores prognósticos, com aumento da taxa de sobrevida. Na prevalência dos casos,

estas pessoas costumam chegar à vida adulta, porém esta circunstância não depende somente dos recursos terapêuticos, mas também do tipo de AME que esta pessoa possui.

4. TIPOS DE AME

Hodiernamente, são conhecidos cinco tipos de AME, que recebem como denominação os números de 0 a 4. Esta classificação ocorre com base na clínica, e leva em consideração a idade do início dos sintomas e o nível máximo de função motora adquirida por estes pacientes. É notório salientar que apesar do gene SMN_2 estar correlacionado com a gravidade da enfermidade não é o número de cópias dessa molécula que irá determinar a classificação da doença (SILVA *et al*., 2019).

A AME tipo 0 é caracterizada como a mais severa se comparada com as outras formas. Os indivíduos com este perfil patológico já nascem com os sinais e sintomas da patologia bem evidente, juntamente com baixos movimentos fetais, pois essa tem seu início no pré-natal. Os pacientes não conseguem atingir os marcos motores de desenvolvimento, e precocemente apresentam hipotonia profunda grave, juntamente com crítica insuficiência respiratória, e defeitos cardíacos acarretando a insuficiência deste órgão. Geralmente as pessoas que possuem esse delineamento de afecção não atingem a idade adulta e normalmente não sobrevivem após um mês após o seu nascimento. Transferindo para o lado da genética, esses recém-nascidos possuem somente uma cópia do gene SMN_2, esclarecendo intensidade da doença (BRASIL, 2019a).

A AME tipo 1 também possui alto grau de severidade. Essa é caracterizada com o aparecimento dos sintomas que ocorre até o sexto mês do bebê. Os pacientes atingem certos marcos de desenvolvimento motor, porém na maioria dos casos, não conseguem sustentar a cabeça, sentar-se sem apoio e apresentam dificuldade na deglutição (BAIONI & AMBIEL, 2010). Com relação à expectativa de vida, estes indivíduos possuem pouca perspectiva de existência, não ultrapassando comumente aos dois anos de idade. As crianças com esse grau de enfermidade possuem choro e tosse considerados fracos para a sua idade, sendo que é a progressão da doença que ocasiona as dificuldades no seu ciclo respiratório, devido à disfunção bulbar que se instala nestes pacientes, sendo essa a principal causa de morte desta população (BRASIL, 2019a).

A AME tipo 2 costuma ser sintomática por volta dos seis e aos dezoito meses de idade, porém clinicamente este grau pode estar sendo manifestado mais precocemente. Quanto à gravidade, essa costuma ser menos severa, e se tratada precocemente resulta em excelente prognóstico. Desta forma, os indivíduos conseguem atingir a vida adulta, possuindo uma expectativa de vida de 10 a 40 anos (BRASIL, 2019a). Estes pacientes atingem marcos de desenvolvimento tais como, sentar-se sem auxílio de apoio, em alguns casos eles conseguem ficar em pé quando sustentados, no entanto, nunca irão conseguir andar autonomamente. Em algumas condições, estas crianças podem apresentar hipotonia bulbar, acarretando na dificuldade de deglutição. Com a evolução da enfermidade, podem evidenciar algumas outras adversidades tais como: problemas nas articulações, escoliose ou deslocamento de quadril (BAIONI & AMBIEL, 2010).

A AME tipo 3 inicia-se após os 18 meses de idade (ARAÚJO, 2005). Devido ao aparecimento tardio, estes pacientes atingem altos graus de desenvolvimento motor, possuindo inclusive a capacidade de andar individualmente e da fala. Ao longo da evolução da doença, estas crianças podem estar perdendo a capacidade de marcha, sendo necessário o auxílio para o seu deslocamento (BRASIL, 2019b). Vale salientar que os membros inferiores costumam ser mais afetados se comparada com a hipotonia dos membros superiores (BAIONI & AMBIEL, 2010). Com o passar dos anos, dentre as consequências que podem surgir, a escoliose é a mais comum. No âmbito da expectativa de vida, essas pessoas costumam possuir elevadas taxas de sobrevivência, com uma existência normal. Quanto esse tipo, são existentes duas classificações: IIIa, os pertencentes a esta especificação permanecem com a capacidade de andar até os 20 anos de idade, a outra conformação é o IIIb, estes indivíduos não perdem a motilidade de ambular, podendo se locomover durante toda a sua vida (SILVA *et al*., 2019).

A AME tipo 4 é considerada a mais branda, quando comparada com as demais, possuindo como início de seu desenvolvimento a idade de 30 anos ou mais, ou seja, apresenta sua introdução na vida adulta. Por dispor de um início tardio, as consequências para os indivíduos são menores. As manifestações clínicas costumam afetar majoritariamente os membros inferiores, sendo que em alguns casos, estas pessoas podem ter uma dificuldade para a sua locomoção. Com relação à expectativa de vida, ela apresenta-se normal. Tratando da genética destes pacientes, esses possuem elevados níveis de cópias do gene SMN_2, esclarecendo o estabelecimento vagaroso para a condição (BRASIL, 2019a).

Os tipos de AME podem possuir outras nomenclaturas. A conformação 0, é também chamada de forma pré-natal. A particularidade 1, conhecida como forma infantil grave. O tipo 2, indicada como forma intermediária. A caracterização 3, representada como forma juvenil. Por fim, a manifestação 4, apontada como forma adulta (BRASIL, 2019a).

5. DIAGNÓSTICO

Atualmente, o principal meio diagnóstico para a Amiotrofia Muscular Espinhal é por meio do mapeamento genético.

A esquematização genética permite avaliar se o indivíduo possui o gene SMN_1 com ausência do éxon 7, juntamente com o número de cópias do SMN_2. A investigação do código propicia que esse seja o único teste realizado. No entanto, apesar de constatar a presença da patologia, o teste não classifica o tipo de AME que este paciente possui, sendo esse determinado somente pela clínica médica (ARAÚJO *et al*., 2005).

Outra forma de diagnosticar a AME é por meio da eletroneuromiografia, este compreende um exame que investiga o funcionamento dos nervos, com a finalidade de descobrir alterações que afetam as sinapses e a comunicação dos neurônios em diferentes áreas, como o músculo, por exemplo (PRESTON & SHAPIRO, 2012). A caracterização desta patologia é a ocorrência de desenervação, com a trajetória do nervo. Além disso, por afetar somente os neurônios motores, a sensibilidade do paciente permanece regular (ARAÚJO *et al*., 2005).

A biópsia do músculo também visa identificar a adversidade. Esse teste avalia as características histológicas após a retirada de pequeno pedaço do tecido muscular. A característica presente nos achados histopatológicos é a atrofia das fibras musculares.

6. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A Amiotrofia Muscular Espinhal é considerada uma doença rara tendo em vista a baixa incidência epidemiológica da enfermidade. No Brasil, não há estudos de epidemiologia sobre o assunto, porém publicações internacionais mostram que a AME 5q tem incidência estimada em 1 caso a cada 10 mil nascidos vivos e prevalência de um a dois casos para cada 100 mil indivíduos (ARAÚJO *et al*., 2019). Ademais, percebe-se

a reduzida frequência de portadores, heterozigotos, um para cada 40 a 60 indivíduos (BAIONI & AMBIEL, 2010).

7. QUADRO CLÍNICO

A AME possui diferentes manifestações com base nos diversos tipos apresentados (zero, um, dois, três ou quatro). O quadro a seguir (tabela 1) exemplifica os quadros clínicos característicos da doença:

Tabela 1. Tipos de AME e sintomas.

Tipo	Idade de início dos sintomas	Capacidade funcional máxima
0	Pré-natal	Hipotonia profunda e insuficiência respiratória grave ao nascimento.Não atinge marcos motores.
1	0 a 6 meses	Não consegue se sentar sem apoio
2	<18 meses	Permanece sentado de forma independente, porém não consegue andar de forma independente
3	>18 meses	Anda de forma independente, porém pode perder essa habilidade com a progressão da doença
4	>21 anos	Anda e não perde essa habilidade, podendo apresentar certa fraqueza muscular

Fonte: https://iname.org.br/entenda-a-ame/tipos-de-ame/

Outrossim, a doença manifesta um padrão clínico semelhante ao miopático, com maior incursão dos músculos proximais do que os membros inferiores, os distais e os superiores. Essas últimas estruturas são as mais afetadas em comparação aos músculos do diafragma e da face, ou seja, a atrofia e a fraqueza musculares não apresentam uma distribuição homogênea (FIGUEIREDO & VIANNA, 2019).

8. TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO

A despeito de não haver tratamento específico para a AME, são necessárias medidas que irão permitir a abordagem de diversos profissionais, com atuação notável da terapia ocupacional, da fisioterapia, além de acompanhamento com o profissional médico o que permite redução na internação e melhora aspectos de qualidade de vida (VIEIRA *et al.*, 2012).

9. CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que o estudo acerca da Amiotrofia Muscular Espinhal é crucial a fim de prover educação em saúde e novas descobertas científicas que possam proporcionar melhor quadro clínico.

6. AGRADECIMENTOS

"Dedico este trabalho à minha família, cujo empenho em me educar sempre veio em primeiro lugar. À minha mãe pelo apoio incondicional nos meus sonhos e projetos com muito amor e carinho, ao meu pai pelo incentivo ao estudo e à busca pelo conhecimento de diferentes formas e à minha irmã por me trazer novos ensinamentos todos os dias, mesmo sendo tão pequena." - Anna Júlia

"Dedico este capítulo a todos que buscam o conhecimento com a finalidade de aperfeiçoar sua atuação na saúde. Assim sendo, especialmente dedico também ao meu alicerce de ensinamento e de vida, a minha família." - Nayara Galdino

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, A.P.Q.C; RAMOS, V.G; CABELLO, P.H. Dificuldades diagnósticas na Atrofia Muscular Espinhal. Arquivo de Neuro-Psiquiatria, v.63, n.1, p. 145-149, 2005.

ARAUJO, A.P.Q.C. *et al*. Guia de Discussão sobre Amiotrofia Muscular Espinhal (AME) no Brasil: Trabalhando hoje para mudar o amanhã, v.1, n.1, p.4, 2019.

BAIONI, M.T.C. & AMBIEL, C.R. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. Jornal de Pediatria, v.86, n.4, 2010.

BRASIL. Conselho Nacional de Justiça. Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) para Amiotrofia Muscular Espinhal. São Paulo, 15 de out. de 2020. Disponível em: https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=c6d4955ad871f5916322d01c693f3bb259b9cd9d. Acesso em: 06 de nov. 2020.

BRASIL. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal . Tipos de AME e Sintomas. [S.I], 2019a. Disponível em: https://iname.org.br/entenda-a-ame/tipos-de-ame/#:~:text=A%20atrofia%20muscular%20espinhal%20%C3%A9,nos%20primeiros%20meses%20de%20vida. Acesso em: 05 de nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1. Brasília – DF, 2019b. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_-Atrofia-Muscular-espinhal_CP_46_2019.pdf. Acesso em: 05 de nov. 2020.

CASTRO, R.F.S. *et al*. Análise do uso do medicamento Spinraza associado à fisioterapia na qualidade de vida de indivíduos com Atrofia Muscular Espinhal. XI Encontro Internacional de Produção Científica, 2019. Disponível em: http://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/123456789/3954/1/RAFAELLY%20FILOMENA%20SOUZA%20DE%20CASTRO.pdf. Acesso em: 02 de nov. 2020.

FIGUEIREDO, F.A. & VIANNA, D (Brasil). PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019. [*S. l.*], 22 out. 2019. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/23/Portaria-Conjunta-PCDT-Atrofia-Muscular-Espinhal-5q-Tipo-I-final.pdf. Acesso em: 16 nov. 2020.

FEITOSA, W.F.F.; SILVA, M.G.P.; CUNHA, K.J.B. Perfil de crianças com atrofia muscular espinhal em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. Revista Interdisciplinar, v.7, n.1, 2014.

NETO, F.S.S. Abordagem da fisioterapia neurofuncional no paciente com Atrofia Muscular Espinhal (ame). Environmental Smoke, v.3, n.2, p.91, 2020.

PRESTON, D. & SHAPIRO, B. Eletromiografia e distúrbios neuromusculares. Elsevier, n. 3, p. 368, 2005.

SILVA, F.S; RODRIGUES; J.M.P; BORGAMANN, A.D. Intervenção fisioterapêutica na Atrofia Muscular Espinhal: uma revisão bibliográfica. [S.I], 2019. Disponível em: https://www.riuni.unisul.br/handle/12345/8236. Acesso em: 04 de nov. 2020.

VIEIRA, L.M. *et al.* O impacto do cuidado domiciliar na evolução da síndrome deWerdnig-Hoffmann: relato de caso. Revista Médica de Minas Gerais; v. 22, n. 4, p. 458-460, 2012.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 20

VEGETARIANISMO: OS EFEITOS NA SAÚDE DE INDIVÍDUOS EM IDADES PEDIÁTRICAS

AUTORES

LARISSA GONÇALVES CAMPOS[1]
LARISSA REZENDE LIMA PEREIRA[1]
MAYRA LOURES DE OLIVEIRA[1]
RAMON FELIPE ALVES TEIXEIRA[1]
ANA KELLY TEIXEIRA ROCHA[1]
DANIEL SOUSA MACHADO[1]
GUSTAVO COELHO PEREIRA LINHARES[1]
JORGE LACERDA DE QUEIROZ[1]
LAÍS TRIGO MIRANDA[1]
SAMILA ALVES GARCIA[1]
SARA EDUARDA OLIVEIRA DA CRUZ[1]
TATIANE COSTA PEREIRA[1]

FILIAÇÃO

[1]Centro Universitário de Caratinga – UNEC.

1. INTRODUÇÃO

Caracteriza-se vegetarianismo, segundo a Sociedade Vegetariana Brasileira, como todo indivíduo que elimina de seu cardápio todos os tipos de carne, aves, peixes e seus derivados, utilizando ou não laticínios ou ovos (SOCIEDADE VEGETARIANA BRASILEIRA, 2017; PINHO *et al*., 2016). Além disso, esse grupo de pessoas investem muito em alimentos ricos em cereais, hortícolas, leguminosas, frutas e sementes (PROGRAMA NACIONAL PARA A PROMOÇÃO DE ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, 2016; DINU *et al*., 2019). O padrão alimentar vegetariano é classificado de diversas formas, dentre elas há o grupo de ovolactovegetariano, os quais excluem a carne e o pescado e admite ovos e laticínios. Os lactovegetariano retiram da sua dieta a carne, pescado e ovos e permanecem apenas com os laticínios. Os ovovegetariano retiram a carne, pescado e laticínios e aceitam a ingesta de ovos. Já o vegetariano estrito não ingere nenhum alimento de origem animal e os veganos excluem também todos os alimentos de origem animal e, ainda, procuram eliminar, todas as formas de utilização de animais de maneira exploratória e cruel (SOCIEDADE VEGETARIANA BRASILEIRA, 2017; BETTINELLI *et al*., 2019).

Os motivos que levam as pessoas a aderirem a esse perfil alimentar são inúmeros, dentre eles, valores éticos, crenças religiosas e questões ambientais, mentais e culturais, todas situações que apresentam relação direta com o bem-estar. Geralmente, as pessoas vegetarianas são mais conscientes em um contexto referente à saúde, de maneira geral, são indivíduos mais magros e mais saudáveis, comparando com as pessoas que não fazem parte do grupo exposto, apresentando baixa prevalência de fatores de risco (DINU *et al*., 2017, MARTINS *et al*., 2019; SEBASTIANI *et al*., 2019).

É notório que uma boa alimentação, rica em nutrientes, se torna de suma importância para o bom desenvolvimento da população pediátrica, uma vez que é uma fase marcada por um desenvolvimento físico e intelectual e um crescimento rápido, o que deixa esses indivíduos expostos e frágeis em situações onde ocorrem desequilíbrios nutricionais. Nesse contexto, pode ser observado consequências irreversíveis na saúde e no processo de desenvolvimento e de crescimento dessas crianças que possuem uma dieta vegetariana não acompanhada e não adequada para a sua faixa etária (BRANDÃO, 2019; AMARAL, 2017).

Dessa forma, percebe-se que a prevalência de bebês, crianças e adolescentes aderidas a esse hábito alimentar vêm crescendo constantemente, seja por influência dos pais ou por vontade própria (quando a idade permite) ou por influência social. Com ajuda de profissionais da área da saúde (nutricionistas, nutrólogos, pediatras, endocrinologistas, entre outros), deve ser formulada uma dieta adequada para a população pediátrica vegetariana, com intuito de promover o crescimento e o desenvolvimento ideal para cada fase que o mesmo se enquadra (SCHÜMANN *et al.*, 2017; ARAGÃO, 2017; BETTINELLI *et al.*, 2019).

Apesar dos empecilhos que dificultam a prática deste hábito alimentar, são observados alguns benefícios do vegetarianismo quando acompanhado por uma equipe profissional e adequada na infância, dentre os quais podem ser destacados o fato de ser muito eficiente no tratamento e na prevenção de doenças crônico-degenerativas, possuir baixo risco de manifestar hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* tipo II, obesidade, câncer e outras doenças metabólicas (REITER *et al.*, 2018; ARAGÃO, 2017).

O objetivo do trabalho é realizar uma revisão bibliográfica que analisa os possíveis benefícios e malefícios de uma dieta vegetariana na infância e na adolescência. Uma vez que a mesma está ganhando uma visibilidade e um espaço relevante na rotina dessa população, sendo de suma importância um estudo dos resultados advindos do vegetarianismo nessa faixa etária.

2. MÉTODO

O estudo representado trata-se de uma revisão integrativa, buscando discutir sobre as implicações e as limitações do vegetarianismo desde o período gestacional até a adolescência, abordando a importância da atuação profissional e da suplementação de nutrientes na dieta vegetariana. A abordagem bibliográfica constará de artigos de revistas científicas e sites oficiais da área da saúde como: Scielo, Pubmed, Sociedade Brasileira de Pediatria e Google Acadêmico. Artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola publicados, preferencialmente, entre os períodos de 2016 a 2020 serão incluídos como critério de seleção. Foram utilizados 20 artigos com os seguintes descritores: Nutrição da criança, Dieta vegetariana, Pediatria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Período Gestacional

A preocupação com um cardápio rico em nutrientes essenciais, para a promoção de uma boa saúde humana, deve ser iniciada desde o período de gestação, uma vez que a nutrição materna influencia diretamente no desenvolvimento fetal, além de ser considerada uma fase determinante para a prevenção de fatores de risco para futuras comorbidades (SEBASTIANI *et al*., 2019).

São observados nas gestantes vegetarianas alguns fatores benéficos à saúde fetal, como a ingestão de alimentos ricos em laticínios, vegetais de folhas verdes e frutas, que favorecem no peso e em outras medidas antropométricas da criança ao nascer. Em contrapartida, efeitos maléficos de uma dieta vegetariana inadequada podem ser ressaltados, como a deficiência de vitamina B12, de zinco, de ferro relacionando a anemia neonatal, de vitamina D contribuindo para o baixo desenvolvimento neurológico, e de ômega 3. Ainda, foram observadas alterações na função placentária, comprometimento do desenvolvimento fetal, transformações epigenéticas no genoma fetal, redução de fonte de nutrientes para o crescimento fetal associando a bebês Pequenos para Idade Gestacional (PIG). Além disso, existe uma relação direta entre o aparecimento de hipospádia peniana com o aumento da ingestão de fitoestrogênios, que são encontrados em frutas, oleaginosas, leguminosas e grãos (SEBASTIANI *et al*., 2019).

3.2 Período de Aleitamento Exclusivo

O período de amamentação nos primeiros 6 meses é muito importante para um bom desenvolvimento infantil, além de auxiliar no processo de melhoria da resposta imunológica da criança. Em situações de crianças e mães vegetarianas, quando o leite materno é oferecido em uso exclusivamente, se a lactante tiver um bom acompanhamento nutricional e uma dieta balanceada em vitaminas e nutrientes ideais para ela e para o lactente, atenderá a demanda alimentar indicada nessa fase da vida, até o período em que será feita a introdução de novos alimentos. Porém, quando a mãe não possui essa alimentação balanceada, há riscos de que a deficiência de macro e

micronutrientes leve ao aparecimento de doenças graves no indivíduo pediátrico (SEBASTIANI *et al*., 2019; PIMENTEL *et al*., 2018).

Nos casos em que a mãe não consegue oferecer o leite materno para o bebê, se torna necessário a introdução de uma fórmula alimentar, e quando se trata de pais vegetarianos ou veganos, pode ser realizado o aleitamento com o leite a base de proteína vegetal, incluindo a soja ou arroz, que pode ser iniciado desde o nascimento. Entretanto, essas fórmulas à base de soja contêm altas concentrações de fitatos, alumínio e fitoestrogênio, e nas de arroz há a possibilidade de contaminação por arsênio inorgânico, podendo gerar riscos importantes para a saúde do lactente, visto que à longo prazo não se conhece os efeitos desses excessos no organismo humano. Embora as fórmulas ricas em proteínas derivadas da soja possuem baixo valor nutricional, elas não apresentam um prejuízo no desenvolvimento do indivíduo alimentado (PIMENTEL *et al*., 2018; BARRANHA, 2017).

3.3 Período de Introdução Alimentar

Após os 6 meses de vida, é fundamental que haja uma introdução progressiva de outros alimentos. Sendo assim, no momento em que há a alimentação complementar, deve ser considerado a maturidade neuromotora, gastrointestinal e renal da criança, assim como adequar o suprimento com macro e micronutrientes (PIMENTEL *et al*., 2018).

Durante o período de introdução, são avaliadas a tolerância da criança aos diversos grupos de alimentos e, por isso, podem ser introduzidos todos os alimentos, devendo se atentar ao suprimento da demanda nutricional, podendo ser utilizados separadamente a suplementação de nutrientes, como a proteína de cânhamo, linhaça moída, gérmen de trigo e levedura de cerveja (PIMENTEL *et al*., 2018).

É observado ainda, que os bebês vegetarianos podem apresentar uma deficiência no crescimento, regressão do neurodesenvolvimento e anemia megaloblástica devido à deficiência de vitamina B12 (BETTINELLI *et al*., 2019).

3.4 Período da Infância e Adolescência

A inserção de hábitos alimentares saudáveis baseado no vegetarianismo ocasiona, ao longo da vida, inúmeras vantagens como a maior ingestão de vitaminas A, C e E, carotenoides, flavonoides, nutrientes antioxidantes, ferro, magnésio, potássio, ácido fólico e fibra. Ademais, reduz a fração de colesterol LDL e possui, suposta ação antitumoral. Soma-se a isso, ainda, o fato dessas crianças ingerirem menos doces e *fast food*, em comparação com indivíduos não vegetarianos. Como consequência, a população infantil que adere à dieta vegetariana possui o desenvolvimento e crescimento dentro da faixa adequada para a idade, apesar de geralmente apresentarem menor índice de massa corporal (BIARGE, 2018; PINHO *et al*., 2016; ALLENDE *et al.*, 2017; LEAL 2017).

Os fatores de risco para doenças coronarianas, são reduzidos devido o baixo teor de gordura dessas dietas quando enriquecidas com frutas, fibras e vegetais. Além disso, essa alimentação pode diminuir a pressão arterial, melhorar o perfil lipídico, prevenir câncer, diabetes tipo 2, osteoporose, cancro, obesidade, doenças cardiovasculares e, ainda, possibilita uma baixa exposição a antibióticos (MARTINS *et al*., 2019; SEBASTIANI *et al*., 2019; ANDRADE, 2018; KREY, 2017).

Porém, além de apresentar inúmeros pontos positivos, crianças vegetarianas que não possuem uma dieta bem planejada e balanceada de acordo com a sua faixa etária, podem sofrer prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor infantil e riscos de desnutrição (BETTINELLI *et al*., 2019, SEBASTIANI *et al*., 2019).

Além disso, as crianças veganas podem ingerir até três vezes mais fibras que o recomendado, isso pode atingir a absorção de minerais e provocar uma diminuição da ingesta de calorias devido à saciedade maior decorrente das fibras e sua menor digestibilidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Ademais, é de suma importância frisar que a deficiência de vitamina B12 em gestantes ou em mães que amamentam, pode refletir em um desfecho neurológico desfavorável no nascimento dessas crianças. A longo prazo, essa deficiência foi correlacionada a distúrbios neurológicos, aumentando o perigo de depressão na idade adulta em bebês nascidos de mães veganas ou vegetarianas (BETTINELLI *et al*., 2019).

Também, deve-se considerar que o cardápio vegetariano tende a ter grande volume, além de reduzida ingestão de energia e quantidade de nutrientes, com elevada taxa de substâncias que inibem a absorção de zinco e ferro. Assim, torna-se essencial a diminuição de fitatos e polifenóis da alimentação, que são responsáveis pela redução da biodisponibilidade desses minerais, imprescindíveis para uma melhor promoção do desenvolvimento neurológico infantil (ALLENDE *et al*., 2017).

A deficiência de vitamina B12 é um risco sério das dietas vegetarianas, já que esse micronutriente é de suma importância na síntese de DNA, na eritropoiese e no metabolismo do carbono, além de ter papel na conversão de homocisteína em metionina, na produção energética mitocondrial, formando, também, a bainha de mielina, o que a faz essencial para manter os axônios dos neurônios. O cardápio rico em vegetais aumenta a concentração de folato, que gera a depleção de vitamina B12. Dessa maneira, a falta desse micronutriente está associada a comprometimentos hematológicos e neurológicos e, se acontecer uma deficiência crônica, pode acarretar danos irreversíveis (SEBASTIANI *et al*., 2019).

O ácido fólico, ou vitamina B9, também pode estar reduzido nos indivíduos vegetarianos, podendo gerar anemia megaloblástica, problemas no fechamento do tubo neural nos fetos, fraqueza, anorexia, cefaleia, perda de peso, esplenomegalia e irritabilidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

3.5 Importância da Suplementação

Toda população que possui um padrão alimentar adequado, bem planejado e orientado, mesmo que seja apenas à base de vegetais, pode ser suficiente para manter os níveis nutricionais em todas as fases da vida, seja uma dieta vegetariana rica em proteínas ou em uma dieta em que se inclui a carne (SEBASTIANI *et al*., 2019).

A ingestão energética na idade pediátrica entre vegetarianos deve ser a mesma quando comparada a crianças e adolescentes não adeptos ao vegetarianismo. Entretanto, para suprir a demanda desses pacientes, torna-se necessário, muitas vezes, aumentar o volume de alimento ingerido podendo exceder a capacidade gástrica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Em lactentes e em bebês após o período de aleitamento materno exclusivo, pode haver a necessidade de ofertar alimentos mais repetidamente. Em indivíduos na idade

escolar e pré-escolar para suprir a demanda calórica, deve ocorrer o maior consumo de alimentos com alta densidade calórica, incluindo produtos à base de nozes, amendoim, macadâmia, castanhas e suas respectivas manteigas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Em relação ao suprimento proteico, esses pacientes exigem uma dieta rica em leguminosas como feijões, soja, lentilha e grão de bico, além de nozes, sementes e cereais. O que garante um suporte ideal de aminoácidos essenciais é a obtenção diversificada desses produtos, uma vez que as concentrações de lisina, metionina, cisteína e treonina são menores em frutas, verduras, legumes, sementes e cereais do que em alimentos de origem animal. Sendo assim, pode existir ainda a necessidade de suplementação de aminoácidos em cerca de 15% a 20% de crianças maiores de 6 anos e adolescentes, cerca de 20% a 30% de crianças de 2 a 6 anos e de 30% a 35% dos lactentes, a fim de assegurar uma quantidade ideal de aminoácidos e uma absorção apropriada dos mesmos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Ademais, os ácidos graxos essenciais oriundos do consumo de gordura, são importantes, uma vez que, são convertidos em ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido araquidônico (ARA) e ácido docosahexaenoico (DHA), sendo fundamentais para o crescimento e desenvolvimento do cérebro e da retina. Geralmente a ingestão ideal de gorduras deve ser em torno de 25% a 35% da quantidade calórica e crianças vegetarianas consomem menos quando comparados às onívoras e às ovolactovegetarianas, sendo a obtenção menor que 25% prejudicial ao crescimento e os abaixos de 15% geram carência de ácidos graxos essenciais. Essa deficiência pode acarretar dermatites, alteração na capacidade de cicatrização, trombocitopenia, alopecia e alterações imunológicas e neurológicas. Nesse contexto, gestantes e lactantes veganas devem se alimentar de boas fontes de ômega 3, visto que, o leite materno é uma considerável origem de DHA para o lactente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Já que, normalmente, esses indivíduos realizam um maior consumo de fibras, peneirar ou amassar os cereais é recomendado, pois o alimento pode aumentar o volume ingerido, aumentando a ingestão de calorias. Dessa forma, o ideal é realizar uma dieta bem planejada para manter a recomendação de 0,5 g/Kg/dia de fibra alimentar para crianças menores de 5 anos e, para as crianças em idade escolar, manter o máximo de 25 gramas de fibra ao dia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

A disponibilidade de ferro nas dietas vegetarianas é menor, pois o ferro presente nos vegetais é do tipo não heme, sendo de mais difícil absorção do que o ferro do tipo heme presente nas dietas que contém carnes. Sendo assim, é notório que a deficiência de ferro tem sido muito observada na população vegetariana, incluindo o grupo de crianças que aderem a esse cardápio, recomendando-se, então, o enriquecimento da alimentação com pães e cereais fortificados com o ferro heme, além e incentivar a ingestão de alimentos ricos em vitamina C, pois ela auxilia no processo de absorção do ferro (SEBASTIANI *et al*., 2019; ALLENDE *et al.,* 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

É muito comum, ainda, se observar uma deficiência de zinco nesses pacientes, pois há uma inibição da absorção de zinco dos alimentos vegetais devido a presença de ácido fítico, que é um inibidor da biodisponibilidade do zinco. Nesse contexto, é recomendado uma ingestão 50% maior de zinco que o habitual. Ademais, para essa faixa etária, é necessário estimular o consumo de cereais fortificados, como cereal matinal de milho, castanha de caju torrada, farinha de soja, linhaça em semente, feijão preto cru, grão de bico cru, farinha de centeio integral, pães integrais e amêndoa torrada (SEBASTIANI *et al*., 2019; ALLENDE *et al.*, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Crianças que adotam um cardápio vegetariano rigoroso, tendem a consumir uma menor concentração de cálcio do que as não vegetarianas, posto que não consomem leite e seus derivados. No entanto, o cálcio pode ser adquirido também por meio de alguns vegetais como couve, quiabo, soja, nabo e brócolis e alimentos fortificados. Os alimentos ricos em oxalato e os ricos em fitatos podem acarretar uma deficiência na absorção de cálcio. Já os alimentos ricos em carboidratos e a vitamina C melhoram esta absorção. A criança vegana precisa receber suplementação extra para evitar a carência desse mineral, e em casos de impossibilidade de aleitamento materno, as fórmulas infantis à base de proteína hidrolisada de arroz ou de proteína isolada de soja enriquecida com cálcio, contém uma boa fonte de cálcio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Para não haver uma deficiência de vitamina A, é necessário que a dieta desses pacientes sejam ricas em alimentos amarelos escuros, uma vez que contém betacaroteno, como, cenoura, manga, mamão, damasco, abóbora, tomate, ervilha e batata doce. Além disso, a utilização de óleos no momento do preparo desses alimentos

é benéfica, pois aumenta a absorção dessa vitamina, a qual é essencial para evitar manifestações oftálmicas, perda de apetite e diminuição do crescimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

A vitamina B12 presente em carnes bovinas, suínas, de aves, de peixes, nos ovos, nas vísceras, e em menor quantidade nos leites e derivados não está presente nos vegetais. Posto isso, crianças e adolescentes que não se alimentam desses produtos, correm risco de obter uma deficiência dessa vitamina, podendo acarretar prejuízos severos à saúde, como parestesias, hiperreflexia, clônus, irritabilidade, apatia, deterioração mental e demência. Por isso, deve ser orientada a ingestão de alimentos que são fortificados com vitamina B12 além de uma suplementação adequada para cada faixa etária, principalmente para lactantes, caso a mesma não possua um consumo regular desses alimentos (SEBASTIANI *et al*., 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

O ácido fólico é uma vitamina termossensível, a qual é essencial para o processo de divisão celular, síntese de purinas, formação medular e maturação de glóbulos vermelhos e brancos. Geralmente, esse tipo de dieta oferece valores adequados de ácido fólico, todavia, em a deficiência dessa vitamina pode ser acarretada principalmente quando o consumo é preferencialmente de vegetais fritos ou cozidos a altas temperaturas, e quando não há ingestão de frutas ou cereais fortificados. Nesse caso, é importante estimular a inclusão de alimentos como brócolis, espinafre, feijões, trigo e leveduras na alimentação desses indivíduos, principalmente de mulheres que desejam engravidar, sendo recomendado a elas o consumo de 400 mcg de ácido fólico suplementar diário, além da ingestão desses alimentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

A vitamina D tem uma atuação concomitante ao paratormônio e calcitonina no metabolismo do cálcio e fósforo, com o intuito de garantir uma mineralização óssea adequada. Nesse cenário, o pediatra deve monitorar regularmente seus pacientes vegetarianos, principalmente aqueles que são mais estritos. É recomendado que a partir da primeira semana de vida, toda criança receba suplementação de vitamina D de 400 UI por dia até que complete 01 ano de vida. Após esse período, até os 02 anos, é recomendado que haja uma suplementação de 600 UI por dia, além de orientar na importância de tomar sol diariamente. As crianças vegetarianas, devem fazer uma

suplementação na forma de ergocalciferol, de origem vegetal ou D2 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

3.6 Atuação Profissional

A atuação de profissionais de saúde no acompanhamento de gestantes, recém-nascidos, crianças e adolescentes vegetarianos é muito relevante, já que a educação nutricional devidamente preparada para cada fase do desenvolvimento, impede desequilíbrios nutricionais atendendo todas as necessidades desses indivíduos (BETTINELLI *et al.*, 2019).

É papel do pediatra monitorar e verificar de maneira cautelosa se a dieta vegetariana adotada pelo paciente está sendo eficaz e atendendo as necessidades nutricionais, evitando riscos à saúde das crianças e dos adolescentes. Ainda, cabe ao pediatra nutrólogo e ao nutricionista desenvolver um cardápio que facilite e ajude no seguimento de um apropriado hábito alimentar diário, com o intuito de manter todos os nutrientes essenciais para cada faixa etária em questão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Dessa maneira, torna-se necessário realizar uma dieta com suplementação de alguns nutrientes, os quais podem estar em deficiência como: zinco, ferro, cálcio, vitaminas D, B1, B2, B6 e B12. Além disso, é atribuído ao profissional de saúde a função de buscar conhecimento acerca das restrições do vegetarianismo e dos prejuízos acarretados ao longo dos anos em caso de um acompanhamento inadequado, para então, conseguir realizar a devida orientação para os pacientes e familiares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

4. CONCLUSÃO

Nesse contexto, nota-se a importância de uma assistência profissional qualificada ao aderir a prática do vegetarianismo, tanto no período gestacional, quanto no desenvolvimento pediátrico, além de ressaltar os pontos positivos e negativos do padrão nutricional vegetariano aos pacientes e familiares.

Em casos de déficit nutricional, é de suma importância a intervenção por meio de uma suplementação alimentar, com o intuito de evitar o surgimento de comorbidades e eventuais situações de desnutrição.

Portanto, é importante que ocorra mais investimentos em estudos voltados para essa área do vegetarianismo em crianças e adolescentes, buscando aprofundar e conhecer ainda mais acerca das vantagens e desvantagens da dieta vegetariana nessa população, uma vez que o tema está crescendo e sendo aderido no contexto pediátrico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLENDE, D.R. *et al*. Vantagens e desvantagens nutricionais de ser vegano ou vegetariano. Revista chilena de nutrição. v. 44, n.1, p. 218-225, 2017.

AMARAL, J.R.F. Vegetarianismo em idade pediátrica: revisão sistemática de documentos de orientação. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. 2017.

ANDRADE, J.V.S. Dieta vegetariana: riscos e benefícios à saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Vitória de Santo Antão, 2018.

ARAGÃO, A.C.C.C. Vegetarianismo infantil. Faculdade de Ciências da Educação e Saúde. Brasília, 2017.

BARRANHA, S.G.W. Alimentação vegetariana em idade pediátrica: Riscos, benefícios e recomendações. Universidade do Porto, 2017.

BETTINELLI, M.E. *et al*. Knowledge of health professionals regarding vegetarian diets from pregnancy to adolescence: An Observational Study. Nutrients, v. 11, n.1, p. 1149, 2019.

BIARGE, M.M. Niños vegetarianos, ¿niños sanos? Curso de Actualización Pediatría. Madrid: Lúa Ediciones, p. 223-234, v. 3,n.1, 2018.

BRANDÃO, I.M.B. Refeitório Escolar: uma reflexão sobre a Dieta Vegetariana. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, 2019.

DINU, M. *et al*. Vegetariana, dietas veganas e vários resultados de saúde: uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 57, n.1, p. 3640–3649, 2017.

KREY, I.P. Atualidades sobre dieta vegetariana. Nutrição Brasil, v. 16, n.1, 2017.

LEAL, R.G. Comida vegetariana em adolescentes: prós e contras. Revista de educação continuada da sociedade espanhola de medicina do adolescente, v.5, n.1, p. 56-65, 2017.

MARTINS, D.S. *et. al*. Alimentação vegetariana na criança e no adolescente. Acta Portuguesa de Nutrição, v. 18, n.1 p. 50-53, 2019.

PIMENTEL, D. e*t. al*. Alimentação vegetariana nos primeiros anos de vida: considerações e orientações. Acta Portuguesa de Nutrição. v. 14, n.1, p. 10-17, 2018.

PINHO, J.P. *et al.* Alimentação vegetariana em idade escolar. Repositório Aberto da Universidade do Porto. Editora Direcção Geral de Saúde, v.1, n.1, 2016.

PROGRAMA NACIONAL PARA A PROMOÇÃO DE ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL. Planejamento de refeições vegetarianas para crianças em restauração coletiva: princípios base, 2016.

REITER, M.G.R. *et al.* Riscos e Benefícios da Dieta Vegetariana em Crianças. International Journal of Nutrology. Thieme Revinter Publicações Ltda, 2018.

SCHÜMANN, S. *et. al.* Vegetarian diets in children: a systematic review. European Journal of Nutrition. v. 56, n.1, p. 1797–1817, 2017.

SEBASTIANI, G. *et al.* Os efeitos da dieta vegetariana e vegana durante a gravidez sobre a saúde de mães e filhos. Nutrients, v. 11, n.2, p. 557-586, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Vegetarianismo na infância e adolescência. Departamento Científico de Nutrologia, v.1, n.4, Julho de 2017.

SOCIEDADE VEGETARIANA BRASILEIRA. Vegetarianismo. Disponível em: https://www.svb.org.br/vegetarianismo1. Acesso em: 06 nov. 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 21

PAPEL DO ECOCARDIOGRAMA FETAL NA PREVENÇÃO DE INTERCORRÊNCIAS EM CARDIOLOGIA

AUTORES

STEFANY MONTEIRO PEIXOTO[1]
MIRIAN GABRIELA MARTINS PEREIRA[1]
THULIO CÉSAR TEIXEIRA[1]
RODRIGO AUGUSTO SILVA VIEIRA[1]
MATHEUS CAMELO FERREIRA FARIA[1]
GUSTAVO NETTO DO CARMO CARNEIRO[1]
AMANDA VILELA SANTOS[2]
MARIA CLARA CASTILHO RODRIGUES[2]
DANYELLY RODRIGUES MACHADO AZEVEDO[3]

FILIAÇÃO

[1]Discente da Universidade de Rio Verde, Goianésia, GO.
[2]Discente da Universidade de Rio Verde, Rio Verde, GO.
[3]Docente da Universidade de Rio Verde, Goianésia, GO.

1. INTRODUÇÃO

O ecocardiograma fetal é um exame ultrassonográfico utilizado para a avaliação dos padrões de crescimento do sistema cardiovascular fetal, tendo como principal finalidade o diagnóstico precoce de malformações congênitas. O exame consiste em um estudo sistemático e cuidadoso do situs atrial e das conexões veno-atrial, atrioventricular e ventrículo-arterial. Envolvendo a avaliação adequada das paredes miocárdicas, septos atrial e ventricular, além dos arcos aórtico e ductal (PEDRA *et al*., 2019).

Os equipamentos utilizados são os transdutores setoriais que permitem a obtenção de boas imagens, sendo a melhor obtida a partir do abdome, movendo-se o transdutor discretamente em direção ao tórax. Uma vez que o coração fetal foi localizado, são necessários pequenos movimentos do transdutor para que todas as estruturas cardíacas sejam analisadas. Uma ecocardiografia completa consiste quando o coração pode ser examinado da direita para a esquerda e de uma extremidade à outra (BRASIL, 2017).

O exame é realizado em gestantes a partir de 18 semanas, onde todas as estruturas podem ser analisadas. Esta é a idade gestacional inicial na qual pode-se realizar o exame, entretanto, entre 24 e 28 semanas que são obtidas as melhores imagens, quando o coração já apresenta dimensões maiores, o feto ainda se movimenta bem e os ossos não constituem barreira significativa ao ultrassom. A avaliação precoce também pode ser realizada, através da via transvaginal ou também pela transabdominal, tendo indicação em gestantes com alto risco para cardiopatia fetal (YANO *et al*., 2018).

A realização do ecocardiograma fetal no período do pré-natal é de extrema importância e necessidade, devido à diversidade quantidade de cardiopatias congênitas existentes. Sua realização interferências no diagnóstico e tratamento precoce das cardiopatias congênitas, visando reduzir a quantidade de óbitos por essas comorbidades. Sendo assim, o presente trabalho se justifica por promover mais atenção a esse tema, ao mesmo tempo sugere a realização efetiva desse exame. O objetivo do trabalho consiste na avaliação da importância do ecocardiograma fetal durante o pré-natal, a fim de evitar intercorrências cardiológicas.

2. MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura a respeito da importância do ecocardiograma fetal na prevenção de intercorrências em cardiologia. Nesse sentido, para a formulação da pergunta de pesquisa e da busca bibliográfica de evidência utilizou-se a estratégia PICO, com os seguintes conteúdos para o acrônimo (P) Ecocardiograma Fetal; (I) Prevenção; (C) Cardiopatias; (O) Pré-natal, tendo como questão clínica: o ecocardiograma fetal quando utilizado em tempo correto reduz intercorrências cardiológicas?

Para tanto, foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram levantados pelo DeCS da BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), sendo eles: *congenital heart defects*, *echocardiography*, *prognosis*. Para elaborar a combinação dos descritores, foi utilizado o operador booleano "*AND*". Somente textos com tais descritores foram selecionados para avaliação individual dos autores.

Essa revisão é composta por 6 etapas: (1) escolha da temática; (2) elaboração da questão norteadora através da estratégia PICO; (3) busca de evidências por meio da escolha dos descritores e das bases de dados a serem utilizadas; (4) determinação dos critérios de seleção dos artigos que seriam pertinentes ou não para a pesquisa; (5) análise dos artigos; e (6) apresentação de discussão e resultados.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados nos últimos 10 anos (2010-2020) em inglês, português e espanhol, que tratassem do ecocardiograma fetal, sua realização, seus benefícios e sua eficácia. Os critérios de exclusão foram: artigos sem resumo e que não apresentavam texto completo; relatos de caso; artigos duplicados; publicações que se tratavam de carta ao editor e artigos que apresentavam o uso do ecocardiograma em outras comorbidades que não as cardiopatias congênitas.

Na combinação dos descritores *congenital heart defects AND echocardiography AND prognosis*, e após a aplicação dos filtros "ano de publicação", abrangendo artigos publicados entre 2010 a 2020, e "idioma", incluindo aqueles escritos em inglês, português e espanhol, foram encontrados cinquenta e nove (59) no Scielo, nove (9) artigos na PubMed e cinco (5) na LILACS, totalizando setenta e três (73).

Após essa primeira seleção, os critérios de exclusão foram aplicados primeiramente a partir da leitura dos títulos e dos resumos. Descartou-se, então, cartas ao editor, artigos duplicados, incompletos ou sem resumo, que não apresentavam relação com o objeto de estudo, ou que não foram realizados com humanos, sendo selecionados, portanto, onze (11) da SCIELO, três (3) da PubMed e dois (2) da LILACS.

Após a leitura completa dos artigos, não se excluiu nenhum artigo, todos corresponderam ao objetivo do estudo. Com isso, após aplicação dos critérios mencionados, foram escolhidas as publicações consideradas relevantes para o trabalho, sendo selecionados quatorze (14) artigos para integrar esta revisão sistematizada.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Ecocardiograma fetal

As cardiopatias e malformações congênitas tais como transposição de grandes vasos, hipoplasia do ventrículo esquerdo, tetralogia de Fallot, alterações no septo atrioventricular, persistência do canal arterial, comunicação interatrial, comunicação interventricular, anomalia de Ebstein, ventrículo único e coarctação de aorta são grandes causas de mortalidade. Alguns fatores maternos relacionados a essas patologias incluem idade superior a 40 anos, tabagismo, uso de drogas, doenças virais como rubéola e varicela, tratamento com anfetaminas, lítio ou anticonvulsivantes, escleroderma e dermatomiosite (MAYORGA *et al*., 2013; MENDOZA, 2013; PENÃLOZA-WANDARRUGA *et al*., 2015; PINHEIRO *et al*., 2019).

Há ainda malformações extracardíacas que podem comprometer o tamanho e funcionalidade do órgão, como por exemplo o corioangioma de placenta, aneurisma da veia de Galeno, insuficiência aórtica grave, e teratoma sacrococcígeo, hérnia diafragmática, onfalocele, atresia duodenal, higroma cístico e fístula traqueoesofágica, que promovem aumento do débito cardíaco, redução do poder de contratilidade e consequente espessamento do miocárdio como tentativa compensatória (CARNERO *et al.*, 2016).

Alterações cromossômicas, como a Síndrome de Down (trissomia do 21), também estão relacionadas a essas patologias e suas complicações, especialmente

hipertensão pulmonar, devido ao hiperfluxo pulmonar, frequentemente relacionado a comunicação interatrial ou interventricular. Também há grande prevalência de defeitos do septo atrioventricular e persistência do canal arterial (MOURATO *et al.*, 2014) Cromossomopatia do q22, trissomias do 13 ou 18 também estão frequentemente relacionadas à cardiopatias fetais (MENDOZA, 2013).

As cardiopatias congênitas podem ser assintomáticas (cerca de 27% dos casos), mas também causam intercorrências como: dispneia, batimentos da asa do nariz, tiragem costal, crises súbitas de cianose, hipoxemia, sobrecargas de pressão no ventrículo direto, alterações nos fluxos de sangue intracardíacos, taquicardia, alargamento das câmaras cardíacas, degradação de células musculares cardíacas, fibrose intersticial, arritmias ventriculares ou atriais, choque, acidose, parada cardíaca, risco de morbimortalidade em longo prazo e morte súbita. O agravo das manifestações frequentemente se relaciona ao subdiagnóstico (HUBER *et al.*, 2010; GÓNGORA & OLIVEROS, 2011; ROSA *et al.*, 2011).

Durante o pré-natal as ecografias realizadas possuem baixas taxas de detecção das cardiopatias congênitas, e por isso boa parte dos diagnósticos ainda é feita após o nascimento da criança, especialmente após a ocorrência de alguma das intercorrências supracitadas. Além disso, mais de 90% das cardiopatias congênitas ocorrem sem nenhum fator de risco, por isso a avaliação criteriosa de todos as gestantes se faz de suma importância (PINHEIRO *et al.*, 2019; PENÃLOZA-WANDARRUGA *et al.*, 2015).

A não ser que haja uma indicação formal como, por exemplo, histórico familiar de cardiopatias congênitas, malformações, lúpus eritematosos sistêmico, mãe com diabetes *mellitus*, anomalias cromossômicas, a ecocardiografia não é realizada rotineiramente. O ecocardiograma de urgência também pode ser indicado em casos específicos, como alterações na silhueta cardíaca, taquicardia persistente (acima de 200 bpm), bradicardia (abaixo de 80 bpm), polidrâmnio grave, restrição do crescimento intrauterino e hidropsia fetal (MENDOZA, 2013; QUISPE & LÓPEZ, 2015).

O ecocardiograma possui alta especificidade e sensibilidade, 98% e 93%, respectivamente, com valor preditivo negativo de 99% e positivo de 93% (MAYORGA *et al.*, 2013), correspondendo ao maior aliado para diagnóstico e avaliação de cardiopatias e malformações fetais. Seus resultados são superiores às demais ecografias,

mas são utilizados em conjunto. A ultrassonografia morfológica auxilia bastante na complementação diagnóstica (SCHIERZ *et al*., 2018; PINHEIRO *et al.*, 2019).

Esse exame permite analisar e diagnosticar com precisão a maioria das cardiopatias congênitas, promovendo um melhor prognóstico e preparando a estratégias adequadas para tratar tais comorbidades. Sendo assim, o diagnóstico de cardiopatias fetais podem variar amplamente em diferentes áreas, sendo influenciado por fatores como treinamento ecocardiográfico, o nível tecnológico existente e o tempo disponível para exploração (ARGÜELLES *et al.*, 2015).

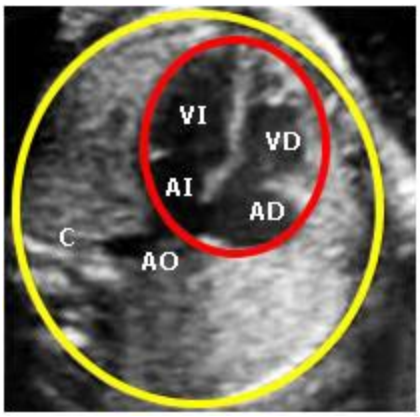
Com as imagens transversais é possível auxiliar e interpretar diagnósticos ecocardiográfico, que são divididos em: estudos básicos ou vista quatro câmaras, analisando as quatro câmaras do coração, sendo a imagem cardíaca mais útil e informativa para diagnosticar qualquer cardiopatia congênita. Durante o exame, a posição fetal que melhor facilita a observação do coração fetal é a occipitoposterior, que observa o coração fetal pelo abdome, pois não interposição tanto do esterno, quanto das costelas (MENDOZA, 2013).

Diante disso, em seguida é realizada uma avaliação transversal, que vai ser iniciada pelo abdome fetal, com a visualização da câmara gástrica à esquerda, que se detecta o coração fetal, chama-se corte de 4 câmaras, que fornece informações boas, no entanto insuficientes para fechar um diagnóstico, mas sendo possível determinar as cavidades, drenagem venosa, eixo, frequência cardíaca, posição, septos, válvulas e tamanho do coração. As anomalias cardíacas, quando encontradas, são classificadas em anomalias de tamanho, posição, estrutura, função (MENDOZA, 2013).

A imagem representa a visão ecocardiográfica das quatro câmaras, capaz de fornecer uma avaliação do tamanho do coração fetal. O coração fetal, ao apresentar um tumor ele vai ocupar um terço da caixa toraxica fetal (Figura 1). A segunda imagem apresenta um aumento espesso do rádio cardiotorácico, na localização do átrio direito (Figura 2).

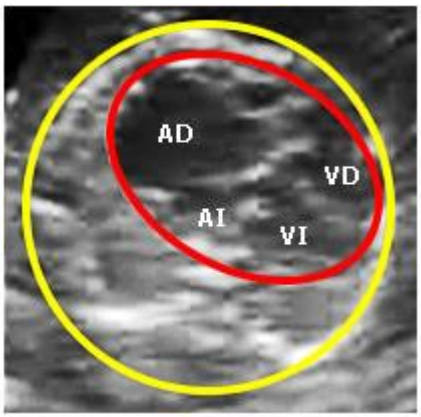
A seta na Figura 3 indica um derrame pleural e tumor gigante mediastinal, que são capazes de esmagar e deslocar o coração fetal. Pulmões (P) com aspecto ecogênico são vistos comprimindo o coração fetal no centro do tórax. Hérnia diafragmática esquerda que comprime o coração fetal, sendo assim capaz de deslocar o coração fetal.

Figura 1. Exame ecocardiográfico.



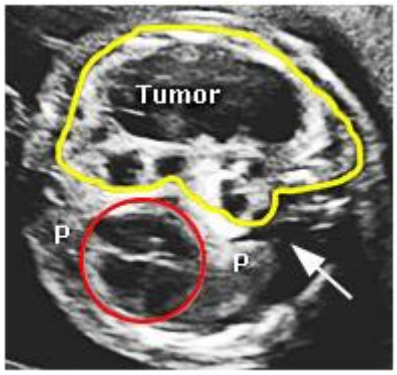
Fonte: CARNERO *et al.* (2016).

Figura 2. Exame ecocardiografico.



Fonte: CARNERO *et al.* (2016).

Figura 3. Ecocardiograma demonstrando um tumor.

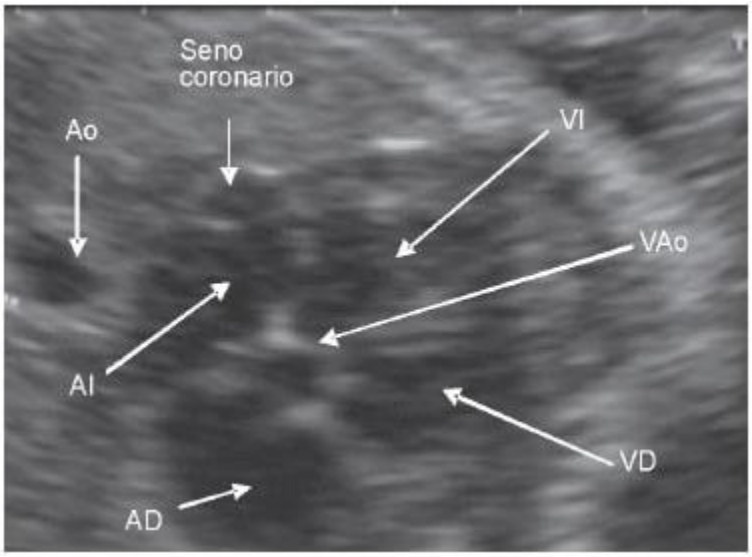


Fonte: CARNERO *et al.* (2016).

De forma descendente, pelo tórax, encontra-se as cinco câmaras enquanto na face lateral, o átrio direito, é identifica-se como seio coronário dilatado com a forma de um anel anecoico na base posterior do átrio esquerdo (AE); Ao: aorta; AD: átrio direito;

VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VAo: válvula aórtica, como demonstrado na Figura 4.

Figura 4. Apresentação do coração fetal nas de cinco câmaras.



Fonte: JARAMILLO *et al*., 2010.

A recomendação mais frequente é que a ecocardiografia seja realizada entre 20 até 28 semanas, podendo também ser realizado entre 32 e 34 semanas se houver risco, destacando diabetes *mellitus* tipo 1 (MENDOZA, 2013).

3.2 Importância do diagnóstico precoce

Um estudo de Pose & Abdala (2015), submeteu recém-nascidos assintomáticos e sem indicação de ecocardiografia ao exame, encontrando 3,7% (12 em uma amostra de 307) de patologias cardíacas (persistência do canal arterial e comunicação interatrial tipo *ostium secundum*), provando seu potencial diagnóstico se utilizado como rastreio. Ademais, foi comprovado que a capacidade diagnóstica intraútero é semelhante a pós-natal, com 87% de concordância, não havendo prejuízos em sua execução como rastreio e monitoramento (MAYORGA *et al*., 2013). A avaliação deve ser feita por alguém treinado e habilitado a realizar o exame, com conhecimento da fisiologia e anatomia, e por isso deve ser estimulada a educação continuada e capacitação dos profissionais, alertando para importância do diagnóstico correto (MENDOZA, 2013).

O exame possibilita avaliação anatômica e funcional das estruturas cardíacas, e quando uma anomalia é detectada, cardíaca ou não, é feita sua avaliação e

caracterização, pensando nas consequências imediatas da patologia e seu prognóstico a médio e longo prazo. O examinador deve desenvolver diagnósticos diferenciais e tentar prever a necessidade de intervenções no período pós-natal imediato, sendo cirúrgicas ou não (MENDOZA, 2013).

É consenso na literatura que o diagnóstico intraútero permite acompanhamento mais detalhado, possibilidade de propor intervenções para melhor conduta durante a gestação e planejamento do parto, englobando sua via (normal ou cesárea), local, nível de atenção, e, se necessário, encaminhamento da gestante para locais com suporte tecnológico adequado para ambos (mãe e recém-nascido). Além disso, previne traumas para pais e familiares, reduz gastos e aumenta a sobrevida, especialmente daqueles submetidos à correções cirúrgicas (PINHEIRO *et al.*, 2019; MENDOZA, 2013).

Procedimentos invasivos pré-natais dificilmente são realizados a não ser que haja risco iminente para mãe ou bebê, por isso o planejamento a partir do diagnóstico precoce se faz tão relevante. Pacientes que devem ser submetidos ao cateterismo cardíaco e cirurgias em que há necessidade de circulação extracorpórea se beneficiam bastante do diagnóstico intraútero para preparação e planejamento dos procedimentos (LÓPEZ *et al.*, 2012). Alguns passam por profilaxia para evitar endocardite infecciosa, além de tratamento com outras medicações que auxiliam em cada quadro (GÓNGORA & OLIVEROS, 2011).

Pode haver necessidade de repetição de intervenções, substituição de próteses, implantes de marcapasso, e até mesmo transplante cardíaco. Para a prevenção de tais intercorrências, 90% dos pacientes com diagnóstico de malformações fetais no pré-natal são intubados ainda na sala de emergência, sendo submetidos a avaliação e cirurgia precoce. Assim o prognóstico é otimizado melhorando significativamente a qualidade de vida do recém-nascido (BRASIL, 2010).

Todos esses aspectos permitem diminuição da mortalidade perinatal, pré e pós-cirúrgico. Foi evidenciado que recém-nascidos com risco habitual e anatomia compatível, que obtiveram diagnóstico de sua cardiopatia no período intraútero apresentaram mortalidade significativamente menor, quando comparados aos que tiveram diagnóstico pós-natal. A mortalidade geral após cirurgia variou entre 2% e 5% (GÓNGORA & OLIVEROS, 2011; HOLLAND *et al*., 2015).

Por outro lado, mesmo com diagnóstico precoce, aqueles com cardiopatia congênita frequentemente evoluem para óbito, com sobrevida geral apontada na

literatura de 44%. Quando o diagnóstico não é realizado no período intraútero adequado através do ecocardiograma, o prognóstico tende a ser desfavorável afetando muitos órgãos e sistemas de maneira irreversível até a vida adulta (MAYORGA *et al*., 2013).

Crianças que sobrevivem com cardiopatias crônicas tendem a apresentar cianose persistente, esforço respiratório, magreza, desnutrição, sudorese frequente, falência ventricular ao longo dos anos e tromboembolismo. Na fase adulta 33% podem apresentar hemoptise (relacionada à grave hipertensão pulmonar). Os achados do exame físico são variáveis de acordo com a gravidade da patologia, e podem mudar ao longo da vida do paciente em cada caso (GÓNGORA & OLIVEROS, 2011).

Na pesquisa de acompanhamento no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Instituo de Cardiologia do Rio Grande do Sul 13,7% dos pacientes com cardiopatias congênitas apresentavam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, com maior prevalência naqueles que apresentaram baixo ganho ponderal e/ou estatural. Cerca de 22,7% dos pacientes de idade escolar e pré-escolar apresentaram dificuldade de aprendizado, com destaque para o grupo de cardiopatias cianóticas. Além disso, os pacientes de baixo peso sofreram com infecções de vias aéreas superiores e pneumonias de repetição. Tais sequelas devem ser investigadas e tratadas. O diagnóstico precoce pode ser um aliado (HUBER *et al*., 2010).

4. CONCLUSÃO

Conforme o apresentado, a realização do ecocardiograma fetal é de suma importância para prevenção de intercorrências cardiológicas, pois quando efetuado no período apropriado, irá possibilitar melhores prognósticos aos fetos acometidos por cardiopatias, contendo um estudo acurado do situs atrial e das conexões veno-atrial, atrioventricular e ventrículo-arterial.

Nesse âmbito, o exame é imprescindível no acompanhamento pré-natal completo em todas as gestações, a partir de 18 semanas com resultados satisfatórios entre a 24º e 28º semanas, visto que 90% das cardiopatias congênitas ocorrem sem nenhum fator de risco e, por isso, é fundamental no diagnóstico e no manejo dessa intercorrência cardiológica, tendo contribuído positivamente na diminuição da mortalidade neonatal.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARGÜELLES, Z. *et al*. Diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas. Revista Espanhola de Pediatria, v. 71, n. 5, p. 262-266, 2015..

Brasil. M. S. Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, n.5, p. 302, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em 10 out 2020.

BRASIL, M. S. Síntese de evidências para polítcas de saúde: diagnóstco precoce de cardiopatas congênitas. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, v.1, p. 46, 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sintese_evidencias_politicas_cardiopatias_congenitas.pdf. Acesso em: 29set. 2020.

CARNERO, Y.C. *et al*. Anormalidades do tamanho do coração fetal: Anomalias na doença cardíaca fetal. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, v. 42, n. 4, p. 570-578, 11 dez. 2016.

GÓNGORA, L. Á. O. & OLIVEROS, D. S. Comunicación interventricular: revisión de la literatura. MediSur, v. 9, n. 6, p. 21-29, 13 dez. 2011.

HOLLAND, B. J. *et al*. O diagnóstico pré-natal de doença cardíaca congênita crítica reduz o risco de morte por comprometimento cardiovascular antes da cirurgia cardíaca neonatal planejada: uma meta-análise. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 45, n. 6, p. 631-638, 2015.

HUBER, J. *et al*. Cardiopatias congênitas em um serviço de referência: evolução clínica e doenças associadas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 94, n. 3, p. 333-338, 2010.

JARAMILLO, J. F. *et al*. Persistencia de la vena cava superior izquierda: Diagnóstico e importancia prenatal. Revista Colombiana de Cardiologia, v. 17, n. 2, p. 61-74, 2010.

LÓPEZ, M.M. *et al*. Anomalías venosas sistémicas más frecuentes en el feto: embriología, diagnóstico prenatal y asesoramiento cardiogenético. Revista Cubana de Pediatría, v. 84, n. 2, p. 188-196, 2012.

MAYORGA, H. C. *et al*. Cardiopatías congénitas: diagnóstico prenatal y seguimiento. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, v. 78, n. 5, p. 349-356, 2013.

MENDOZA, L. Ecocardiografía fetal en el diagnóstico de malformaciones congénitas cardiacas. Revista del Nacional, v. 5, n. 2, p. 21-31, 2013.

MOURATO, F. A. *et al*. Prevalência e perfil das cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar na síndrome de Down em serviço de cardiologia pediátrica. Revista Paulista de Pediatria, v. 32, n. 2, p. 159-163, 2014.

PEDRA, S. R. F. *et al*. Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.112, n. 5, p. 600-648, 2019.

PENÃLOZA-WANDARRUGA, J. E. *et al.* Prevalencia de hallazgos anormales en ecocardiogramas fetales en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga (Colombia), 2007-2013. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, v. 66, n. 2, p. 110-115, 2015.

PINHEIRO, D.O. *et al* Acurácia do diagnóstico pré-natal de cardiopatias congênitas. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 41, n. 1, p. 11-16, 2019.

POSE, G. & ABDALA, D. Uso de la ecocardiografía neonatal como screening para la detección temprana de cardiopatías congénitas. Archivos de Pediatria del Uruguay, v. 86, n. 4, p. 309-312, 2015.

QUISPE, F. M. & LÓPEZ, G.E. Ecocardiografía fetal: situación actual de diagnóstico en el Hospital Obrero N° 2, CNS. Gaceta Médica Bolíviana, v. 38, n. 1, p. 14-18, 2015.

ROSA, L. V. *et al.* Miocardiopatia não compactada - uma visão atual. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 97, n. 1, p. 13-19, 2011.

SCHIERZ, I. A. M. *et al.* Avaliação clínica cardíaca em recém-nascidos com massas intratorácicas diagnosticadas no pré-natal. Jornal Italiano de Pediatria, v. 98, n. 44, p. 01-07, 2018.

YANO, J. P. R. *et al*. Achados mais frequentes na ecocardiografia fetal. Revista da Sociedade Brasileira de Ultrassonografia, v.1, n. 25, p. 15-18, 2018.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 22

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: DIAGNÓSTICO E MANEJO

AUTORES

AMANDA VILELA SANTOS[1]
MARIA CLARA CASTILHO RODRIGUES[1]
MIRIAN GABRIELA MARTINS PEREIRA[2]
THULIO CÉSAR TEIXEIRA[2]
RODRIGO AUGUSTO SILVA VIEIRA[2]
MATHEUS CAMELO FERREIRA FARIA[2]
STEFANY MONTEIRO PEIXOTO[2]
GUSTAVO NETTO DO CARMO CARNEIRO[2]
DANYELLY RODRIGUES MACHADO AZEVEDO[3]

FILIAÇÃO

[1]Discente da Universidade de Rio Verde, Rio Verde, GO.
[2]Discente da Universidade de Rio Verde, Goianésia, GO.
[3]Docente da Universidade de Rio Verde, Goianésia, GO.

1. INTRODUÇÃO

As malformações congênitas encontram-se como uma das principais causas de morbimortalidade em crianças de 0 a 6 anos, sendo que 40% dessas malformações enquadram as cardiopatias congênitas (PRIGENZI, 2012). A ocorrência das cardiopatias congênitas é de cerca de oito para cada mil nascidos vivos, segundo a Organização Mundial da Saúde, e apresentam constantemente associadas à emergência pediátrica em virtude das ocorrências de procedimentos cirúrgicos e internações hospitalares, sendo que aproximadamente um terço desses pacientes com cardiopatias são graves e potencialmente letais, necessitando de intervenção imediata (SALIBA & FIGUEIREDO, 2019).

As cardiopatias congênitas consistem em uma anomalia do coração e dos grandes vasos intratorácicos presentes ao nascimento, que interferem no correto fluxo sanguíneo no interior do órgão intervindo na sua função cardiovascular (PEDRA *et al*., 2019). Elas são divididas entre acianóticas e as cianóticas. Dentre as acianóticas existem comunicações (interatrial, interventricular, persistência do canal arterial – PCA) e as estenoses de valvas (pulmonar, aórtica). Dentre as cianóticas existem a Tetralogia de Fallot (TF), a Transposição das Grandes Artérias (TGA) e a Drenagem Anômala de Veias Pulmonares (DAVP), entre outras (NORDON & PRIGENZI, 2012).

A complexidade e a heterogeneidade das cardiopatias congênitas vêm sendo concedida a etiologias multifatoriais, resultante de interações entre variados genes (fatores genéticos) e fatores ambientais (BARONEZA, 2019). O seu diagnóstico é uma supervisão associada do obstetra, ao realizar a ultrassonografia na atenção pré-natal, uma vez que 10% dos casos retratam fatores de risco identificável nesse período, e do pediatra, ao examinar detalhadamente o Recém-Nascido (RN), auscultar o coração e pesquisar possíveis modificações que possam indicar malformações internas, síndromes, e alterações genéticas associadas a cardiopatias (NORDON & PRIGENZI, 2012). Entretanto, de acordo com os registros do Sistema Nacional de Nascidos Vivos, as notificações relacionadas às malformações congênitas do coração notificadas no Sistema Único de Saúde (SUS), indicam incidência de 0.06 aquém da esperada, ou seja, aproximadamente 1.680 casos por ano de 28 mil casos, refletindo que o diagnóstico não é realizado adequadamente e, consequentemente, a falta de tratamento adequado, faz com que aumente o número de óbitos (BRASIL, 2017).

O objetivo desse estudo foi destacar os métodos diagnósticos das cardiopatias congênitas e o manejo empregado no tratamento adequado aos indivíduos da primeira infância, correlacionando o diagnóstico precoce desde o pré-natal até a intervenção cirúrgica.

2. MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura acerca do diagnóstico pré-natal e manejo terapêutico empregado em cardiopatias congênitas. Para a construção da pergunta de pesquisa e da busca bibliográfica de evidência utilizou-se a estratégia PICO, com os seguintes termos para o acrônimo (P) Cardiopatias congênitas; (I) Diagnostico; (C) Tratamento; (O) Pré-natal, tendo como questão clínica: o diagnóstico de cardiopatias congênitas no pré-natal permite o tratamento adequado e cura definitiva dos casos?

Para tanto, foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram levantados pelo DeCS da BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), sendo eles: "*heart defects, congenital*", "*diagnosis"* e "*treatment"*. Para realizar a combinação dos descritores, foi utilizado o operador booleano "*AND*". Somente textos com tais descritores foram selecionados para avaliação individual dos autores.

Essa revisão é composta por 6 etapas: (1) escolha da temática; (2) elaboração da questão norteadora através da estratégia PICO; (3) busca de evidências por meio da escolha dos descritores e das bases de dados a serem utilizadas; (4) determinação dos critérios de seleção dos artigos que seriam pertinentes ou não para a pesquisa; (5) análise dos artigos; e (6) apresentação de discussão e resultados.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados nos últimos 10 anos (2010-2020) em inglês e português, que tratassem de diagnóstico e manejo de cardiopatias congênitas; que fizessem menção no título ou resumo à associação entre ecocardiograma fetal e ultrassonografia obstétrica utilizados no pré-natal e seus efeitos.

Os critérios de exclusão foram: artigos sem resumo e que não apresentavam texto completo, relatos de caso; artigos duplicados; publicações que se tratavam de carta

ao editor e artigos que apresentavam estudos sobre cardiopatia congênita em adultos e em animais.

Na combinação dos descritores "*heart defects, congenital*" *AND* "*diagnosis" AND "treatment"*, e após a aplicação dos filtros "ano de publicação", abrangendo artigos publicados entre 2010 a 2020, e "idioma", incluindo aqueles escritos em inglês e português , foram encontrados trinta e seis (36) artigos na PubMed, dezoito (18) no Scielo e treze (13) na LILACS, totalizando sessenta e sete (67).

Após essa primeira seleção, os critérios de exclusão foram aplicados primeiramente a partir da leitura dos títulos e dos resumos. Descartou-se, então, cartas ao editor, artigos duplicados, incompletos ou sem resumo, que não apresentavam relação com o objeto de estudo, ou que não foram realizados com humanos, sendo selecionados, portanto, quatro (4) da PubMed, nove (9) da SCIELO dois (2) da LILACS.

Após a leitura completa dos artigos, excluiu-se um (1) artigo da Pubmed que não correspondia ao objetivo do nosso estudo. Com isso, após aplicação dos critérios mencionados, foram escolhidas as publicações consideradas relevantes para o trabalho, sendo selecionados quatorze (14) artigos para integrar esta revisão sistematizada. A Figura 1 ilustra as etapas utilizadas para seleção dos artigos em um fluxograma.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As Cardiopatias Congênitas (CC) constituem um grupo heterogêneo e diversos que cursa com diferentes manifestações clínicas, ou até mesmo a ausência delas, pelo menos em determinada idade. Sua incidência varia de 4 a 9 por 1.000 nascidos vivos (WEBER *et al.*, 2010).

Podem ser classificadas em cianóticas e acianóticas. Nas cardiopatias congênitas cianóticas ocorre uma interferência no fluxo sanguíneo através dos pulmões, ocasionando assim uma redução da saturação de oxigênio na circulação, gerando uma cianose generalizada. Pegando dois estudos como base, houve predomínio da tetralogia de Fallot (15,2%), seguida da atresia pulmonar (10,8%) e da transposição das grandes artérias (5,7%) (HUBER *et al.*, 2010; NEVES *et al.*, 2020).

Já nas cardiopatias congênitas acianóticas o sangue oxigenado é encaminhado para a circulação sistêmica através do *shunting*, que acontece do lado do coração

esquerdo para o lado do coração direito. São divididas em comunicações (interatrial, interventricular, persistência do canal arterial - PCA) e as estenoses de valvas (pulmonar, aórtica). As mais prevalentes dos estudos foram a estenose pulmonar (22,9%), a comunicação interatrial (22,5% a 27%), a PCA (14,3% a 21,6%) e a comunicação interventricular (18,5%). Sendo essa cardiopatia mais prevalente do que as cianóticas (HUBER *et al.*, 2010; NEVES *et al*., 2020).

Quanto aos sinais e sintomas 27% dos pacientes eram assintomáticos. Os pacientes com cardiopatia cianótica tinham significativamente mais história de dispneia do que os não cianóticos (76,1% e 45,5%, respectivamente). História de infecções de repetição em vias aéreas superiores foi encontrada em 38,9%; em vias aéreas inferiores, em 13,6%; no trato gastrointestinal, em 1,9%; no trato urinário, em 4,7%; e nas meninges, em 0,7%. Não houve diferença quanto à ocorrência dessas infecções entre os pacientes com cardiopatia cianótica ou acianótica. Tinham diagnóstico definido de imunodeficiência 0,3% dos pacientes. Apresentaram crises convulsivas 10,4%. Nasceram prematuramente 10,1% dos pacientes avaliados (PEDRA *et al.*, 2019; NEVES *et al*., 2020).

As CC podem cursar com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP). Alguns sintomas podem revelar o grau da HAP como: dispneia, fadiga, limitação para atividades diárias e físicas, dores precordial e torácica, tonturas, síncope, cianose e hemoptise. Provocam insuficiência cardíaca (55,4%). Crianças podem apresentar taquicardia e respiração acelerada. No entanto os sintomas típicos são cansaço e intolerância ao esforço físico, sendo a falta de apetite e dificuldade de crescimento, complicações comuns (PEDRA *et al*., 2019).

Provocam cianose (32,5%). É importante ressaltar que existem situações que podem encobrir a cianose em pacientes com CC cianótica, como, por exemplo, a presença concomitante de anemia, devido a uma quantidade insuficiente de hemoglobina insaturada na corrente sanguínea para produzir a coloração azulada da pele. Existe também a probabilidade de alguns pacientes se tornarem cianóticos somente ao esforço físico, sendo, necessária a realização de um exame físico e busca da história do paciente, aliados a exames complementares indispensáveis para fazer o diagnóstico diferencial da cianose (PEDRA *et al*., 2019).

Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, 13,7% dos pacientes tinham algum grau de atraso. Os pacientes com cardiopatia cianótica tinham, mais

frequentemente, história de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor do que os não cianóticos (20,3% e 10,6%, respectivamente). Os pacientes com baixo ganho ponderal e/ou estatural (46,6%) tinham maior prevalência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor do que os sem baixo ganho (22,3% e 6,3%, respectivamente) (PAULA *et al*., 2020).

Além de provocarem também, arritmias cardíacas, sopros cardíacos, choque, hipóxia, acidose, agravos neurológicos, parada cardíaca, morte súbita, com elevada taxa de mortalidade intrauterina e pós-natal, especialmente até os 5 anos de idade (WEBER *et al*., 2010).

Há evidência de uma alta taxa de mortalidade intrauterina e pós-natal decorrente de cardiopatia congênita. Os exames de imagem como a ultrassonografia obstétrica (translucência nucal) e a ecocardiografia fetal, principalmente realizados até o primeiro trimestre, foram os mais utilizados para identificação das anormalidades cardíacas, sendo essenciais para o diagnóstico conclusivo. O exame físico criterioso e o exame de saturação periférica de oxigênio também foram utilizados (PAVÃO *et al*., 2018).

Um dos objetivos do diagnóstico pré-natal é a detecção das CC, cujo prognóstico depende, na maior parte das vezes, do planejamento do parto em centro de referência especializado, contribuindo para um melhor atendimento do recém-nascido e aumentando as chances de sucesso no tratamento. A ecocardiografia fetal é indicada para gestantes de alto risco, ainda que seja bastante acurada, a maioria dos recém-nascidos cardiopatas nascem sem diagnóstico. Isto porque muitos casos de cardiopatias congênitas ocorrem em grupos de baixo risco e não são detectados pelo rastreamento no momento do ultrassonografia pré-natal (PAVÃO *et al*., 2018).

As cardiopatias congênitas que têm a maior probabilidade de diagnóstico pré-natal são as que manifestam formas mais graves, combinadas a anomalias cromossômicas e malformações extracardíacas, e, consequentemente apresentam um risco aumentado de morte neonatal. Os avanços nos métodos diagnósticos, e especialmente na precocidade de execução dos procedimentos terapêuticos, aumentam as chances da população de indivíduos susceptíveis e por tanto aumentam a expectativa de vida nesses pacientes (PAVÃO *et al*., 2018).

A ultrassonografia baseia na avaliação de todos os órgãos e sistemas, enfatizando-se o sistema cardiovascular, mediante a obtenção de cortes básicos (quatro câmaras, eixos longos e eixos curtos) e determinação da frequência e ritmo cardíaco,

indicando alterações nestes sem absolutamente definir o tipo de malformação. Já o ecocardiograma é especializado na avaliação cardíaca fetal, retratando exclusivamente o sistema cardiovascular, com obtenção de corte transverso (para determinar a posição da aorta e veia cava inferior em relação a coluna vertebral), um corte das câmaras cardíacas para avaliação das cavidades cardíacas, e, da junção atrioventricular, além de cortes de eixo longo e eixo curto que apontam a relação entre átrios e ventrículos, determinando o diagnóstico específico para malformações cardíacas (PAVÃO *et al*., 2018).

A Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG) orienta a avaliação ultrassonográfica no exame de fetos de baixo risco como parte da rotina pré-natal. Essa conduta também auxilia no reconhecimento de fetos sob risco de síndromes genéticas e malformações congênitas. As suspeitas de anomalias cardíacas deverão ser minuciosamente avaliadas através do ecocardiograma fetal. Estudo comparou a utilização a ultrassonografia e ecocardiograma, identificando uma taxa de êxito superior do ecocardiograma (75%) em comparação a ultrassonografia obstétrica (72%).

Quando o ecocardiograma é realizado no pré-natal existe a possibilidade de tratamento ainda intraútero o que comprova a importância do rastreamento e da indicação do ecocardiograma fetal no diagnóstico específico das cardiopatias. Por mais que ele seja o método ideal para o diagnóstico de CC, seja fetal ou pós-natal, a sua utilização como ferramenta de triagem parece inviável, por causa do seu alto custo e escassez de profissionais aptos a realizar o procedimento.

O diagnóstico pré-natal por meio da ecocardiografia fetal reduz a mortalidade por essa doença, contudo para isso, utiliza-se outros métodos de triagem, como o exame clínico criterioso e a oximetria de pulso. O exame clínico criterioso no recém-nascido pode estabelecer manifestações precoces de cardiopatias congênitas que não foram verificadas em exames pré-natais como a ausculta de sopro cardíaco, presença de cianose, desconforto respiratório e outros sinais que podem passar despercebidos durante o exame físico.

Visto que a maioria das cardiopatias congênitas críticas cursa com redução da saturação periférica de O2 (hipoxemia) no período neonatal, a Oximetria de Pulso (OP) tem progredido como um método de triagem para CC em neonatos, apresentando grande potencial, complementarmente ao exame clínico, como ferramenta de triagem.

A aferição da oximetria de pulso é simples, sendo necessário que o recém-nascido esteja com as extremidades aquecidas e o monitor evidencie uma onda de traçado homogêneo. O resultado normal baseia-se na saturação periférica maior ou igual a 95% em ambas as medidas e diferença menor que 3% entre as medidas do membro superior direito e membro inferior. Se o resultado for anormal, uma nova aferição precisará ser realizada após 1 hora. Uma vez confirmado o resultado, um ecocardiograma deverá ser realizado dentro das 24 horas. Este teste apresenta sensibilidade de 75% e especificidade de 99%, portanto, algumas cardiopatias críticas podem não ser identificadas por ele, em especial a coarctação de aorta. A realização da oximetria não descarta a necessidade de realização de exame físico minucioso e detalhado em todo recém-nascido, antes da alta hospitalar.

No âmbito do Sistema Único de Saúde, não está previsto o acesso à triagem pré-natal para CC, só é disponibilizado o ultrassom quando o feto apresenta algum tipo de má-formação ou quando a gestante possui diabetes, cardiopatia, hipertensão arterial, lúpus ou tem mais de 35 anos de idade. A precisão de infraestrutura e de pessoal altamente capacitado para otimização da triagem pré-natal para CC através da ultrassonografia e do ecocardiograma dificulta a instalação e o alcance da técnica de forma generalizada na esfera do SUS. Se faz necessário a urgência de preparo para diagnosticar e tratar mais precocemente as cardiopatias congênitas, diminuindo o mau seguimento e acompanhamento, com consequências graves para as possíveis crianças e famílias.

Após o nascimento, a ecocardiografia permanece como o exame diagnóstico de eleição para complementar o exame clínico inicial. O auxílio da ressonância magnética pode ser visto em situações específicas, por exemplo, quando há dúvidas ao ecocardiograma ou quando existem exames ecocardiográficos conflitantes, quando se deseja avaliar a aorta, sem necessidade de expor o paciente à radiação, se existe interesse na determinação de fibrose miocárdica e também pode ser utilizada para avaliação pós-operatória que envolvem a aorta ou a artéria pulmonar e seus ramos. A tomografia é utilizada como complementação diagnóstica em adultos e para avaliação da circulação pulmonar (KAPINS *et al*., 2010).

Outro método de diagnóstico após o nascimento da criança é a angiografia planar tradicional, mas ela é limitada pela aquisição de imagens bidimensionais de estruturas anatômicas complexas, como as habitualmente encontradas nas cardiopatias

congênitas. A angiografia rotacional (3D-RA) e a reconstrução das imagens em 3D são duas novas ferramentas no diagnóstico e tratamento dessas cardiopatias e demonstram importante avanço na área de imagens, proporcionando uma multiplicidade de projeções da árvore vascular, com uma única injeção de contraste e riqueza de detalhes que a técnica planar não fornece (KAPINS *et al*., 2010).

Algumas cardiopatias podem estar associadas a outras malformações incompatíveis com a vida, e nesses casos a interrupção da gestação pode ser recomendada. Contudo, o diagnóstico isolado de cardiopatia não é critério para tal procedimento, configurando ação ilegal. Em casos extremos pode ser recomendada cirurgia intrauterina, visando minimizar danos. Suas principais indicações incluem estenose aórtica grave, estenose pulmonar com septo íntegro e forame oval restritivo, fluxo tricúspide anormal, hidropsia fetal e hipoplasia da câmara direita. O prognóstico ainda deve ser melhor avaliado, com elevada mortalidade fetal associada. Piores desfechos frequentemente estão relacionados a instabilidade hemodinâmica (BARCELOS *et al*., 2019).

Após o nascimento da criança há métodos de alívio rápido, como a utilização de oxigênio, intubação logo após o parto, morfina e betabloqueadores, fenilefrina que aumentam o fluxo sanguíneo para o corpo e/ou o procedimento de flexão dos joelhos até o tórax do bebê, elevando o fluxo sanguíneo para os pulmões.

Em muitos casos é feita profilaxia para tromboembolismo (ROSA *et al.*, 2011). O tratamento medicamentoso pode incluir adenosina, verapamil, amiodarona, procainamida, propafenona, fármacos utilizados principalmente para eventos arrítmicos na infância (MAGALHÃES, *et al*., 2016).

Há opção de tratamento percutâneo, que visa diminuir o uso de métodos invasivos, que tem como complicações mais frequentes hematoma de via de acesso e febre não relacionada a infecção decorrente do procedimento. Podem ser úteis em diversas cardiopatias como: acianóticas - comunicação interatrial, interventricular, forame oval patente, persistência de canal arterial, estenose pulmonar ou aórtica, hipoplasia do ventrículo direito, entre outras; e cianóticas - tetralogia de Fallot, estenose pulmonar, transposição de grandes artérias, atresia tricúspide etc. Os procedimentos percutâneos apresentam resultados positivos significativos, a curto e longo prazo, corroborando para sua ampla utilização (WEBER *et al*., 2010).

A criança pode seguir em tratamento farmacológico e ser submetida à cirurgia corretiva de acordo com a cardiopatia durante a primeira infância, contudo, estudos apontam que a melhor época para procedimentos corretivos das cardiopatias é entre 3 e 11 meses (PFEIFFER *et al.*, 2010). Ainda existe um déficit de cirúrgicas para cardiopatias congênitas (estimado em 54% em 2008 no Sergipe), pois os centros de atendimento nem sempre conseguem realizar a quantidade de procedimentos necessários comparados ao número de casos existentes (LEITE, 2012).

O tratamento cirúrgico é direcionado para a correção necessária em cada cardiopatia, variando de acordo com a anatomia, grau de obstrução (quando existente). Na tetralogia de Fallot, por exemplo, são comumente realizadas as cirurgias de Blalock Taussig ou de Pottse Waterston-Cooley, ou nos casos de transposição de grandes artérias cirúrgicas de Jatene ou "*switch* arterial" (NEVES *et al.*, 2020).

Possíveis complicações após procedimentos cirúrgicos podem envolver atelectasias, derrame pleural, laringite, pneumotórax, entre outros. Em todos os casos, novos exames são feitos rotineiramente para acompanhamento a evolução de cada paciente (PFEIFFER *et al.*, 2010).

Em casos extremos, na fase final da doença, pode ser necessário transplante cardíaco. Suas principais complicações incluem rejeição do órgão, infecção e isquemia do órgão. O estudo evidenciou taxa de sobrevida em 10 anos de 60,5%, e 26,7% em 20 anos, nos pacientes transplantados, com baixas taxas de doença vascular ou doença linfoproliferativa, sendo 7,4% e 11%, respectivamente, em 10 anos. Dessa forma, é possível afirmar que os resultados do procedimento em questão são satisfatórios (MIANA *et al.*, 2014).

4. CONCLUSÃO

A avaliação do RN com suspeita de cardiopatia deve ser realizada de maneira bastante elaborada e criteriosa. Os métodos diagnósticos mais utilizados e relevantes para a sobrevida dos pacientes com cardiopatias congênitas são a ultrassonografia fetal e o ecocardiograma fetal. Outros métodos utilizados para o rastreamento e diagnóstico das CC nos recém-nascidos são o exame físico criterioso, a oximetria de pulso e o ecocardiograma do recém-nascido, constituindo métodos diagnósticos de rastreamentos eficientes.

Além disso, as últimas décadas propiciaram um avanço considerável no tratamento das cardiopatias congênitas, estando disponíveis hoje em dia recursos farmacológicos e procedimentos especificamente criados para tratamento dessa condição. Os casos de cardiopatias cianogênicas, algumas vezes há necessidade de tratamento no período neonatal, como na maioria das crianças portadoras de transposição das grandes artérias e nos casos de cardiopatias dependentes do canal arterial. Nos casos de cardiopatias acianogênicas com hiperfluxo pulmonar, na maioria das vezes, é possível programação cirúrgica eletiva, geralmente nos primeiros 6 a 12 meses de idade, como nos casos de comunicação interatrial ou interventricular. Dependendo da necessidade, as operações podem ser realizadas com ou sem o auxílio de circulação extracorpórea. No período neonatal, os benefícios do cateterismo intervencionista e da cirurgia cardíaca pediátrica são notáveis e estão bem documentados. Entretanto, esses recursos apenas serão plenamente explorados se a cardiopatia for precocemente suspeitada pelo clínico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPPELLESSO, V.R. & AGUIAR, A.P. Cardiopatias congênitas em crianças e adolescentes: caracterização clínico-epidemiológica em um hospital infantil de Manaus-AM. O Mundo da Saúde, v. 4, n. 2, p. 144-153, 2017.

HUBER, J. *et al.* Cardiopatias congênitas em um serviço de referência: evolução clínica e doenças associadas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 94, n. 3, p. 333-338, 2010.

LEITE, D.C.F. *et al.* Tratamento das cardiopatias congênitas em Sergipe: proposta de racionalização dos recursos para melhorar a assistência. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 27, n. 2, p. 224-230, 2012.

MIANA, L.A. *et al.* Transplante cardíaco pediátrico e congênito: experiência de vinte anos em um hospital brasileiro terciário: Experiência de 20 anos com transplante cardíaco pediátrico e em portadores de cardiopatias congênitas. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 29, n. 3, p. 322-329, 2014.

NEVES, R.A.M.S. *et al.* CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: manifestações clínicas e tratamento. Revista Científica Online, v. 12, n. 1, p. 01-33, 8 ago. 2020.

NORDON, D.G. & PRIGENZI, M.L. Cardiopatia congênita: difícil diagnóstico diferencial e condução do tratamento. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 14, n. 1, p. 24-26, 2012.

PAULA, Í.R. *et al*. Influência da cardiopatia congênita no desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes. Fisioterapia e Pesquisa, v. 27, n. 1, p. 41-47, 2020.

PEDRA, S.R.F.F. *et al.* Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.1, n.2,, p. 600-648, 2019.

PFEIFFER, M.E.T. *et al*. Avaliação clínica e funcional tardia de arritmias em crianças operadas de Tetralogia de Fallot. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 95, n. 3, p. 295-302, 2010.

ROSA, R.F.M. *et al*. Espectro óculo-aurículo-vertebral em pacientes com defeitos cardíacos congênitos. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 95, n. 4, p. 436-440, 2010.

SALIBA, A. *et al*. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. Jornal de Pediatria, v. 96, n. 3, p. 279-288, 2019.

SALIM, T.R. *et al.* Desigualdades nas Taxas de Mortalidade por Malformações do Sistema Circulatório em Crianças Menores de 20 Anos de Idade entre Macrorregiões Brasileiras. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, p. 315-324, 2020.

SALIM, T.R. *et al.* Mortalidade por Doenças e Malformações do Aparelho Circulatório em Crianças no Estado do Rio de Janeiro. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 106, n. 6, p. 464-473, 2016.

TREVISAN, P. *et al.* Anormalidades cromossômicas entre pacientes com cardiopatia congênita. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 101, n. 6, p. 495-501, 2013.

WEBER, C.K. *et al*. Perfil de pacientes com cardiopatia congênita submetidos a procedimentos percutâneos em um centro terciário: análise de 1.002 casos. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, v. 20, n. 4, p. 408-412, 2012.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 23

MANEJO DE QUEIMADURAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

AUTORES

MARIANA NUNES LIMA DIAS[1]
LUCAS HENRIQUE DE CARVALHO MACHADO[2]
JOÃO HENRIQUE SANTOS MARTINS[2]

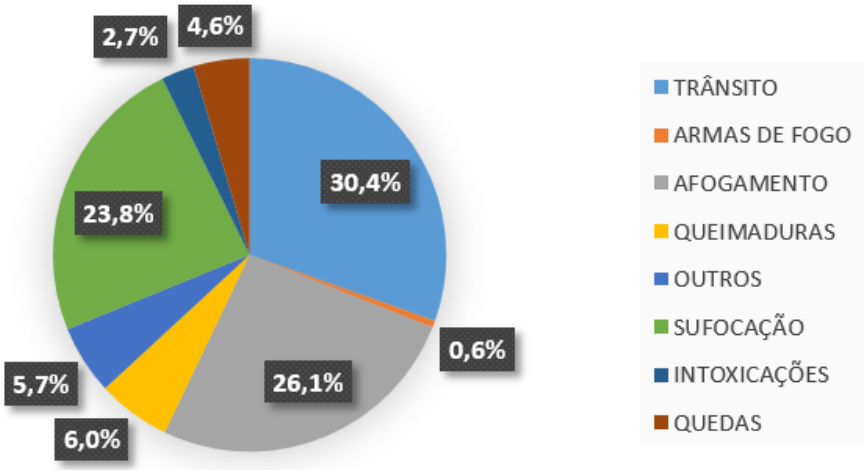
FILIAÇÃO

[1]Acadêmica do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas).
[2]Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí (Univás).

1. INTRODUÇÃO

Queimaduras são lesões decorrentes de agentes que geram um calor excessivo, o qual causa danos aos tecidos do corpo e morte celular. As queimaduras são a quarta maior causa de óbitos infantis no Brasil. No ano de 2019, houve 21.023 mortes por queimadura em crianças entre 0 e 14 anos de idade, totalizando 6% de todos outros óbitos infantis causados por acidentes (Gráfico 1). Além disso, 40% das vítimas de queimaduras no Brasil são crianças, sendo que, 80% dos acidentes ocorrem em casa, e a maioria deles na cozinha (BRASIL, 2012).

Gráfico 1. Mortes por acidentes em crianças de 0 a 14 anos no Brasil, em 2018.



Fonte: DATASUS (2018).

As queimaduras podem ocorrer por diversas causas, implicando em ocorrências que dependem do que as causou. Assim, as causas mais comuns incluem: escaldadura (queimadura por líquidos quentes), a qual acomete mais as crianças com menos de 5 anos; contato com objetos quentes e fogo, a qual é mais grave e atinge maior extensão; queimaduras provocadas por substâncias químicas, e dentre elas a ingestão de soda cáustica é a com maior ocorrência; queimaduras por exposição elétrica (Figura 1), acometendo mais as crianças com menos de 5 anos, bem como fazendo vítimas mais velhas que entram em contato com fios elétricos por empinar pipas (SHAH, 2017).

Figura 1. Criança vítima de queimadura por eletricidade, após morder um fio elétrico.

Fonte: Strobel (2017).

A admissão do paciente envolve a avaliação da queimadura, levando em conta a profundidade, causador, extensão, local, bem como a eventual lesão inalatória, o politrauma e outros fatores que podem estar relacionados (SHAH, 2017).

1.1. Fisiopatologia

Quando há uma queimadura, há também indução a uma intensa resposta metabólica, maior que em outras lesões e traumas. Há intensa desidratação, com perda de fluidos, sobrecarregando os sistemas que fazem a homeostase dos líquidos corporais, renal e cardiovascular, bem como na homeostase dos gases, pulmonar (WILLIAMS, 2009).

Há a liberação de diversos mediadores químicos, que aumentam a permeabilidade vascular. Com isso, há formação de edema, após uma grande queimadura, a qual se forma também em tecidos não queimados, devido à perda de proteínas oriunda da queimadura. Há também queda na pressão arterial, no débito cardíaco e na temperatura e consumo de oxigênio, todos devido às perdas excessivas de líquidos, o que levam consequentemente à hipoperfusão, hipovolemia e acidose láctica. Além destas ocorrências, há aumento da resistência à insulina, aumento do metabolismo e reações inflamatórias.

A perda de proteínas citada acima se dá devido à proteólise aumentada da musculatura esquelética. A resposta às ocorrências acima se dá com liberação de alguns hormônios, como a aldosterona e o ADH, que estimulam a retenção de sódio e reabsorção tubular renal de água, na tentativa de aumentar o volume sanguíneo.

Conforme há correção do edema, a água e o sódio são excretados pelos rins, mas ainda há persistência da antidiurese (NIELSON, 2017; JESCHKE, 2008).

2. MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como observacional, qualitativo descritivo. Foi seguida uma estratégia, elaborando o tema; definindo os descritores, bem como os critérios de exclusão e inclusão; fazendo a leitura de todos os artigos incluídos e retirando aqueles que não se encaixavam; coletando os dados; realizando a redação e interpretação de todas as informações; realizando a redação final do texto.

Inicialmente, as palavras-chaves foram associadas aos Descritores em Ciência da Saúde (DECS). A busca pelas referências bibliográficas ocorreu entre os meses de outubro e novembro de 2020, utilizando o PubMed, biblioteca eletrônica que disponibiliza diversas coleções de periódicos científicos e livros em diversas áreas do conhecimento, incluindo a área da saúde; bem como a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), biblioteca similar ao PubMed. Ainda foram utilizados, dados da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), do Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), bem como uma cartilha disponibilizada pelo Ministério da Saúde, a qual tratava sobre o tratamento para emergências em queimaduras.

Foram selecionados os descritores da língua portuguesa: pediatria; queimaduras; acidentes. Para a pesquisa dos artigos foram usadas as seguintes estratégias de pesquisa: (queimaduras); (queimadura) *AND* (pediatria); (acidente) *AND* (pediatria). Nos descritores em inglês, utilizaram-se os descritores (*burn*); (*pediatric*) *AND* (*burn)*; *(pediatric) AND (burn) AND (wound care); (pediatric) AND (burn) AND (emergency).*

Nesta busca pela literatura, foram selecionados artigos nos idiomas Português e Inglês. Para os critérios de inclusão, os livros e artigos escolhidos sobre a temática em questão, foram publicados no período de 2001 a 2020. Já os critérios de exclusão foram os livros e artigos em outro idioma e que não atenderam aos objetivos do estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Aspectos clínicos

Os aspectos clínicos dos ferimentos por queimadura variam de acordo com o grau do dano causado, os tecidos atingidos (profundidade) e a causa. Nas queimaduras

de 1° grau: Calor, dor, hiperemia; No 2° grau: Dor, hiperemia, edema e presença de bolhas; No 3° grau: Apresenta ferida de aspecto seco, branca ou marrom, e pouca dor, devido à destruição dos nervos sensitivos; E, finalmente, No 4° grau as estruturas profundas, como vasos, ossos, tendões e nervos danificados podem ser visualizados, devido ao dano causado nas camadas superficiais da derme. Toda vítima de queimadura está, também, em risco de entrar em estado de choque (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da queimadura.

Grau de ferida	Camada da pele atingida	Sinais e sintomas	Exemplo de ocorrência
1° Grau	Epiderme	Hiperemia, calor e dor. Não apresenta bolhas.	Queimadura de sol
2° Grau	Derme	Dor, hiperemia, bolhas e edema	Líquidos quentes
3° Grau	Hipoderme	Dor pouco intensa (devido aos danos aos nervos), ferida seca, podendo ser branca ou marrom.	Queimaduras por chama, químicas e elétricas
4° Grau	Tecido subcutâneo, músculos, fáscia, tendões e ossos	As estruturas profundas são visualizadas devido à destruição da derme.	Queimaduras por chama de longa exposição; queimaduras químicas

Fonte: Strobel & Fey (2017).

3.2. Diagnóstico

Além da classificação apresentada anteriormente, também há a regra dos nove (ou regra de Wallace) (Tabela 2, Figura 2), que é utilizada para calcular a porcentagem da superfície corporal que foi atingida, ou seja, essa classificação é utilizada para medir a extensão da lesão (NOVAES, 2003; VALE, 2005).

Quanto à gravidade da queimadura, depende-se de um ou mais dos seguintes fatores:

- Extensão ou profundidade maior que 10%;
- Idade inferior a 3 anos;
- Presença de lesão inalatória ao exame físico;
- Politrauma ou doenças prévias associadas;
- Queimadura química;
- Queimadura elétrica;

Tabela 2. Regra dos nove (Wallace).

A:

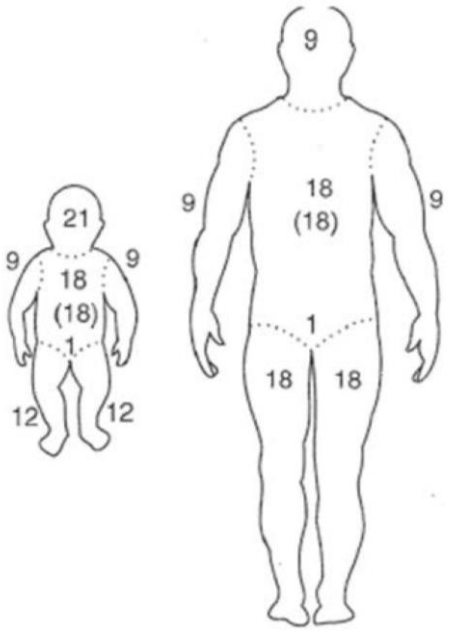
Faixa etária	Segmento corporal (SC)	Porcentagem referente ao SC
Até 1 ano	Cabeça e pescoço Cada Membro Inferior Demais Segmentos	19% 13% =Tabela 2-B
1 a 10 Anos	Cabeça e pescoço Cada Membro Inferior Demais Segmentos	(19-idade)% [13+ (idade/2)]% =Tabela 2-B

B:

Segmento Corporal (SC)	Porcentagem referente ao SC
Cabeça e pescoço	9%
Cada membro superior	9% (x 2)
Cada quadrante do tronco	9% (x 4)
Cada coxa	9% (x 2)
Cada perna e pé	9% (x 2)
Genitais e períneo	1%
Total	100%

Legenda: A- regra para crianças de até 10 anos. B- regra para maiores de 10 anos. Fonte: Vale (2005).

Figura 2. Representação da regra dos nove (Wallace).



Fonte: Timerman *et al*. (2019).

Ainda, se a queimadura ocorreu em áreas consideradas “nobres” (olhos, orelha, face, pescoço, mãos, pés, região inguinal, grandes articulações, e órgãos genitais, bem como queimaduras que atinjam a camada óssea, deve ser considerada grave.

Caso o dano seja fruto de violência, maus-tratos ou tentativa de autoextermínio, das quais deve ser realizada notificação às autoridades competentes (BRASIL, 2012).

Caso o paciente enquadre-se em alguma das situações acima, é recomendado sua transferência a uma unidade de tratamento de queimaduras, sendo extremamente importante o envio de um relatório detalhado sobre as informações já colhidas do mesmo, as condutas seguidas pela equipe e exames realizados, para garantir a eficácia no tratamento.

3.3. Tratamento

O objetivo dos primeiros-socorros em vítimas de queimaduras é a redução da dor e minimizar a extensão da queimadura, não interferindo com a avaliação e o cuidado do paciente. O tratamento pré-hospitalar, geralmente é inadequado, com apenas de 13% a 20% das crianças recebendo tratamento analgésico. O controle da dor deve ser realizado sempre que disponível, podendo ser feito utilizando diversos medicamentos ou simplesmente cobrindo a queimadura com uma gaze umedecida (HUDSPITH & RAYATT, 2004).

O ministério da Saúde divulgou uma cartilha com objetivo de orientar a conduta a ser tomada no socorro de vítimas de queimadura, sendo ela:

1- Antes da chegada à sala de emergência: o processo de queimadura deve ser interrompido imediatamente; Logo após, devem ser removidas quaisquer vestimentas cobrindo a área afetada, bem como joias, piercings e próteses. As lesões devem, então, ser cobertas com tecido limpo e umedecido, tudo deve ser feito antes mesmo da chegada ao hospital, podendo ser realizado até mesmo por membros da família.

2- Após a chegada à sala de emergência: As vias aéreas devem ser prontamente examinadas, identificando quaisquer corpos estranhos ou obstruções, que devem ser removidos, e se necessário, deve-se aspirar as vias aéreas; Identificar a origem da queimadura, seja química (a equipe deve estar devidamente paramentada, o agente químico deve ser identificado, neutralizado e removido por completo), elétrica (observar

se houve local de entrada e saída da corrente; checar se houve parada cardíaca no momento do trauma) ou térmica.

3- Os procedimentos gerais são: A ferida deve ser higienizada com água e clorexidina degermante a 2% ou sabão neutro; Oxigênio deve ser administrado através de uma máscara umidificada, sendo mantido por até 3 horas, caso haja suspeita de intoxicação por monóxido de carbono; Avaliar a presença de qualquer lesão inalatória; Manter a cabeceira da maca elevada o tempo todo; Indicar intubação do paciente (Caso apresente um dos seguintes: Escala de coma Glasgow menor que 8; PaO2 menor que 60; PaCO2 maior que 55; Dessaturação de O2 menor que 90 ou haja edema na face ou orofaringe); Avaliar presença de queimaduras circulares no tórax e realização de oximetria de pulso; Avaliação de traumas associados, doenças prévias ou outras incapacidades e adoção de providências imediatas; Exposição da área queimada; Acesso venoso, de preferência calibroso e periférico, mesmo que seja na área queimada, e, apenas caso o mesmo seja impossível, utilizar acesso venoso central; Instalação de sonda vesical de demora para controle de diurese, caso a área queimada seja superior a 10%, no caso de crianças; Realização de escarotomia de tórax, membro superiores ou inferiores, quando o médico julgar necessário.

4- Tratamento de dor: Utiliza-se Dipirona, em medidas de 15 mg a 25 mg/Kg, aplicada de forma Endovenosa; ou Morfina, em medidas de 10 mg diluídas em 9 mL de Soro Fisiológico a 0,9%, sendo administrado de 0,5 a 1 mg (considerando que 1 mg = 1 mL) para cada 10 Kg de peso (BRASIL, 2012).

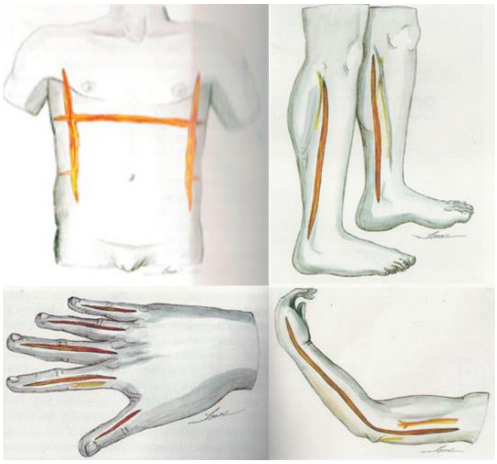
O tratamento das queimaduras pode ser duradouro, dependendo da extensão e gravidade das lesões, que são as seguintes: nas queimaduras de primeiro grau, deve-se realizar hidratação da queimadura e do paciente e, devido à sua gravidade menor, geralmente pode ser tratada em casa; queimaduras de terceiro e quarto grau, nas quais são necessárias o cuidado médico imediato, para evitar o choque do paciente, o mesmo deve manter-se hidratado e aquecido o tempo todo. É quase garantida a formação de tecido cicatricial, sendo corrigido apenas através de cirurgias de reconstrução com enxertos (HUDSPITH & RAYATT, 2004).

No tratamento do paciente, é essencial evitar a hipotermia, seguindo o mantra de "resfriar a queimadura e aquecer o paciente". Vestimentas devem ser removidas imediatamente, para impedir qualquer exposição térmica ou química. A ferida deve ser lavada em água em temperatura de 2°C a 15°C por 20 minutos ou até a dor se subsidiar.

Uso de gelo pode piorar o dano, causando hipotermia, desta forma, não deve ser utilizado. Uso de cremes ou unguentos pesados deve ser evitado por interferir na avaliação do dano, por parte dos médicos. O uso de mel ou óleos não reduz a formação de cicatrizes, podendo até ser detrimental ao diagnóstico (STROBEL& FEY, 2017).

Ainda, é importante ter em mente o uso da técnica de escarotomia. Esta, pode ser necessária a ser realizada em crianças, uma vez que a queimadura pode ter levado à síndrome compartimental, prejudicando a circulação e podendo levar à maior quantidade de danos do local. A técnica da escarotomia consiste em técnicas de incisão, evidenciadas abaixo (figura 3) (PALMIERI, 2016).

Figura 3. Locais para escarotomia.



Fonte: Atheneu (2008).

4. CONCLUSÃO

O exposto acima apresenta a gravidade e as complicações que uma queimadura pode manifestar. Assim, evidencia-se a importância de vigiar as crianças e tomar cuidado com objetos que são deixados ao alcance delas, bem como garantir a segurança do local em que a se encontram, a fim de prevenir acidentes que poderão causar queimaduras. Além disso, os responsáveis pelas crianças também devem saber realizar os primeiros-socorros, caso seja necessário. E aos médicos, cabe a competência de saber classificar e tratar as lesões de maneira adequada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNOCHE, C. *et al*. Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 113, n. 3, p. 449-663, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cartilha para tratamento de emergências das queimaduras. Brasília, 2012.

HUDSPITH J, R.S. First aid and treatment of minor burns. BMJ, v.1, n.1, p.328:1487-9, 2004.

JESCHKE, M.G. *et al*. Pathophysiologic response to severe burn injury. Annals Surgery, v.248, n.3, p.387-401, 2008.

NIELSON, C. B. *et al*. "Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management." Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association, v.38, n.1, 2017.

NOVAES, F.N. Primeiro atendimento ao paciente queimado. Jornal Brasileiro de Medicina, v.1, n.84, p.56-62, 2003.

PALMIERI, T. L. Pediatric Burn Resuscitation. Critical Care Clinics, v.32, n.4, p.547–559, 2016.

SHAH, A.R. & LIAO, L.F. Pediatric Burn Care. Clinics in Plastic Surgery, v.44, n.3, p.603–610, 2017.

STROBEL, A.M. & FEY, R. Emergency care of pediatric burn. Emergency Medicine Clinics, v. 36, n. 2, p. 441-458, 2018.

VALE, E.C.S. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 80, n. 1, p. 9-19, 2005.

WILLIAMS, F.N. *et al*. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition and drugs. Journal of the American College of Surgeons, v. 208, n. 4, p. 489-502, 2009

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 24

CONDUTA EM CRISES HIPERCIANÓTICAS EM PACIENTES COM TETRALOGIA DE FALLOT

AUTORES

RICARDO HENRIQUE FREITAS TAVARES[1]

FILIAÇÃO

[1]Discente de Medicina, Universidade Católica de Pernambuco, Recife/PE.

1. INTRODUÇÃO

A tetralogia de Fallot (TF) é uma cardiopatia congênita cianótica, a qual é caracterizada por quatro anomalias, sendo elas: amplo defeito septal que gera comunicação interventricular (CIV), dextroposição da aorta (também chamada de "cavalgamento da aorta", ou seja, deslocamento da porção inicial da artéria aorta para direita), estenose da valva pulmonar e hipertrofia ventricular direita. A etiologia desses defeitos ainda não foi totalmente evidenciada, mas sabe-se que é de origem multifatorial, dessa forma, alguns agentes externos, teratógenos, podem favorecer o surgimento da tetralogia, a exemplo do fármaco Isotretinoína, que pode causar prejuízos mesmo com o consumo em até um mês antes da fecundação. Além disso, algumas alterações cromossômicas estão associadas à doença, como as trissomias nos cromossomos 21, 18 e 13; e há indícios de uma relação entre TF e microdeleções em 22q11 (BARREIRA, 2017).

Os pacientes com Tetralogia de Fallot apresentam a sintomatologia em diferentes graus de acordo com a gravidade das alterações cardíacas – principalmente, em relação à extensão da abertura no septo interventricular – sendo a cianose o sinal mais característico da doença devido à mudança no fluxo sanguíneo pulmonar e à passagem de sangue entre os ventrículos, as quais geram uma oxigenação insuficiente do sangue. Ademais, podendo estar associado um quadro de dispneia e, em casos mais graves e não tratados, déficit de crescimento e crises hipoxêmicas (também denominadas de crises hipercianóticas) que consistem em episódios súbitos de grave hipóxia e cianose que são desencadeados por pequenos esforços (como alimentação, choro, evacuação etc.), tais episódios podem levar à síncope e, inclusive, ao óbito quando ocorre prolongamento da hipercianose.

Desse modo, em virtude das crises de hipóxia potencialmente letais, é necessário o conhecimento correto do manejo dos pacientes que apresentam quadros graves de tetralogia de Fallot e desenvolvem crises hipercianóticas, caracterizando, assim, o objetivo geral deste estudo. Quanto aos objetivos específicos, são eles: analisar a fisiopatologia das crises; evidenciar os tratamentos não cirúrgicos, bem como os cirúrgicos; e ressaltar a conduta para evitar as crises.

2. MÉTODO

O estudo trata-se de uma revisão de literatura sobre a conduta em crises hipoxêmicas em pacientes com TF, que apresentou pesquisa bibliográfica entre os meses de outubro e novembro do ano de 2020, nas bases de dados SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), da Orphanet, dos Manuais MDS edição para profissionais, da ANVISA e das publicações do Google Acadêmico. O estudo consiste na análise da fisiopatologia das crises hipercianóticas, das condutas não cirúrgicas e cirúrgicas, além das orientações necessárias para prevenir o surgimento das crises hipoxêmicas.

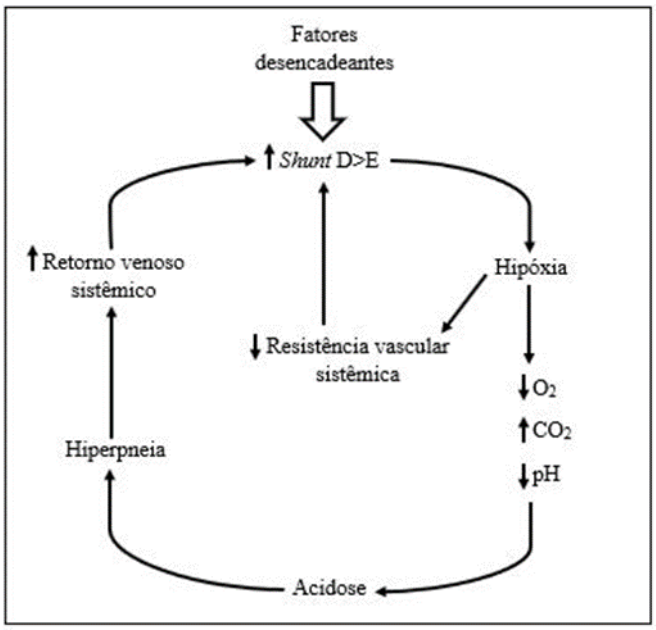
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Fisiopatologia das crises hipercianóticas

Uma crise hipoxêmica ocorre, primordialmente, pelo aumento do *shunt* direito>esquerdo (passagem de sangue do ventrículo direito para o ventrículo esquerdo devido à comunicação interventricular), que pode ser desencadeado pela redução da resistência vascular sistêmica e periférica, pelo maior retorno venoso e pelo aumento da obstrução da via de saída do ventrículo direito (devido à elevação da resistência vascular pulmonar ou ao espasmo do infundíbulo) (SOUZA, 2009; DORIGO, 2000). Esses fatores podem ser gerados por choro, agitação, evacuação, exercícios físicos, calor excessivo, febre, desidratação, uso de anestésicos, infecções broncopulmonares, anemia, entre outros (SOUZA, 2009).

Quando o *shunt* D>E aumenta, inicia-se a crise hipercianótica. O ventrículo esquerdo começa a ejetar sangue cada vez menos oxigenado para a grande circulação, causando hipóxia, então há a redução da resistência vascular sistêmica e a elevação dos níveis de dióxido de carbono, o que proporciona a acidificação do sangue (redução do pH), dessa forma, a resposta do organismo é aumentar a frequência e a intensidade da respiração (hiperpneia) para compensar a baixa saturação de oxigênio, contudo, essa ação aumenta o retorno venoso pela diminuição da pressão intratorácica, logo, ocorre a intensificação do *shunt* (SOUZA, 2009; DORIGO, 2000), estabelecendo um círculo vicioso (Figura 1).

Figura 1. Representação da fisiopatologia da crise hipercianótica.



3.2. Abordagem não cirúrgica

3.2.1. Alteração de posição e local

Quando a criança apresenta uma hipóxia mais leve, é recomendado que permaneça relaxada em um ambiente calmo e pode-se colocá-la de cócoras (agachada) ou, no caso de bebês, deve-se fletir os joelhos sobre o tórax (BAFFA, 2018), pois essa postura permite maior fluxo sanguíneo para o pulmão, melhorando a oxigenação do sangue (RIBEIRO *et al.*, 2019).

3.2.2. Administração de oxigênio

Caso a crise hipercianótica não diminua, é necessário administrar oxigênio a parir de máscara ou de cateter nasal (SOUZA, 2009) para aumentar a saturação de oxigênio e diminuir a hipóxia, mas é preciso garantir que a criança permaneça calma durante o uso do oxigênio, a fim de não causar choro ou agitação e, assim, piorar o quadro.

3.2.3. Administração de morfina e cetamina

O uso da morfina via intramuscular, subcutânea ou intravenosa (dose de 0,1 mg/kg de peso corporal) é recomendado para sedar o paciente, diminuindo a

agitação e a hiperpneia. No entanto, a morfina pode causar vasodilatação e supressão respiratória, o que gera uma piora do quadro de hipóxia, então uma alternativa é o uso de cetamina via intramuscular (dose 2 mg/kg), que possui efeito vasoconstritor e aumenta a resistência vascular sistêmica, assim, há a diminuição do *shunt* D>E e da hipóxia (SOUZA, 2009).

3.2.4. Administração de betabloqueadores e Fenilefrina

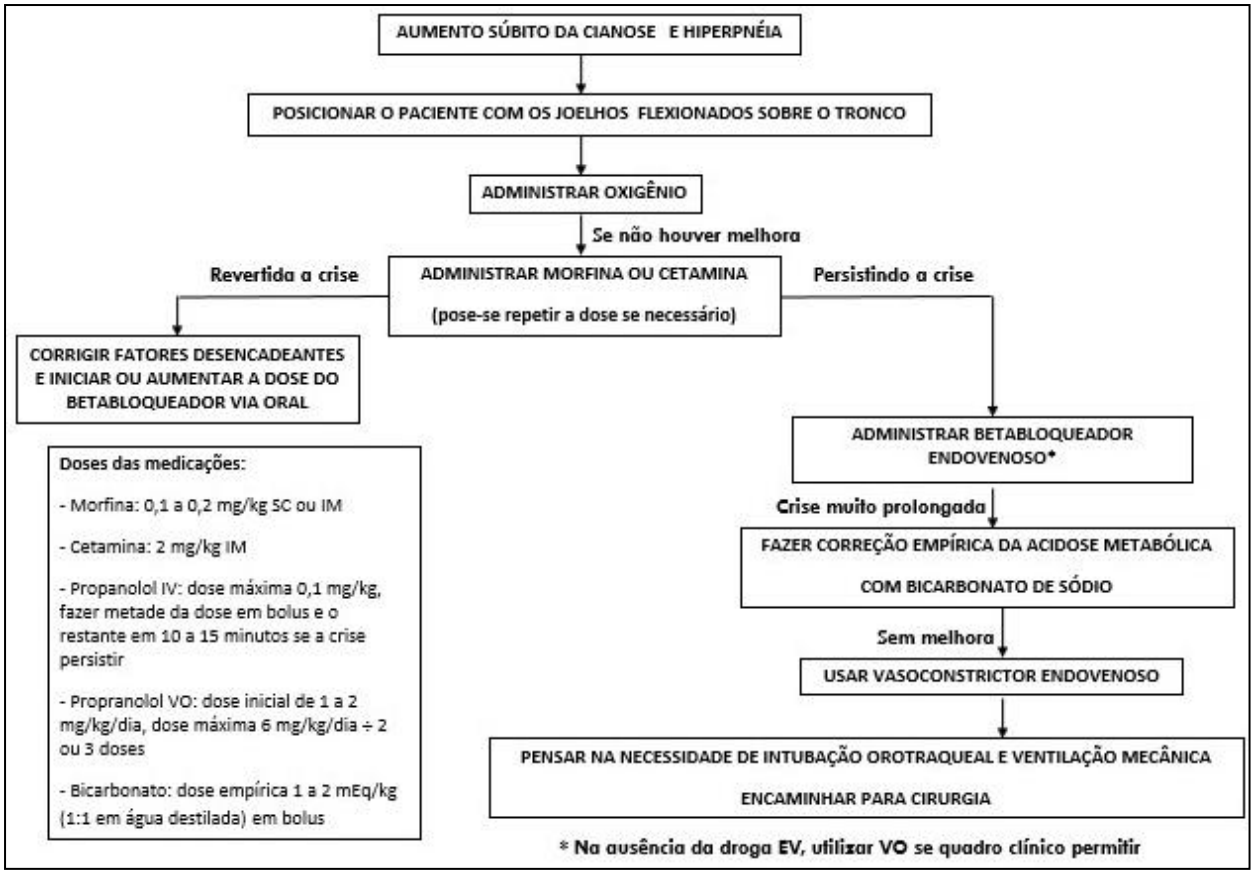
O uso de betabloqueadores é indicado caso a crise persista, sendo administrado Esmolol intravenoso (dose 100–500 mcg/kg por 1 minuto e proceder com infusão de 25–100 mcg/kg/min; dose máxima de 500 mcg/kg/min) ou Propranolol intravenoso (dose 0,015–0,02 mg/kg, escalonada para efeito; dose máxima 0,1-0,2 mg/kg), ademais, o Propranolol pode ser usado via oral (dose 0,25 a 1 mg/kg a cada 6 horas) até a correção definitiva com o intuito de prevenir recidivas (BAFFA, 2018).

Além dos betabloqueadores, outra opção é a Fenilefrina (dose 5–20 mcg/kg a cada 10–15 minutos e proceder com infusão de 0,1– 0,5 mcg/kg/min conforme necessário; infusão máxima 5 mcg/kg/min e bolus máximo 500 mcg) (BAFFA, 2018).

3.2.5. Tratamento de possível acidose metabólica

Em casos de crise prolongada, pode se estabelecer acidose metabólica, dessa forma, é necessário administrar bicarbonato de sódio intravenoso (dose 1 mEq/kg) para a reversão do quadro após realizar medidas para controlar a hipercianose (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma da conduta não cirúrgica em crises de hipóxia.



Fonte: Souza (2009).

3.2.6. Tratamento em recém-nascidos

No caso dos recém-nascidos, a cianose pode ser amenizada com a persistência do canal arterial (ducto que conecta a artéria aorta à artéria pulmonar e permite a passagem de sangue), pois o sangue insuficientemente oxigenado pode fluir da artéria aorta para a artéria pulmonar, logo, o sangue pode seguir para o pulmão e sofrer novamente hematose, garantindo uma saturação de O2 maior.

Os recém-nascidos ainda possuem o canal arterial, mas, com o tempo, ele se fecha, então é necessária a administração de prostaglandinas (PGE1) para manter o canal arterial aberto até a realização da correção cirúrgica e evitar crises de hipercianose (SANTOS & CARIÇO, 2017).

3.3. Abordagem cirúrgica

3.3.1. Tratamento paliativo

Quando o paciente possui baixo peso ou anatomia desfavorável para o tratamento definitivo, é necessário realizar um tratamento paliativo para esperar o desenvolvimento da criança até que a correção cirúrgica total seja possível.

A cirurgia de Blalock-Taussig modificada é a técnica paliativa mais usada e consiste em conectar a artéria subclávia à artéria pulmonar ipsilateral através de um conduto sintético de três a quatro mm de diâmetro (SANTOS & CARIÇO, 2017), desse modo, parte do sangue com oxigenação insuficiente, que passaria pela artéria subclávia, retorna para a artéria pulmonar, então o sangue segue novamente para o pulmão, onde é reoxigenado, assim, ocorre o aumento da saturação de oxigênio sanguínea.

3.3.2. Tratamento definitivo

A correção cirúrgica é imprescindível para as crianças com Tetralogia de Fallot, pois a taxa de sobrevida de pacientes com correção cirúrgica total é de mais de 30 anos em 85% dos casos (ANDERSON & BAILIARD, 2009), enquanto 45% dos pacientes não tratados não chegam a 5 anos e 70% aos 10 anos (BAFFA, 2018).

Primeiramente, é necessário interromper o fluxo sanguíneo entre o ventrículo direito e o ventrículo esquerdo. Para isso, é realizado um procedimento que consiste em fechar a abertura do septo interventricular a partir da colocação de um *patch* (“remendo”, geralmente de pericárdio bovino), cessando a comunicação interventricular (SANTOS & CARIÇO, 2017).

Também é colocado, se possível e necessário (baseado no Z-SCORE), um *patch* transanular pulmonar (“anel pulmonar”) para ampliar e desobstruir a via de saída do ventrículo direito, melhorando o fluxo pulmonar e a oxigenação do sangue. Entretanto, essa técnica confere maior risco ao paciente de desenvolver insuficiência da valva pulmonar e, a longo prazo, sobrecarga ventricular direita (WANDERLEY, 2019), por isso é necessário que o cirurgião avalie a melhor conduta para cada paciente, a fim de evitar possíveis complicações desnecessárias decorrentes da cirurgia.

3.4. Orientações para prevenção

Em crianças que ainda não realizaram a correção cirúrgica definitiva, é fundamental orientar os responsáveis a respeito de algumas medidas para prevenir o aparecimento de crises hipoxêmicas e evitar os possíveis danos.

As medidas preventivas são: evitar que a criança realize exercícios físicos intensos e exposição ao calor excessivo, controlar o choro e agitações, manter uma hidratação regular para evitar desidratação, controlar rapidamente a febre e a constipação intestinal, bem como procurar tratamento precoce contra anemia e infecções broncopulmonares, nos ouvidos e urinárias. Também é importante o combate à poliglobulia (aumento de glóbulos vermelhos), pois eleva a viscosidade do sangue, o que dificulta a circulação do sangue, principalmente microcirculação, agravando o quadro de cianose (SOUZA, 2009).

4. CONCLUSÃO

Este estudo analisou o manejo do paciente com Tetralogia de Fallot em quadro de crise hipercianótica, dividido em quatro etapas: a fisiopatologia das crises, onde foi descrito como ocorre a crise hipoxêmica, que se inicia com o aumento do *shunt* do ventrículo direito para o ventrículo esquerdo, para melhor entender as condutas nesse caso; o tratamento não cirúrgico, o qual apresenta diversas técnicas, como flexão dos joelhos sobre o tórax e administração de fármacos (morfina, betabloqueadores) que servem para amenizar uma emergência de hipóxia; o tratamento cirúrgico, que mantem o paciente em condições favoráveis por um determinado tempo (paliativo) até que se possa realizar a correção cirúrgica definitiva, o que proporciona uma boa qualidade de vida e sobrevida ao paciente, ressaltando a importância da execução da cirurgia total; por fim, foram descritas orientações para prevenir os episódios de hipercianose – a exemplo de evitar agitações, controlar a febre e desidratação etc.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, R. & BAILLIARD, F. Tetralogy of Fallot. Orphatnet. 2009. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=820. Acesso em: 17 nov. 2020.

BAFFA, J.M. Tetralogia de Fallot. Manual MSD - Versão para Profissionais de Saúde. 2018. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/pediatria/anomalias-cardiovasculares-cong%C3%AAnitas/tetralogia-de-fallot. Acesso em: 24 out. 2020.

BARREIRA, M.C. Tetralogia de Fallot: um desafio multidisciplinar [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina de Lisboa, 2017.

BRASIL. ANVISA. Risco de teratogenicidade associado ao uso de Roacutan® (isotretinoína). 2015. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cartas-aos-profissionais-de-saude/2015/roacutan-r-isotretinoina-2013-risco-de-teratogenicidade-associada-ao-uso-do-medicamento-roche-29-de-outubro-de-2015/view. Acesso em: 17 nov. 2020.

DORIGO, A.H.J.L. Crise hipercianótica: como diagnosticar e tratar. Revista Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, pag. 34-36, 2000.

SANTOS, P.E. & CARIÇO, A. Tetralogia de Fallot. Pedipedia Pro. 2017. Disponível em: https://pedipedia.org/pro/artigo-profissional/tetralogia-de-fallot. Acesso em: 24 out. 2020.

SOUZA, G. Crise de hipóxia. Dr. Paulo Roberto Margotto – Neonatologia em Ação. 2009. Disponível em: http://paulomargotto.com.br/crise-de-hipoxia-2/. Acesso em: 16 nov. 2020.

WANDERLEY, L.C. Quando devemos ampliar o anel pulmonar na tetralogia de Fallot? Uso crítico do Z-SCORE. Cardiosurgerypost – Conteúdo educacional. 2019. Disponível em: https://www.cardiosurgerypost.com/single-post/2019/02/02/PRESERVAR-O-ANEL-PULMONAR-OU-USAR-PATCH-TRANSANULAR-NA-TETRALOGIA-DE-FALLOT-USO-CR%C3%8DTICO-DO-Z-SCORE. Acesso em: 17 nov. 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 25

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE SÍFILIS CONGÊNITA EM RELAÇÃO AOS CASOS NOTIFICADOS NO BRASIL EM PERÍODO DE 2010-2018

AUTORES

ANA CAROLINA AMORIM OLIVEIRA[1]
ANA PAULA AMORIM OLIVEIRA[5]
ANA PAULA MACEDO PRUDENTE DE QUEIROZ[2]
DANIELLE ALVES BARRETO[1]
DOUGLAS NORTON SANTOS ARAGÃO[1]
FERNANDA PRISCILLA BARBOSA SILVA[1]
ISABELLA TATYANE MENEZES BARROS[1]
MYLLA BÁRBARA GOIS SANTANA[3]
TATIANE DE OLIVEIRA SANTOS[4]
HALLEY FERRARO OLIVEIRA[6]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico (a) do Curso de Medicina da Universidade Tiradentes – UNIT, Aracaju, SE.
[2]Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Tiradentes – UNIT, Maceió, AL.
[3]Acadêmica do Curso de Enfermagem da Universidade Tiradentes- UNIT, Itabaiana, SE.
[4]Enfermeira pela Universidade Tiradentes, Aracaju, SE. Especialista em Auditoria em Enfermagem pela Faculdade Venda Nova do Imigrante-FAVENI, Gestão e Enfermagem do Trabalho pela Universidade Cândido Mendes-UCAM.
[5]Fonoaudióloga pela Universidade Federal de Sergipe-UFS, Lagarto, SE.
[6]Médico, professor adjunto do curso de medicina pela Universidade Tiradentes-UNIT, Aracaju, SE e Universidade Federal de Sergipe-UFS, São Cristóvão, SE.

1. INTRODUÇÃO

A sífilis representa uma doença com caráter infeccioso de etiologia bacteriana, *Treponema pallidum*. O modo de transmissão da sífilis ocorre através da via sexual após o contato com as lesões contagiantes, sendo assim conceituada como sífilis adquirida, como também verticalmente da mãe para o feto, denominada como Sífilis Congênita (SC). Essa verticalização pode chegar até 85% e sendo capaz de ser transmitida em qualquer fase da gestação ou até mesmo durante o parto (SILVA *et al.*, 2020).

O óbito fetal ou perinatal, prematuridade, baixo peso ao nascer e sequelas neurológicas são complicações pertinentes se não tratada. Essa enfermidade apresenta um alto índice na população brasileira, sendo inclusive uma das infecções perinatais mais comum no Brasil (FEITOSA *et al*., 2016). Diante disso, percebe-se que o panorama nacional pouco alterou ao longo do tempo, visto que a sífilis é uma doença curável e baixo custo se tratada de forma efetiva. Assim, mostra a importância da epidemiologia na promoção de melhoria da assistência pré-natal (BRANCO *et al*., 2020).

O objetivo desse estudo foi avaliar o perfil epidemiológico da sífilis congênita no Brasil, compreendendo assim os aspectos predominantes na sociedade brasileira e entender abordagens que precisam ser melhoradas para diminuição da transmissão vertical na população.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como observacional de caráter descritivo com abordagem quantitativa, utilizando como critérios de inclusão a população composta por todos os casos de sífilis congênita notificados no período de 2010-2018, com base em dados coletados no Sistema de Informação de agravos de Notificação (SINAN), disponibilizado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Brasil, ao longo dos anos 2010-2018, percebeu-se o aumento percentual de 277,31% em relação aos casos de sífilis congênita em menores de um ano. Referente às características sociodemográficas, observou-se um percentual de 96,4% de casos diagnosticados até o sexto dia de vida. No que corresponde ao perfil materno, 52,35% apresentam uma faixa etária de 20-29 anos. A respeito da raça, 55,79% dessas mães são pardas e 23,84% são autodeclaradas brancas. Quanto a escolaridade materna, cerca de 24,20% não possuíam 5ª a 8ª série completa. Em

comparação aos aspectos clínicos, 92,64% apresentaram diagnóstico final de sífilis congênita recente.

Além disso, na análise do pré-natal foi percebido que 78,56% realizaram. Das mães portadoras que tiveram filhos com sífilis congênita, 51,72% apresentaram diagnóstico durante o pré-natal. Quanto ao tratamento materno, 55,67% tiveram esquema inadequado. Além do que, 61,56% dos parceiros não realizaram tratamento.

Na Tabela 1, são apresentados os dados relacionados ao quantitativo de casos registrados de sífilis congênita, segundo realização de pré-natal, momento de diagnóstico de sífilis da mãe, gestantes com sífilis segundo a faixa etária, escolaridade por ano de notificação, tratamento da materno e do parceiro, ano de diagnóstico e etnia materna.

Tabela 1. Casos de sífilis congênita segundo realização de pré-natal, momento de diagnóstico de sífilis da mãe, gestantes com sífilis segundo a faixa etária, escolaridade por ano de notificação, tratamento materno e do parceiro, ano de diagnóstico e etnia materna. Brasil, 2010 a 2018.

Realização de pré-natal	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**Total**	**Porcentagem do Total**
Sim	5.090	6.988	8.558	10.482	12.667	15.484	17.323	20.438	21.516	118.546	78,56%
Não	1.368	1.844	2.411	2.598	2.745	2.933	2.885	3.284	3.512	23.580	15,63%
Ignorado	508	690	710	929	942	1.302	1.123	1.287	1.280	8.771	5,81%
Momento do diagnóstico da sífilis materna	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**Total**	**Porcentagem do Total**
Durante o pré-natal	2.890	4.037	4.944	6.289	7.911	10.153	12.260	14.413	15.144	78.041	51,72%
No momento do parto/curetagem	2.955	3.910	4.834	5.439	5.966	6.838	6.582	7.845	8.354	52.723	34,94%
Após o parto	785	1.108	1.275	1.478	1.664	1.614	1.560	1.634	1.471	12.589	8,34%
Não realizado	56	53	61	98	107	120	108	151	198	952	0,63%
Ignorado	280	414	565	705	706	994	821	966	1.141	6.592	4,37%
Faixa Etária da Mãe	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**Total**	**Porcentagem do Total**
10 a 14 anos	69	97	153	150	152	190	221	222	231	1485	0,98%
15 a 19 anos	1.377	2.031	2.598	3.328	3.843	4.675	5.012	6.011	6.151	35026	23,21%
20 a 29 anos	3.581	4.924	6.017	7.041	8.461	10.205	11.284	13.372	14.109	78994	52,35%
30 a 39 anos	1.547	1.984	2.387	2.787	3.202	3.720	3.878	4.411	4.726	28642	18,98%
40 anos ou mais	189	220	250	292	309	387	418	461	484	3010	1,99%
Ignorado	203	266	274	411	387	542	518	532	607	3740	2,48%
Escolaridade da Mãe	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**Total**	**Proporção**
Analfabeto	148	164	163	161	155	160	145	131	144	1.371	0,91%
1ª a 4ª série incompleta	684	857	1.037	1.040	1.147	1.077	997	1.158	1.102	9.099	6,03%
4ª série completa	446	632	748	698	675	749	714	753	738	6.153	4,08%
5ª a 8ª série incompleta	1.832	2.455	2.933	3.466	4.138	4.844	5.220	5.792	5.836	36.516	24,20%
Fundamental Completo	638	797	966	1.166	1.337	2.101	2.133	2.777	2.830	14.745	9,77%
Médio Incompleto	567	819	993	1.284	1.750	2.134	2.547	3.362	3.429	16.885	11,19%

Médio Completo	559	924	1.171	1.550	2.002	2.581	3.151	3.957	4.487	20.382	13,51%
Superior Incompleto	52	50	66	92	120	156	200	259	292	1.287	0,85%
Superior Completo	35	39	76	73	103	131	159	228	244	1.088	0,72%
Não se aplica	32	42	52	88	93	106	87	124	115	739	0,49%
Ignorado	1.973	2.743	3.474	4.391	4.834	5.680	5.978	6.468	7.091	42.632	28,25%
Esquema de tratamento materno	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**Total**	**Proporção**
Adequado	275	305	373	425	595	802	853	1.114	1.476	6.218	4,12%
Inadequado	3.217	4.551	6.292	7.978	9.547	11.223	12.521	14.305	14.363	83.997	55,67%
Não Realizado	2.746	3.665	3.712	3.915	4.419	5.363	5.639	6.595	6.939	42.993	28,49%
Ignorado	728	1.001	1.302	1.691	1.793	2.331	2.318	2.995	3.530	17.689	11,72%
Parceiro tratado	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**Total**	**Porcentagem do Total**
Sim	779	1.013	1.315	1.614	2.169	2.749	3.254	4.005	5.838	22.736	15,07%
Não	4.653	6.510	7.645	8.749	10.315	12.340	13.297	15.383	14.006	92.898	61,56%
Ignorado	1.534	1.999	2.719	3.646	3.870	4.630	4.780	5.621	6.464	35.263	23,37%
Diagnóstico Final	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**Total**	**Proporção**
Sífilis congênita recente	6.361	8.691	10.624	12.971	15.082	18.277	19.891	23.270	24.626	139.793	92,64%
Sífilis congênita tardia	32	16	25	10	25	39	40	39	47	273	0,18%
Aborto por sífilis	278	375	456	473	628	708	739	894	895	5.446	3,61%
Natimorto por sífilis	295	440	574	555	619	695	661	806	740	5.385	3,57%
Raça ou Cor da Mãe	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**Total**	**Porcentagem do Total**
Branca	1.659	2.098	2.604	3.365	3.794	4.822	5.266	6.226	6.146	35980	23,84%
Preta	757	1.120	1.311	1.429	1.703	1.939	2.153	2.312	2.346	15070	9,99%
Amarela	18	26	52	56	63	63	71	93	94	536	0,36%
Parda	3.618	5.146	6.374	7.619	9.226	10.835	11.785	14.206	15.375	84184	55,79%
Indígena	47	44	37	41	44	55	85	74	74	501	0,33%
Ignorada	867	1.088	1.301	1.499	1.524	2.005	1.971	2.098	2.273	14626	9,69%

Fonte: MS/SVS/Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (2020).

Diante de tais resultados é possível visualizar que há no Brasil um aumento descontrolado da sífilis em um breve espaço de tempo, bem como um grande número de pacientes que só apresentam o diagnóstico no momento do parto/curetagem, o que mostra uma falha grave no processo do pré-natal e também se correlaciona com o nível educacional das pacientes.

Entretanto, é válido associar esse aumento, também, a melhoria no sistema de notificação atribuída a vigilância epidemiológica do Brasil, a capacidade dos recursos humanos, ao maior acesso das gestantes ao pré-natal e pela implantação do Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN) (SOUZA & BENITO, 2016), já que o intuito é melhorar os serviços e, consequentemente, diminuir a morbimortalidade materna e do concepto, porém a qualidade de assistência pré-natal no país é variavel e guarda relação com carcaterísticas socioeconômicas e demográficas (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O aumento no número de notificação de casos se deve, ainda, ao fortalecimento dos serviços de saúde desenvolvidos durante o período do pré-natal, por meio da Rede Cegonha, Rede Cegonhinha, dentre outros programas e articulações em saúde, o que propiciou a ampliação da cobertura de testagem das gestantes e, também, o acompanhamento dos casos (BRASIL, 2015; LEAL *et al.*, 2015).

No estudo observou-se, que apenas metade das mulheres (51,72%) foram diagnosticadas com a sífilis durante o pré-natal, o que evidencia que a cobertura necessária do pré-natal ainda não foi alcançada, necessita fortalecer o papel da estratégia de saúde da família nesse cenário. O perfil materno identificado de maior percentual de sífilis, quanto a idade, 20 a 29 anos, foi semelhante ao encontrado na maioria dos estudos, porém encontramos uma porcentagem considerável de gestantes adolescentes com sífilis (23,21%), o que pode ser explicado pelo pico da vida reprodutiva e iniciação precoce e desprotegida da vida sexual (BOTTURA *et al.*, 2019).

Em relação ao grau de escolaridade materna a grande maioria (24,2%) apresentava ensino fundamental incompleto, em comparação com outros estudos que identificaram que em (44,1%) de seus casos analisados, as mulheres tinham ensino médio incompleto a superior completo (LAFETÁ *et al.*, 2016). A escolaridade pode ser considerada um fator agravante para problemas relacionados a saúde uma vez que está diretamente associada ao acesso a tratamentos e métodos de prevenção, porém tem se

demonstrado nos últimos anos cada vez menos determinante como fator de risco para infecções sexualmente transmissíveis (BOTTURA *et al.*, 2019).

Desse modo, quanto a etnia observa-se predomínio na raça parda (55,79%) de sífilis congênita no Brasil, todavia quando avalia por cidade observa alteração nesse dado, por exemplo no Estado de São Paulo a etnia branca é a mais acometida pela sífilis (LAFETÁ *et al.*, 2016). Assim verifica-se que a sífilis, bem como outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), não afeta apenas um grupo de risco especifico, sendo fundamental a prevenção para a população como um todo.

O perfil traçado dos casos de sífilis congênita identificou um maior número de crianças diagnósticadas até o sexto ano de vida, baixa escolaridade materna, mais frequente em mães de etnia parda e na faixa etária dos 20 aos 29 anos. Observou que um percentual significativo (43,28%) de mães diagnosticadas com sífilis no momento do parto ou após, o que mostra falha na assistência e no acesso ao pré-natal. Apesar desse dado, o diagnóstico mostrou-se eficaz, uma vez que a maioria foi realizado antes dos 28 dias de vida do recém-nascido.

A sífilis congênita é um problema de saúde pública, que está relacionada com maior vulnerabilidade social e falta de conhecimento da população sobre a doença, acesso desigual aos métodos de prevenção e tratamento. Esses fatores, associam-se com maior gravidade e repercussão da doença. Dessa forma, estudos sobre o assunto são necessários para buscar métodos mais eficazes de prevenção, visto o aumento do número de casos a cada ano, bem como o início precoce das relações sexuais desprotegidas e o desconhecimento da população sobre o tema.

4. CONCLUSÃO

Em suma, observando todos os resultados do estudo realizado conclui-se que a sífilis congênita no Brasil consiste em um grave problema de saúde pública que tem aumentado seus casos em uma proporção assustadora. Faz-se necessário enfatizar que a triagem feita no pré-natal não é uma realidade para maioria das gestantes brasileiras, visto que a porcentagem de casos diagnosticados somente no momento do parto e/ou curetagem tem um percentual alto e significativo.

Outro dado de muita importância que foi verificado no estudo, é de que a maioria do esquema terapêutico materno é incompleto ou simplesmente ignorado. O

que reflete uma grave falta de conhecimento sobre a doença e sobre seus riscos. Com a falha da terapêutica e adesão essas pacientes se tornam transmissoras e continuam a aumentar o ciclo de transmissão da doença.

Por conseguinte, torna-se vísivel a necessidade do país em investir em ações para a conscientização e educação da população sobre a doença para que assim aumente a cobertura do pré-natal, uma vez que é a solução mais econômica e prática para a diminuição desse grave problema de saúde no Brasil e podendo assim também minimizar as consequências da doença.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOTTURA, B. R. *et al.* Perfil epidemiológico da sífilis gestacional e congênita no Brasil – período de 2007 a 2016. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, v. 64, n. 2, p. 69-75, 2019.

BRANCO, T. J. T. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos notificados de sífilis congênita no estado do Acre nos anos de 2009-2018. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 9, p. 1-10, 25 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, Indicadores e Dados Básicos da Sífilis nos Municípios Brasileiros. Disponível em: http://indicadoressifilis.aids.gov.br/. Acesso em: 20 de out. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área técnica de saúde da mulher. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

FEITOSA, J.A.S. *et al.* Artigo de Revisão: Sífilis congênita. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 5, n. 2, p. 286-297, 23 set. 2016.

LAFETÁ, K.R.G. *et al.* Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle. Revista Brasileira de Epidemiologia, v.19, n.1 p. 63-74, 2016.

LEAL, M. C. *et al.* Atenção ao pré-natal e parto em mulheres usuárias do sistema público de saúde residentes na Amazônia Legal e no Nordeste, Brasil 2010. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 15, n. 1, p. 91-104, 2015.

OLIVEIRA, V. S. *et al.* Aglomerados de alto risco e tendência temporal da sífilis congênita no Brasil. Revista Panamericana Salud Publica, v.1, n.44, 2020.

SILVA, M.F.C.F. *et al.* Sífilis congênita como uma abordagem sistêmica. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 7, p. 51840-51848, 2020.

SOUZA, W.N. & BENITO, L.A.D. Perfil epidemiológico da sífilis congênita no Brasil no período de 2008 a 2014. Universitas: Ciências da Saúde, v. 14, n. 2, p. 97-104, 2016.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 26

HIPOGLICEMIA DO RECÉM-NASCIDO

AUTORES

SOFIA SILVA E SOUZA[1]
MARIA FERNANDA DE OLIVEIRA FILARDI[1]
LEONARDO FERREIRA MELO[1]
ANA CAROLINA DE OLIVEIRA FILARDI[1]
HENRIQUE FIGUEIREDO SILVA[1]
LAILA MAMERI PIRES[1]
LETÍCIA PEREIRA MENDONÇA[1]
ANA TEREZA TEIXEIRA TAVARES[1]
ANTÔNIO MASCARENHAS OLIVEIRA[1]
BRUNO MIALARETT BORJA[1]
FERNANDA JARDIM GRIPP[2]
JULIA PIMENTA GOMES[1]
PRISCILA NOGUEIRA RODIRGUES[1]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos de medicina da Faculdade de minas – FAMINAS BH.
[2]Acadêmica de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim.

1. INTRODUÇÃO

A hipoglicemia do Recém-Nascido (RN) compreende um quadro clínico caracterizado por uma diminuição dos níveis glicêmicos do RN após o parto, tendo uma grande variedade etiológica. Entretanto, nem sempre pode ser considerada patológica, uma vez que, fisiologicamente, ocorre uma queda nos níveis glicêmicos logo após o nascimento devido ao clampeamento do cordão umbilical, que resulta em uma súbita retirada do aporte glicêmico da mãe para o bebê. Essa queda é considerada fisiológica quando atinge o valor de até 30 mg/dL de glicose durante as primeiras 2 horas de vida, até 45 mg/dL nas primeiras 4 a 6 horas de vida, mantendo esse nível nas primeiras 12 horas. Posteriormente, até as 96 primeiras horas de vida, os níveis glicêmicos elevam-se gradualmente. Dessa forma, os valores abaixo de 60 mg/dL após o terceiro dia de vida, indicam a necessidade de uma monitorização cautelosa, e níveis abaixo de 50 mg/dL indicam que devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas. Os fatores de risco para a ocorrência dessa condição clínica podem abranger componentes relacionados ao parto, à mãe ou ao próprio neonato.

O objetivo deste trabalho é fornecer elementos para a detecção de um possível quadro de hipoglicemia no RN, abordar os diferentes tipos de hipoglicemia neonatal, bem como seu diagnóstico e tratamento. Além disso, também compete ao objetivo discorrer sobre os fatores de risco para essa condição clínica, visando, assim, evitar o comprometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e possíveis sequelas por meio de um diagnóstico e tratamento precoces.

2. MÉTODO

Foram utilizados os descritores “hipoglicemia neonatal” e “hipoglicemia na pediatria” para a realização de uma revisão para o estudo, por meio da base de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), usando como filtro o idioma português. Já na base de dados PUBMED foram utilizados os descritores *“hypoglycemia”* e *“newborn”,* utilizando como filtro artigos completos publicados nos últimos cinco anos na língua inglesa. Ademais, foi feita uma busca no Google onde foram encontradas a Enciclopédia Pediátrica e a Diretriz de Hipoglicemia no Período Neonatal. Nos bancos de dados SciELO e PUBMED a seleção de artigos foi de acordo com os critérios de

inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Todos os estudos selecionados pela estratégia de busca foram inicialmente avaliados por meio de análise de títulos e resumo ou "*abstract*". Nos casos em que os títulos e os resumos não se mostraram suficientes para definir a seleção, precedeu-se a leitura da publicação na íntegra. Assim, foram selecionados um artigo da Enciclopédia Brasileira de Pediatria, a Diretriz de Hipoglicemia Neonatal, 4 de 33 artigos encontrados no banco de dados SciELO e 2 de 27 artigos encontrados no PUBMED. Além disso, foi usada a Diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) sobre o manejo da hipoglicemia no recém-nascido.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A queda nos níveis glicêmicos do RN pode ser justificada por quatro possíveis causas:

- Diminuição do aporte de glicose oral;
- Diminuição do armazenamento de glicose;
- Consumo excessivo de glicose armazenada;
- Inibição do uso da glicose disponível.

Como já mencionado, após o nacimento do RN, e consequentemente, clampeamento do cordão umbilical, o fornecimento de glicose para o recém-nascido cessa, enquanto a secreção de insulina permanece inalterada. A insulina fetal residual leva a um rápido declínio da glicose plasmática nas primeiras horas de vida. Para superar a diminuição da glicose há uma liberação de hormônios contra-regulatórios, como glucagon e cortisol. Em recém-nascidos saudáveis, a alimentação iniciada após o nascimento auxilia no aumento das concentrações de glicose sérica. Se a alimentação não puder ser iniciada, outros substratos, como cetonas, terão seus níveis aumentados para compensar, gerando um quadro sintomático de hipoglicemia.

A necessidade de amamentação frequente e fracionada se deve ao fato de que um RN a termo consegue fornecer glicose por aproximadamente 4 horas, sendo esse o intervalo máximo entre as mamadas. Além disso, antes de iniciar cada amamentação os valores glicêmicos ideais concentram-se acima de 45 mg/dL.

Conhecida a importância da glicose sobre o SNC, visto ser a principal fonte de energia para o cérebro, é evidente que a hipoglicemia dificulta o funcionamento desse

órgão, podendo ocorrer até mesmo lesões cerebrais nos casos em que os níveis glicêmicos não são corrigidos rapidamente.

Contudo, ainda não existem evidências significativas que possam definir quais níveis de glicose poderiam ser relacionados à injúria cerebral. A maioria dos autores sugere que a dosagem inferior a 47 mg/dL deve ser considerada como nível de investigação e intervenção terapêutica. Na ausência de glicose disponível, o neurônio utiliza os corpos cetônicos como fonte energética. Os recém-nascidos em aleitamento materno têm concentrações mais baixas de glicose no plasma e altas concentrações de corpos cetônicos, quando comparados àqueles alimentados por fórmula. Dessa forma, bebês que são amamentados exclusivamente por leite materno toleram concentrações mais baixas de glicose no plasma sem apresentar manifestações clínicas e acometimento neurológico.

3.1 Classificação

A hipoglicemia do RN pode ser classificada em dois tipos de acordo com o tempo de evolução:

1) Hipoglicemia transitória;
2) Hipoglicemia persistente.

A hipoglicemia transitória é mais frequente no RN e compreende os caso em que a estabilização da glicemia ocorre entre 48 a 72 horas de vida. Já a hipoglicemia persistente é caracterizada pelos quadros em que se discorre um tempo superior à 72 horas e os níveis de glicemia ainda não se encontram dentro dos limites da normalidade, podendo haver a necessidade de tratamento específico e internação em unidade de neonatologia.

As causas da hipoglicemia persistente incluem: deficiência endócrina (hipopituitarismo é uma condição genética transmitida tanto do modo recessivo quanto autossômico dominante, deficiência de hormônio do crescimento, deficiência de glucagon, deficiência de cortisol, ausência de reação de ACTH); hiperinsulinismo (Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Síndrome de células B desreguladas); distúrbios do metabolismo dos carboidratos (Doença das Reservas de Glicogênio Tipo I, Intolerância à frutose, Galactossemia, Deficiência na síntese de glicogênio, Deficiência de frutose-1,6-difosfatase); distúrbios do metabolismo dos aminoácidos (Doença da

Urina com Xarope de Bordo, Acidemia Propiônica, Acidemia Metilmalônica, Tirosinemia, Deficiência de 3-metiglutaril CoA liase) e distúrbios do metabolismo dos ácidos graxos (Deficiência da cadeia média de acil desidrogenase CoA, Deficiência da cadeia longa de acil desidrogenase CoA).

A hipoglicemia hiperinsulinêmica, citada acima, pode ser congênita, ou seja, causada por defeitos em vários caminhos envolvidos na regulação de secreção de insulina das células β), associada a diferentes síndromes de desenvolvimento e causas metabólicas, como doenças congénitas de glicosilação (CDG), ou pode ser secundária a vários fatores de risco, tais como diabetes materna, retardamento do crescimento intrauterino (IUGR) e asfixia perinatal. Na forma neonatal, a maioria dos recém-nascidos são macrossômicos e aproximadamente 30% nascem de parto cesáreo. Além disso, temos a hipoglicemia na forma infantil, que ocorre entre o 1º e 12º meses de vida e é também revelada por convulsões em metade dos pacientes, quanto mais tarde o início das manifestações clínicas, geralmente melhor o prognóstico, e consequentemente com melhor resposta ao tratamento medicamentoso.

3.2 Fatores de risco

- Prematuridade;
- Mãe diabética;
- RN grande para a idade gestacional (GIG);
- RN pequeno para a idade gestacional (PIG);
- Filhos de mães com nutrição inadequada;
- Uso de certas medicações durante a gestação como propranolol;
- Doenças hemolíticas graves;
- Partos complicados com hipoxemia prolongada;
- RN com instabilidade térmica.

As alterações GIG e PIG merecem destaque, pois correspondem, respectivamente, a 8% e 15% dos quadros de hipoglicemia.

Se o RN apresentar algum fator de risco, pode ser necessária uma vigilância rigorosa ou até mesmo uma terapêutica direcionada, até que a glicemia compreenda valores dentro da normalidade. Além disso, nos casos considerados de risco,

recomenda-se a alimentação com uma hora de vida e realização da dosagem de glicemia após 30 minutos. Nos casos de sucção deficiente ou inadequada, a alimentação é feita por gavagem.

3.3 Quadro clínico

As manifestações de hipoglicemia no neonato podem ser diversas, variando de quadros assintomáticos até manifestações como: tremores, fraqueza muscular, irritabilidade, sonolência, apneia, irregularidade respiratória, taquipneia, instabilidade vasomotora, sucção débil, recusa alimentar, convulsões, reflexo de moro exagerado e choro estridente.

A hipoglicemia prolongada ou grave provoca o aparecimento de sinais adrenérgicos como diaforese, taquicardia, tremores e fraqueza e sinais neuroglicopênicos que incluem convulsão, coma, episódios de cianose, apneia, bradicardia ou disfunção respiratória e hipotermia. Podem ocorrer apatia, alimentação deficiente, hipotonia e taquipneia.

3.4 Rastreamento

Em função de uma ampla variedade de tipos de hipoglicemia, é necessário estabelecer possíveis diagnósticos diferenciais a partir de uma anamnese que inclua a investigação de tempo de tolerância ao jejum, presença de fatores desencadeantes e possível história familiar. Além disso, ao exame físico deve-se pesquisar sinais de comprometimento de órgãos ou sistemas que possam estar associados a crise hipoglicemiante e solicitar alguns exames, como testes de glicemia e gasometria.

As indicações de monitorização da glicemia compreendem: RN PIG (< percentil 10 de peso), RN GIG (> percentil 90 de peso), gravidez gemelar discordante (peso 10% inferior ao gêmeo maior), filho de mãe diabética, baixo peso ao nascer (<2500 g), estresse perinatal (acidose grave ou síndrome hipóxico-isquêmica), hipotermia, policitemia (hematócrito venoso >70% ou hipoviscosidade), eritroblastose fetal, síndrome de Beckwith-Wiedemann, micropênis ou defeito na linha média, suspeita de infecção, sinais de desconforto respiratório, suspeita ou diagnóstico de erros inatos do metabolismo ou doenças endócrinas, uso de determinadas drogas na gestação

(terbutalina, propranolol, hipoglicemiantes orais, entre outras) ou sintomatologia sugestiva de hipoglicemia. Esses devem ser amamentados a cada 2 ou 3 horas e a monitorização é feita pela glicemia capilar antes de cada mamada nas primeiras 24 horas. Iniciando assim, até 30 minutos após a primeira refeição ou até a 2ª hora de vida matando a avaliação de 6 em 6 horas antes de cada refeição,nas primeiras 24 horas. As medidas de rastreamento prosseguem após as 24 horas, a glicemia se mantiver abaixo de 50 mg/dL.

3.5 Diagnóstico

Para o diagnóstico de hipoglicemia, é utilizado o teste de glicemia capilar, popularmente conhecido como "teste da gotinha", o qual não está indicado para todos os recém-nascidos, devendo ser feito em RN à termo quando houver manifestações clínicas ou esteja sobre risco conhecido. Os resultados alterados de glicemia capilar compreendem níveis glicêmicos abaixo de 36 mg/dL em RN de risco, com ou sem sintomas. Nos casos em que o RN manifeste os sintomas nas primeiras horas de vida são considerados valores inferiores a 45 mg/dL.

Apesar do uso amplo do glicosímetro portátil, há uma variação de erro entre 10 a 15%. Assim, ao fazer a dosagem da glicemia capilar à beira do leito e os resultados estiverem abaixo de 60 mg/dL, deve-se solicitar uma dosagem plasmática de glicose para comprovação desse resultado. A partir de estudos de meta-análise definiu-se limites de normalidade à respeito das concentrações plasmáticas de glicose de RN de termo normais, nas primeiras 72 horas de vida, sendo estes:

- 1 a 2 horas pós-natais o limite de valores glicêmicos é de 28 mg/dL;
- 3 a 23 horas pós-natais o limite de valores glicêmicos é de 40 mg/dL;
- 24 a 47 horas pós-natais o limite de valores glicêmicos é de 41 mg/dL;
- 48 a 72 horas pós-natais o limite de valores glicêmicos é de 48 mg/dL.

Para o diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinêmica é necessária a realização de exames de sangue e urina durante a crise glicêmica. Os exames de sangue solicitados devem ser: dosagem de glicose plasmática, eletrólitos, cetonemia, lactato, amônia, ácido úrico, transaminases, insulina, cortisol, GH, ACTH, perfil de acilcarnitinas, tubo com

soro extra, cromatografia de ácidos orgânicos e de aminoácidos e gasometria arterial ou venosa. Já os exames de urina são: cetonúria, substâncias redutoras e ácidos orgânicos.

Antes da alta do RN deve ser excluída a possibilidade de hipoglicemia persistente nos casos de pacientes que apresentem hipoglicemia grave (tratamento sintomático ou necessidade de uso de dextrose endovenosa), história familiar de alguma forma genética de hipoglicemia, síndromes congênitas como Beckwith-Wiedemann, incapacidade de manter o nível glicêmico pré-prandial dentro da normalidade e algumas características físicas anormais, como por exemplo, malformações faciais.

3.6 Tratamento

O tratamento inicial para hipoglicemia do RN envolve principalmente a amamentação e o contato com a pele da mãe. Essa segunda medida permite a estabilização da temperatura do RN, uma vez que instabilidade térmica é um dos fatores de risco para hipoglicemia.

De acordo com a Diretriz para Conduta na Hipoglicemia do Recém-nascido da Sociedade Brasileira de Pediatria, hipoglicemias sintomáticas ou níveis glicêmicos inferiores a 50 mg/dL devem ser tratadas com glicose a 10%, na dose de 2 mL/kg, intravenosa (IV), em bolus, adicionando, para manutenção, infusão IV contínua de glicose a 10% na velocidade de 8 mg/kg/min. Durante o tratamento, até a estabilização do quadro, deve ser feita avaliação da glicemia a cada 30 a 60 minutos. Concentrações de glicose mais elevadas, como 20 a 25%, podem ser necessárias caso não haja alteração do quadro. Além disso, caso os episódios hipoglicêmicos ainda persistam, opções terapêuticas adicionais serão necessárias para manter os níveis glicêmicos entre 65 e 110 mg/dL.

Nos casos em que a glicemia permanecer em valores menores que 45 mg/dL após 24 horas usando infusão, considera-se a possibilidade do diagnóstico hipoglicemia hiperinsulinêmica, a qual caracteriza-se por ser a causa mais comum de hipoglicemia severa e persistente na neonatologia. A apresentação varia de acordo com a idade de início da hipoglicemia. Como medida de emergência, considera-se o uso de glucagon intramuscular ou endovenoso, enquanto que para o tratamento a longo prazo o diazóxido destaca-se como medicamento de primeira linha. Na suspeita de hipoglicemia resistente se faz necessário solicitar alguns exames para afastar outras

causas bases, devendo assim, ser solicitado: dosagem de cortisol (para investigar insuficiência de suprarenal), dosagem de insulina (para investigar casos de hiperinsulinismo), triagem para erro inato do metabolismo (triagem urinária para investigação de acidose), coleta de amônia, lactato e intervalo aniônico, especialmente se não forem identificados fatores de risco para hipoglicemia.

Além disso, injeções de glucagon têm sido utilizadas há muitos anos em unidades de terapia intensiva neonatais para elevar a glicemia, sendo bastante efetivas em recém-nascidos termo e pré-termo sem hiperinsulinismo. As doses variam de 3 a 200 mcg/kg, também sendo usada infusão contínua em 24 horas nas doses de 20 a 40 mcg/kg/h, sendo, no máximo, 1 mg/dia. Seu uso pode contribuir para a diminuição dos níveis séricos de sódio já precipitado pelos grandes volumes de solução de glicose intravenosa administradas. Sendo assim, a solução salina hipertônica, Cloreto de Sódio 3%, pode ser indicada para tratar esta hiponatremia associada ao glucagon.

Ainda não existe um consenso sobre qual o momento ideal para iniciar o uso de drogas adjuvantes, sendo indicadas desde 36 horas de vida até 7 a 10 dias de vida. A terapêutica medicamentosa pode ser feita com Diazóxido, que normalmente é associado à hidroclorotiazida, Octreotide ou Nifedipina.

Em relação ao Diazóxido, a dose utilizada varia de 5 a 20 mg/kg/dia, dividida em três tomadas a cada 8 horas, por via oral. Trata-se de um potente retentor hídrico, que atua no canal de potássio sensível ao ATP, promovendo sua abertura, o que provoca a inibição da secreção de insulina pela célula beta pancreática. Pode também provocar leucopenia, eosinofilia e hipertricose. Deve ser usado associado a hidroclorotiazida, na dose de 7 a 10 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas a cada 12 horas, por via oral.

O tiazídico, além de proteger contra a sobrecarga de volume, também possui efeito hiperglicemiante e, dessa forma, age em sinergismo ao diazóxido. Pode provocar hiponatremia e hipocalemia e, desse modo, os níveis séricos desses eletrólitos devem ser periodicamente monitorizados. Mesmo durante a utilização concomitante de diurético, extrema atenção deve ser dada à sobrecarga hídrica e eventualmente restrição de volume pode ser necessária. Devem-se manter doses suficientes das duas medicações para retirar o aporte endovenoso. Retirar a linha endovenosa após a completa estabilização do quadro, sem necessidade de medicação endovenosa.

No que se refere ao Octreotide, realiza-se infusão contínua por via subcutânea. As doses variam entre 5 e 30 µg/kg/dia. De forma intermitente, pode ser administrado sob via subcutânea a cada 6 ou 8 horas.

A Nifedipina, por sua vez, é utilizada em doses variando entre 0,25-2,5 mg/Kg/dia divididas em 3 doses, apesar da resposta clínica a esta droga ser muito variável e ainda haver limitada experiência com o seu uso. O efeito colateral mais comum é hipotensão arterial.

Em nosso meio, não existe a possibilidade da determinação da lesão focal e, dessa forma, nos casos resistentes ao tratamento medicamentoso a terapia de escolha é a pancreatectomia subtotal, sendo alta a incidência de insuficiência exócrina e diabetes melito no seguimento destas crianças.

3.7 Conduta

Seguindo as medicações supracitadas, um esquema de conduta para o neonato seria, a partir de um evento hipoglicêmico, avaliar a sintomatologia:

1) RN sintomático → administrada infusão contínua de Dextrose →

A) Hipoglicemia se resolve → monitorizar o RN

B) Quadro persistente → avalia insulina plasmática, concentração de lactato e cetonas urinárias. Se o paciente não estiver com cetonas e estiver com ácidos graxos livres aumentados, administra Diazóxido. Caso seja responsivo, continua com esta medicação, caso contrário, deve ser trocada para Octreotide, Octreotide com Glucagon ou Nifedipina.

2) Já para pacientes assintomáticos, pode ser considerada alimentação ou administração em bolus de Dextrose , passando para o esquema de infusão contínua de Dextrose apenas se a hipoglicemia persistir.

3.8 Evolução

A realização da glicemia capilar é sempre feita após a realização de uma medida terapêutica. Se a hipoglicemia for persistente o médico pode solicitar mais exames para determinar se existe alguma doença genética subsequente.

A alta do RN depende da estabilização da glicemia.

4. CONCLUSÃO

A realização deste trabalho permitiu evidenciar que a hipoglicemia neonatal é uma manifestação clínica comum no RN e depende de um rápido diagnóstico para a realização de medidas terapêuticas que previnam efeitos deletérios e irreversíveis no SNC. Também foi possível perceber que o método diagnóstico e rastreio é um teste de fácil acesso, e apesar das divergências entre autores, já existe um padrão estabelecido a ser seguido de acordo com os valores glicêmicos do RN, para que assim, rapidamente seja revertido o quadro de níveis glicêmicos abaixo dos valores mínimos seguros, de acordo com as horas de vida do RN.

Ademais, foram apresentados os fatores de risco para esta condição clínica, permitindo que o RN seja monitorado, evitando o quadro de hipoglicemia, e consequentemente, evitando os possíveis danos sobre o SNC. Por fim foram apresentadas medidas terapêuticas para o quadro de hipoglicemia, evidenciando que a amamentação é a principal e primeira medida terapêutica a ser tomada. Torna-se relevante ressaltar o benefício do leite materno em comparação às fórmulas, uma vez que a oferta de corpos cetônicos, fonte energética alternativa para os neurônios, é maior no leite materno, sendo assim um fator protetor nas situações de deficiência de glicose para o funcionamento adequado do SNC. Portanto, é possível concluir que é de grande importância o conhecimento acerca dessa condição clínica, permitindo um diagnóstico precoce e tratamento adequado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COURTNEY, B.S. *et al.* Management strategies for neonatal hypoglycemia. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, v. 18, n. 3, p. 199-208, 2013.

Diretriz SBP - Hipoglicemia no período neonatal, 2015.

ENCICLOPÉDIA PEDIÁTRICA. Recém-nascido com risco de hipoglicemia. 08 de março de 2019.

FERRAZ, D.P. *et al*. Uso de octreotide na hipoglicemia hiperinsulinêmica Persistente Infantil. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v.1, n.2, p. 460-467, 2005.

GALCHEVA, S. *et al.* Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycemia. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 32, n. 4, p. 551-573, 2018.

LEITE, J. *et al*. Hipoglicemia neonatal grave: que diagnóstico? Nascer e Crescer, v. 24, n.1, p. 14-14, 2015.

LIBERATORE, J.R.D.R. Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 55, n. 3, p. 177-183, 2011.

ROZANCE, P.J. & JOSEPH, I. Wolfsdorf. "hypoglycemia in the newborn". Pediatric Clinics, v. 66, n. 2, p. 333-342, 2019.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 27

SEDAÇÃO E ANALGESIA PARA PROCEDIMENTOS EM PEDIATRIA

AUTORES

ANA LUÍSA DE CAMARGO[1]
CAMILA DUARTE XAVIER[1]
TIFFANY SOARES LEITE[1]
GIOVANA VERUSSA MARTINS[1]
ROBERTA PEREIRA ARES[1]
MATHEUS WINTONIAK BAU[1]
DANIELA MARIA PEREIRA[2]
HENRIQUE RIVERA SIMÕES[3]
LETÍCIA NISTAL[1]
GABRIELLA SILVEIRA HERCULANO[2]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[4]
VINÍCIUS BARBOSA DOS SANTOS SALES[4]
ELISA BENETTI DE PAIVA MACIEL[5]
ROBERTA ESTEVES VIEIRA DE CASTRO[6]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica(o) de medicina, Universidade Municipal de São Caetano do Sul - São Paulo – SP.
[2]Acadêmica(o) de medicina, Centro Universitário FAM- São Paulo-SP.
[3]Acadêmico(a) de medicina, Universidade Fundação Oswaldo Aranha - Volta Redonda – RJ.
[4]Acadêmica(o) de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE.
[5]Acadêmica de Medicina, Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES/Univaço, Ipatinga/MG.
[6]Médica pediatra intensivista (Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ). Mestra em Saúde Materno-Infantil pela Universidade Federal Fluminense. Doutora em Medicina pela UERJ. Membro de suporte da *Society for Pediatric Sedation*. Membro da diretoria da *American Delirium Society*. Membro dos comitês de sedação, analgesia e *delirium* da Associação de Medicina Intensiva Brasileira e da Sociedade Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos.

1. INTRODUÇÃO

Os exames e procedimentos invasivos ou não aumentaram nas últimas décadas e constituem componentes relevantes no diagnóstico e tratamento de crianças com doenças agudas ou crônicas. Com o avanço da medicina e a complexidade das doenças, as necessidades dos pacientes vão desde a radiologia diagnóstica indolor até procedimentos assustadores e desagradáveis. Embora os adultos sejam frequentemente capazes de tolerar tais abordagens sem sedação, algumas características da criança como, por exemplo, ansiedade e medo, experiências traumáticas anteriores, incapacidade de cooperar ou permanecer imóvel por períodos muito longos, exigem, muitas vezes, o uso de sedação e analgesia, que dependem de fatores relacionados ao procedimento e ao paciente. A sedação e a analgesia em Recém-Nascidos (RN), crianças e adolescentes vêm crescendo ao longo dos anos e ocorrem por meio da administração de medicamentos sedativos e analgésicos, com o intuito de aliviar a ansiedade e a dor, respectivamente (NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL, 2020; SIRIMONTAKAN; ARTPROM & ANATASIT, 2020).

Nos últimos anos, houve uma mudança em relação à sedação e analgesia em pediatria. Muitas crianças estão sendo sedadas para a realização de exames e procedimentos e o escopo de praticantes que as realizam está se ampliando, com um número crescente sendo realizadas por médicos não anestesiologistas. A alta demanda por esses serviços levou subespecialistas, como pediatras gerais e intensivistas, a administrar sedação e analgesia para procedimentos (SAP). Uma sedação e analgesia inadequadas podem ser extremamente prejudiciais à criança e a sua família. Há relatos de pais e de pacientes de que os procedimentos invasivos ou não são frequentemente percebidos como piores do que a própria doença em si. Portanto, os médicos que realizam a SAP devem ser treinados na administração dos medicamentos, implementação de monitoramento fisiológico, avaliação dos níveis de sedação e analgesia e manejo de eventos adversos. Infelizmente, mesmo com a progressiva alta na procura e na realização, o número de profissionais aptos a realizarem sedação e analgesia ainda é baixo, o que resulta em práticas não padronizadas, sendo a uniformização de protocolos e diretrizes um desafio a ser enfrentado (NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL, 2020; SIRIMONTAKAN; ARTPROM & ANATASIT, 2020).

Ao longo deste capítulo, construiremos uma linha de raciocínio com o intuito de unificar os conceitos sobre SAP em pediatria. Discutiremos os conceitos de sedação e analgesia, os motivos envolvidos na decisão de sedar ou não, como avaliar e monitorar o paciente durante a sedação, quais são os medicamentos mais frequentemente usados em pediatria e os critérios para se liberar uma criança pós-sedação.

2. DEFINIÇÕES

A *American Society of Anesthesiologists* (ASA) define anestesia geral e os níveis de profundidade de sedação e analgesia em quatro estágios progressivos:

1. Sedação mínima ("ansiólise"): estado induzido por drogas durante o qual os pacientes respondem normalmente a comandos verbais. Embora a função cognitiva e a coordenação física possam estar prejudicadas, os reflexos das vias aéreas e as funções ventilatória e cardiovascular não são afetadas;
2. Sedação moderada ("sedação consciente"): é uma depressão da consciência induzida por drogas, durante a qual os pacientes respondem propositalmente a comandos verbais, sozinhos ou acompanhados de estimulação tátil leve. Nenhuma intervenção é necessária para manter as vias aéreas patentes e a ventilação espontânea é adequada. A função cardiovascular geralmente é mantida;
3. Sedação/analgesia profunda: é uma depressão da consciência induzida por drogas, durante a qual os pacientes não podem ser facilmente despertados, mas respondem propositalmente após estimulação repetida ou dolorosa. A capacidade de manter a função ventilatória de forma independente pode ser prejudicada. Os pacientes podem necessitar de assistência para manter as vias aéreas patentes e a ventilação espontânea pode estar inadequada. A função cardiovascular geralmente é mantida;
4. Anestesia geral: é uma perda de consciência induzida por drogas durante a qual os pacientes não são despertados, mesmo por estimulação dolorosa. A capacidade de manter a função ventilatória de forma independente é frequentemente prejudicada. Os pacientes geralmente precisam de assistência para manter as vias aéreas patentes e a ventilação com pressão positiva pode ser necessária devido à depressão da ventilação espontânea ou à depressão da função neuromuscular induzida por drogas. A função

cardiovascular pode ser prejudicada (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, 2019a).

3. SEDAÇÃO

A sedação é usada para garantir a segurança e o bem-estar do paciente, minimizando o desconforto físico e a dor; controlar a ansiedade, reduzir o trauma psicológico e diminuir os riscos potenciais de trauma; controlar o comportamento e a movimentação do paciente, para permitir a finalização segura de um procedimento, e retornar o paciente para um estado seguro (CARLSON, 2016).

3.1 Avaliação do paciente

Nem todos os pacientes são candidatos adequados para sedação. Desse modo, antes do procedimento, o paciente deve passar por uma avaliação, começando com uma história específica e um exame físico completo para determinar se a sedação, ao invés de anestesia geral, é a melhor opção (BARNES; YASTER & KUDCHADKAR, 2016).

A ASA recomenda uma classificação dos pacientes em seis categorias, de acordo com o estado de saúde (Quadro 1). Pacientes classificados em ASA I e II são candidatos pertinentes para sedação mínima, moderada ou profunda, pacientes ASA III e IV, com necessidades especiais ou alterações anatômicas das vias aéreas, requerem considerações adicionais. Um subespecialistas e/ou anestesiologista deve ser consultado nessa situação (RAMALHO *et al.*, 2017; AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, 2019b).

Quadro 1. Classificação do estado de saúde basal do paciente segundo a ASA.

ASA	Estado de saúde
I	Paciente normal e saudável
II	Paciente com doença sistêmica leve
III	Paciente com doença sistêmica grave
IV	Paciente com doença sistêmica grave que ameaça a vida
V	Paciente moribundo, não se espera que sobreviva sem a intervenção
VI	Paciente com morte encefálica, que terá os órgãos removidos para fins de doação

Legenda: ASA – *American Society of Anesthesiologists*. Fonte: Adaptado de *American Society of Anesthesiologists*, 2019b.

A sigla mnemônica “SAMPLE” (Quadro 2) mostra os componentes essenciais da história do paciente que devem ser considerados para avaliar a sedação (JAYAPRAKASH *et al*, 2016; RAMALHO *et al.*, 2017).

Quadro 2. Avaliação breve e sistemática do paciente submetido à sedação (Acrônimo “SAMPLE”).

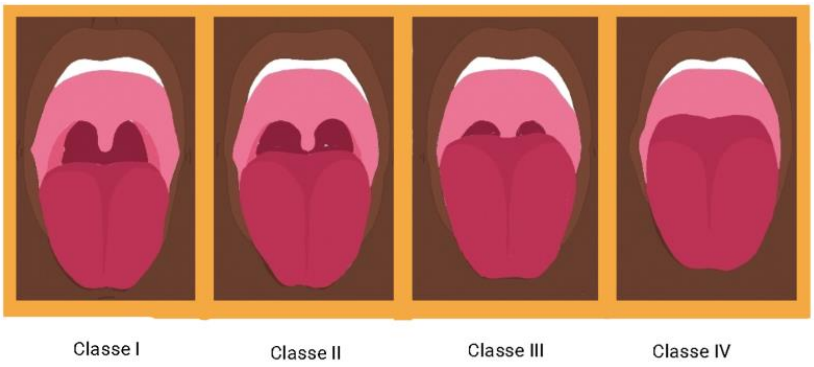
Letra	Item avaliado
S *(Signs and Symptoms)*	Sinais e sintomas da patologia atual
A *(Allergies)*	Alergia a medicação, alimentos ou látex
M *(Medications)*	Medicação da qual faz uso, contínuo ou não
P *(Pertinent past history)*	Histórico médico – comorbidades e/ou complicações prévias relacionadas aos agentes sedativos
L *(Last intake and outout)*	Líquidos e sólidos - tempo em jejum e qual tipo de alimento ingerido
E *(Events)*	Eventos relacionados à necessidade de sedação

Fonte: Adaptado de Jayaprakash *et al.* (2016); Ramalho *et al.* (2017).

Ao realizar o exame físico, devemos estar alertas a presença de anormalidades de vias aéreas, cardíacas, pulmonares, renais, hepáticas, neurológicas e genéticas, pois podem modificar a resposta esperada da criança aos medicamentos analgésicos e/ou sedativos. Os eventos adversos das vias aéreas, sistema cardiovascular e respiratório são as principais causas de morbimortalidade associadas à sedoanalgesia na população pediátrica. Os agentes sedativos têm o potencial de prejudicar os reflexos protetores das vias aéreas, principalmente durante a sedação profunda, sendo o risco de aspiração pulmonar um dos motivos para se proceder com cautela e avaliar o tempo de jejum antes de realizar um procedimento (RAMALHO *et al*., 2017; COTÉ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2019). O tempo de jejum recomendado é: líquidos claros: 2 horas; leite materno: 4 horas; fórmula infantil: 6 horas; sólidos: 6 a 8 horas (KRAUSS; KRAUSS, & GREEN, 2014).

O exame das vias aéreas deve focar nas vias aéreas superiores, verificando a classificação de Mallampati (Figura 1), simetria facial, abertura da boca, tamanho da mandíbula e tamanho, flexão do pescoço e a dentição do paciente, inspecionando se há dentes soltos ou ausentes (BARNES; YASTER & KUDCHADKAR, 2016).

Figura 1. Classificação de Mallampati.



Legenda: Classe I – visibilização completa de tonsilas, úvula e palato mole; Classe II – visibilização de palato mole e palato duro e porção superior de tonsilas e úvula; Classe III – visibilização de palatos mole e duro e úvula; Classe IV – visibilização somente de palato duro. Fonte: Ilustração de Gabriella Silveira Herculano. Adaptada de Barnes; Yaster & Kudchadkar (2016).

As condições citadas no Quadro 3 devem ser avaliadas com cautela quanto à realização de sedação, pois constituem fatores de risco importantes para a ocorrência de complicações (SOUTH AFRICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS, 2016).

Quadro 3. Fatores de risco para a ocorrência de complicações durante a sedação para procedimentos em pediatria.

Fatores de risco para complicações durante a sedação
Idade < 1 ano (principalmente crianças com menos de 6 meses de idade)
Prematuridade ou idade pós-conceitual de menos de 60 semanas (não é uma contraindicação estrita, mas essa população está sob maior risco de eventos adversos respiratórios, incluindo apneia e obstrução das vias aéreas)
Pacientes com doenças hepáticas e/ou renais (muitos dos agentes farmacológicos usados para sedação são dependentes do metabolismo e excreção hepática e/ou renal)
ASA classe III e IV
Obesidade (IMC > 95º percentil para a idade)
Crianças com malignidades
Crianças com cardiopatias congênitas significativas não corrigidas, insuficiência cardíaca congestiva e sopros não diagnosticados
Condições hematológicas, incluindo distúrbios de coagulação e doença falciforme
Qualquer criança com suspeita de via aérea difícil. Atenção a pacientes com anormalidades craniofaciais, como síndrome de Pierre-Robin, Pfeiffer, Crouzon e Apert
Qualquer criança com sintomas respiratórios, incluindo IVAS ativa, baixa saturação de oxigênio e tosse ou choro fraco
Crianças asmáticas com sibilância ou cujo tratamento regular inclui mais do que ß2-agonistas inalatórios de curta ação e esteroides inalatórios

Condições neurológicas, incluindo convulsões mal controladas, doença neuromuscular, apneia central, coluna cervical instável ou aumento da pressão intracraniana
Distúrbios comportamentais graves
Refluxo gastroesofágico não controlado ou outras condições que predispõem ao refluxo
Vômito ativo
Tempo inadequado de jejum
História de complicações em sedação prévia ou uma hiper sedação anterior (sedação profunda ou anestesia geral não intencional). Qualquer efeito adverso conhecido (resposta hiperativa ou paradoxal) ou alergia a qualquer um dos medicamentos sedativos e/ou analgésicos
Crianças que precisam de uma técnica avançada de sedação

Legenda: ASA – *American Society of Anesthesiologists*; IMC – índice de massa corporal; IVAS – infecção de vias aéreas superiores. Nota: Mesmo quando os pacientes jejuam, certas condições aumentam o risco de aspiração durante a sedação, incluindo gestação, obstrução intestinal, peritonite, doença esofágica ou história de cirurgia esofágica, doença neuromuscular, alteração do estado mental, trauma e obesidade mórbida. Fontes: Barnes, Yaster & Kudchadkar (2016); South African Society of Anesthesiologists (2016); Coté; American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry (2019).

3.2 Consentimento informado

Um consentimento informado dos pais ou responsável pelo paciente deve ser obtido, antes do procedimento, sempre que possível. Caso isso não seja possível, deve-se explicar à família o motivo pelo qual a criança precisou ser sedada de urgência e registrar no prontuário. Sempre devem ser fornecidas informações sobre o procedimento ao paciente e a seu acompanhante, para esclarecer quaisquer dúvidas e tranquilizá-los (SILVA *et al*., 2017).

3.3 Preparo do paciente e equipamentos

No momento de ministrar a sedação, ao acomodar o paciente na cama, avalie o alinhamento das vias aéreas e mantenha uma posição neutra para aspirar – pode-se colocar um coxim embaixo dos ombros. Além disso, deve-se promover um diálogo claro e uma explicação didática sobre o procedimento, mantendo a criança distraída e permitindo que familiares possam ficar juntos ao paciente (EVERED & BHATT, 2018).

O profissional que utilizar a sedação deve ter equipe e equipamentos disponíveis para conduzir o procedimento e situações de emergência consequentes (COTÉ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2019). Os equipamentos necessários para um processo de

sedação devem incluir: carrinho ou *kit* de emergência, para o caso de necessidade de reanimação; oxigênio (medidor de fluxo de, no mínimo, 15 L); monitor de saturação de oxigênio com configurações sonoras corretamente ajustadas, e equipamento para aferir a frequência cardíaca e a pressão arterial (NSW GOVERNMENT, 2018; COTÉ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2019).

Todo o equipamento precisa permitir o suporte necessário para o transporte seguro do paciente até outro local. Ainda, os equipamentos devem sempre estar em plena função e de acordo com a regulação de cada instituição (COTÉ; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY, 2019). Além disso, todo paciente requer acesso venoso adequado para a administração de medicamentos. A sedação moderada ou a sedação profunda nunca podem ser efetuadas sem um acesso venoso seguro (BARNES; YASTER & KUDCHADKAR, 2016; ROBACK, 2016).

3.4 Escalas de avaliação de sedação

O uso de escalas é necessário para a avaliação da sedação para procedimentos em pediatria, especialmente quando a sedação é praticada por um médico não anestesiologista, para garantir a eficácia dos sedativos e facilitar o direcionamento da sedação (ANDROPOULOS, 2012). Uma das escalas mais usadas é a *Comfort-Behavior*, que avalia somente itens comportamentais e possui versão traduzida e validada para o português do Brasil (AMORETTI *et al.*, 2008).

3.5 Medicamentos para sedação mais usados em pediatria

3.5.1 Benzodiazepínicos

Sedativos hipnóticos que possuem como efeitos a diminuição da ansiedade, amnésia, relaxamento muscular e ação anticonvulsivante. Agem inibindo o sistema nervoso central (SNC) através da ligação feita com os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) pós-sinápticos aumentando, dessa forma, a penetração de íons cloro e permitindo que a membrana neuronal se hiperpolarize e estabilize, causando

resistência à excitação neuronal. A metabolização destes compostos ocorre no fígado e a eliminação nos rins (SOUTH AFRICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS, 2016; RAMALHO *et al.*, 2017).

O midazolam é o principal medicamento dessa classe utilizado atualmente. Tal fato deve-se ao seu início de ação rápida, tempo de meia-vida curto e diversas vias de administração (RAMALHO *et al.*, 2017).

O efeito sedativo dos benzodiazepínicos pode ser revertido pelo antagonista flumazenil (0,02 mg/kg/ dose, podendo repetir a dose até atingir o máximo de 1 mg), administrado, exclusivamente, por via intravenosa (IV) (RAMALHO *et al.*, 2017).

3.5.2 Propofol

Sedativo hipnótico não barbitúrico com características anestésicas de ação rápida e curta. Deve ser utilizado, preferencialmente, em procedimentos rápidos, pois altas doses e infusões repetidas são relacionadas com a maior probabilidade de efeitos adversos, como a síndrome de infusão do propofol (caracterizada por insuficiência cardíaca, rabdomiólise, acidose metabólica, insuficiência renal e morte.) Sua utilização pode ser associada ou não a analgésicos, dependendo se o procedimento for doloroso ou não. É administrado unicamente IV e, geralmente, ocasiona dor à injeção, o que é reduzido ao combinar-se com lidocaína. Age deprimindo o SNC, através da ativação do GABA, sendo frequente a apneia e a obstrução de vias aéreas. Além disso, tem efeitos de vasodilatação e depressão miocárdica, sendo que a hipotensão é o efeito adverso mais significante. Seu metabolismo é hepático, sua eliminação é bifásica e a excreção da maior parte é urinária (BARNES; YASTER & KUDCHADKAR, 2016; SOUTH AFRICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS, 2016; RAMALHO *et al.*, 2017).

3.5.3 Cetamina

Anestésico muito utilizado em procedimentos rápidos e dolorosos ou naqueles nos quais a amnésia é necessária. Tem um efeito dissociativo que age no receptor do N-metil-D-aspartato-glutamato (NMDA), impedindo que esse aminoácido se ligue e ative do neurotransmissor glutamato (que é também um aminoácido, envolvido em

convulsões espontâneas e no estado de mal epiléptico). Além disso, desagrega o SNC de estímulos externos. Sua metabolização é feita, principalmente, no fígado e sua excreção ocorre, em sua maior parte, via urinária. Seu uso é contraindicado em crianças menores de 3 meses, pois há maior risco de laringoespasmo e a probabilidade de eventos adversos aumenta quando se utiliza doses IV elevadas (RAMALHO *et al.*, 2017).

3.5.4 "Ketofol"

É uma mistura de cetamina e propofol usada em muitos serviços com o intuito de reduzir o efeito sedativo do propofol com menor toxicidade em comparação com cada medicamento isoladamente, pela redução nas doses necessárias (JALILI *et al.*, 2019). No entanto, recente revisão sistemática mostrou que há pouca certeza de evidências de que o "ketofol" melhora o tempo de recuperação e moderada certeza de evidência de que ele reduz a frequência de hipotensão. Não houve diferença significativa em termos de outros efeitos adversos quando comparados a outros agentes isolados ou combinados (FOO *et al.*, 2020).

3.5.5 Dexmedetomidina

Suas ações não são mediadas pelo sistema mimético GABA e não suprime, por si só, o *drive* respiratório. Tem propriedades sedativas e analgésicas (ROBACK *et al.*, 2016). Seus efeitos terapêuticos são mediados em todo o SNC, sendo os efeitos sedativos e ansiolíticos resultantes de sua atividade no *locus coeruleus* e os efeitos analgésicos resultantes de sua ação no corno dorsal da medula espinhal (VENKATRAMAN *et al.*, 2017). A afinidade altamente seletiva da dexmedetomidina para os receptores α-2-adrenérgicos, em teoria, causa menos efeitos cardiovasculares indesejados e torna a dexmedetomidina um agente preferível (HAYDEN *et al.*, 2016). No entanto, devido à sua atividade simpaticolítica, os efeitos adversos mais comuns são bradicardia e hipotensão (VENKATRAMAN *et al.*, 2017). Quanto mais nova a criança, maior a chance de apresentar esses efeitos colaterais (BANASCH *et al.*, 2018). O metabolismo é hepático e a excreção é renal. Ajustes de doses não são necessários para nefropatas, mas uma redução da dose deve ser considerada em pacientes com insuficiência hepática (CABRAL; GARCIA & PIVA, 2010).

3.5.6 Etomidato

Agente sedativo-hipnótico, não analgésico, altamente lipossolúvel de ação ultracurta, muito usado na sequência rápida de intubação. Devido ao seu início rápido de ação, curta duração e a ausência de repercussões hemodinâmicas e efeitos respiratórios, é também usado para sedação em procedimentos breves e não dolorosos, como para realização de tomografia computadorizada. Também pode ser usado para procedimentos rápidos e dolorosos, como redução ortopédica, incisão e drenagem de abscesso, cardioversão e procedimentos relacionados à oncologia, quando administrado com um analgésico, como o fentanil. Seu mecanismo de ação ocorre através da ligação a receptores GABA no SNC e diminui a pressão intracraniana por diminuição da taxa metabólica cerebral e vasoconstrição cerebral. Seus efeitos adversos são: irritação no local de administração (mais comum), mioclonias, tremores generalizados leves, hipertonia, náuseas e vômitos. A desvantagem é que inibe a síntese esteroide adrenal. Essa supressão adrenal dura cerca de 6 a 8 horas, devendo o etomidato **ser evitado em pacientes graves, especialmente os que apresentam choque séptico, embora os dados acerca dessa intercorrência ainda sejam controversos**. Doses únicas em crianças previamente hígidas não têm sido associadas a essa supressão (ROBACK *et al.*, 2016).

Quadro 4. Medicamentos sedativos usados para procedimentos em pediatria.

Medicamento	Vias de administração	Dose	Tempo de início da ação/ Duração	Possíveis efeitos colaterais
Midazolam	VO	0,25-0,5 mg/Kg	10-30 min / 60 min	Depressão respiratória, hipotensão, agitação paradoxal (choro inconsolável, hiperatividade e agressividade).
	IV	0,025-0,1 mg/Kg	3-5 min / 20-60 min	
	IN	0,2 -0,3 mg/Kg	10-15 min / 60-120 min	
Propofol	IV	1-2 mg/Kg, se necessário repetir 0,5 mg/Kg a cada 3-5 min	1-2 min / 5-15 min	Hipotensão, bradicardia e apneia.
Cetamina	IV	1-4 mg/Kg	<1 min / 10-15 min	Salivação excessiva, vômitos, taquicardia e hipertensão.
	IM	1-4 mg/Kg	2-5 min / 30-120 min	
	IN	1,0-1,5 mg/kg	3,6-11,6 min / 7-69 min	Náuseas e vômitos.

Dexmedetomidina	IV IN	0,5-1 µg/Kg/ 10 min, seguida de 0,2-1µg/kg/h 1 to 4 µg/kg	5-10 min/ 60-120 min 25-60 min /55-100 min	Hipotensão e arritmia.
Etomidato	IV	0,1-0,4 mg/kg	5-15 seg/5-15 min	Irritação no local de administração (mais comum), mioclonias, tremores generalizados leves, hipertonia, náuseas e vômitos

Legenda: IM – intramuscular; IN – intranasal; IV – intravenoso; VO – via oral. Fontes: Thomas & Mason (2012); Bhat *et al.* (2016); Barnes; Yaster & Kudchadkar (2016); Roback *et al*. (2016); South African Society of Anesthesiologists (2016); Behrle *et al*. (2017); Poonai *et al*. (2017); Ramalho *et al*. (2017); Silva *et al.* (2020).

4. DOR E ANALGESIA

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante, àquela associada a dano real ou potencial ao tecido" De acordo com a IASP, a dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada em vários graus por fatores biológicos, psicológicos e sociais; dor e nocicepção são fenômenos diferentes; a dor não pode ser inferida apenas da atividade dos neurônios sensoriais; por meio de suas experiências de vida, os indivíduos aprendem o conceito de dor, e o relato de uma experiência dolorosa deve ser respeitado. Embora a dor geralmente desempenhe um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico. A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar dor; a incapacidade de se comunicar não nega a possibilidade de que um ser humano ou um animal não humano sinta dor (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 2020).

A analgesia é utilizada para reduzir ou eliminar a percepção da dor. Para uma boa analgesia, é necessário compreender a percepção da dor na pediatria (RAMALHO *et al*., 2017). Crianças mais jovens podem perceber a dor mais intensamente do que crianças mais velhas e adultos, pois seus mecanismos de controle são imaturos e, dessa forma, limitam a capacidade de modulação da dor (MATHEW & MATHEW, 2003).

4.1 Escalas de avaliação de dor

Sendo a dor subjetiva, o **autorrelato** é o indicador mais aceito para sua avaliação (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 2018). No entanto a avaliação de dor em pediatria é um grande desafio, **pois a maior parte das crianças não é capaz de relatar sua dor verbalmente ou tem receio em comunicá-la** (LAGO; MOLON & PIVA, 2015). A participação e a permanência dos pais e/ou cuidadores na avaliação da dor em crianças ocupa papel de destaque (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Obviamente, também, **o autorrelato é impossível de ser obtido em pacientes intubados, sedados e/ou com bloqueio neuromuscular** (KUDCHADKAR *et al*., 2016).

Portanto, a avaliação da dor depende do desenvolvimento cognitivo da criança, do contexto clínico e do tipo de dor. Crianças não verbais com comprometimento neurológico apresentam desafios na avaliação da presença e gravidade da dor, pois não podem autorrelatar o que estão sentindo. Para muitas dessas crianças, a dor pode continuar a ser um problema frequente e recorrente que, muitas vezes, permanece subtraído, sem uma avaliação adequada. Certos comportamentos podem alertar o profissional de saúde para a presença de dor nesses pacientes. Esses comportamentos incluem: favorecer um membro em relação a outro, mudanças no apetite ou no padrão do sono, irritabilidade, desconforto respiratório, gemência, sobrancelhas franzidas e sudorese, por exemplo. Em pacientes que não conseguem fornecer um autorrelato, **escalas de observação comportamental** são necessárias. Essas escalas se baseiam na avaliação de expressões faciais, na capacidade da criança de ser consolada, no nível de interação, nas respostas motoras dos membros e nas respostas verbais (MATHEWS, 2011; SALLUM; GARCIA & SANCHES, 2012; HAUER *et al*., 2017).

Para RN, uma escala muito usada é a *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS), que avalia seis pontos: expressão facial, choro, respiração, braços, pernas e estado de alerta. Acerca de cada tópico, há uma pontuação de 0-2. Uma pontuação >3 indica a presença de dor (RAMALHO *et al.* 2017).

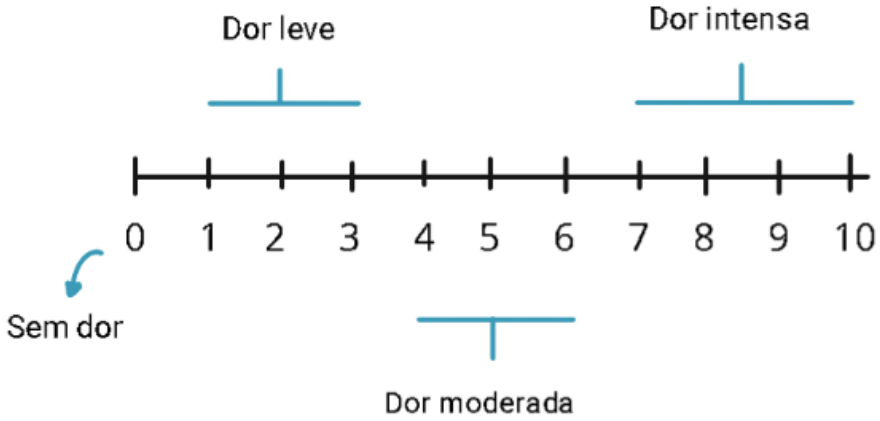
A escala *Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability* (FLACC) é recomendada para avaliar a dor em crianças de 2 meses a 7 anos. A FLACC é de fácil aplicação em que o observador pontua um paciente em cinco categorias, de 0 a 2 pontos, para uma pontuação máxima total de 10 pontos: 0 = relaxado e confortável; 1-3 = leve

desconforto; 4-6 = dor moderada; 7–10 = Desconforto ou dor severa ou ambos. Algumas modificações foram feitas na escala, adequando-a para avaliação de dor em pacientes com comprometimento cognitivo, com idades entre 4 e 19 anos. A nova escala é denominada *Face, Legs, Activity, Cry, Consolablity revised* (FLACCr), cujos escores são: 0-3 = dor leve; 4-6 = dor moderada; 7-10 = dor intensa (MERKEL; VOEPEL-LEWIS & MALVIYA, 2002; VOEPEL-LEWIS *et al*., 2002; MALVIYA *et al*., 2006; GOUIN *et al*., 2017). Ambas possuem versão em língua portuguesa (SILVA & THULER, 2008; BUSSOTTI; GUINSBURG & PEDREIRA, 2015).

Para crianças com idades entre 3 e 7 anos, são usadas escalas baseadas em figuras e desenhos e que não necessitam de um conhecimento numérico ou de palavras específicas, como OUCHER, Wong-Baker e a escala facial de dor, pois são cognitivamente apropriadas para crianças que ainda são incapazes de quantificar fenômenos abstratos. Nessas escalas, a criança deve apontar, de acordo com as figuras, qual expressão facial e intensidade da dor ela se identifica mais (ROYAL COLLEGE OF NURSING, 2009; RAMALHO *et al*., 2017).

Para crianças acima de 8 anos, pode-se utilizar a escalas numérica visual analógica **(Figura 2)** em que o paciente consegue indicar a intensidade de sua dor, do melhor para o pior nível, sendo que 0 equivale a “sem dor” e 10 a “pior dor imaginável” (RAMALHO *et al*., 2017).

Figura 2. Escala numérica visual analógica.



Fonte: Ilustração de Gabriella Silveira Herculano -Adaptada de Ramalho *et al*. (2017).

4.2 Medicamentos para analgesia mais usados em pediatria

Desde 2012, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem recomendado o tratamento analgésico em duas etapas, de acordo com a gravidade da dor da criança. Para a OMS (2012), embora haja um número limitado de medicamentos analgésicos que possam ser usados de forma segura em crianças, ainda é possível fornecer analgesia adequada com uma abordagem em dois passos. Essa estratégia consiste em uma escolha de categoria de analgésicos de acordo com a gravidade da dor da criança: para crianças avaliadas como apresentando dor leve, o **paracetamol** e o **ibuprofeno** devem ser considerados como as primeiras opções e em crianças avaliadas como apresentando dor moderada a grave, a administração de um **opioide** deve ser considerada *(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012*). Essa abordagem também é conhecida como "**escada analgésica de dois degraus**" (LAGO; MOLON & PIVA, 2015).

4.2.1 Analgésicos não opioides (analgésicos simples)

De acordo com a OMS (2012), em crianças com idade acima de três meses de idade que podem tomar medicamentos por via oral (VO) e cuja dor é avaliada como **leve** (**primeiro degrau**), o paracetamol e o ibuprofeno são os medicamentos de escolha (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). No Brasil, a **dipirona** é amplamente usada e está incluída na **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais** (**RENAME**) (LAGO; MOLON; PIVA, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Para crianças com menos de três meses de idade, **a única opção é o paracetamol** (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Em pediatria, há poucas pesquisas divulgadas sobre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) em crianças com menos de 12 anos, portanto, o uso dessa classe de medicamentos nessa faixa etária deve ser feito com cuidado, devido ao risco de lesão renal (LAGO; MOLON & PIVA, 2015).

Quadro 5. Principais analgésicos simples utilizados em pediatria.

Medicamento	Via de administração	Dose
Paracetamol	VO/VR	Neonatos – VO - dose de ataque: 24 mg/kg; dose de manutenção: 12 mg/kg/dose; VR - dose de ataque: 30 mg/kg; dose de manutenção: 20 mg/kg. Crianças – VO - dose usual: 10 a 15 mg/kg, de 4/4 ou 6/6 horas; VR - dose usual: 10 a 15 mg/kg, de 6/6 horas. Dose máxima: 5 doses ao dia
Dipirona	VO/IV/IM	Crianças com mais de 3 meses e acima de 5 kg: 20 a 25 mg/kg/dose, de 6/6 horas; dose máxima: 500 mg.
	VR	VR – Crianças: 300 mg, 1 a 4 vezes ao dia. Menores de 4 anos ou com menos de 16 kg não devem ser tratados com supositório.
Ibuprofeno	VO	5 a 10 mg/kg, de 6/6 ou 8/8 horas; dose máxima: 40 mg/kg/dia. Crianças acima de 30 kg: 1.200 mg/dia
Cetoprofeno	Tópica/VO/IM/VR	Acima de 1 ano: 1 gota/kg, de 6/6 ou 8/8 horas; crianças de 7 a 11 anos: 25 gotas, de 6/6 ou 8/8 horas; acima de 11 anos: 50 gotas, de 6/6 ou 8/8 horas; adultos: 200 a 300 mg/dia, de 8/8 horas

Legenda: IM – intramuscular; IV – intravenoso; VO – via oral; VR – via retal. Notas: Em doses elevadas, o paracetamol é hepatotóxico. A segurança e eficácia do cetoprofeno em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Fontes: Bucaretchi *et al*. (2014); Nestlé, 2017-2018; Healthline (2020).

4.2.2 Opioides

Se a gravidade da dor é avaliada como **moderada ou grave** (**segundo degrau**), é necessária a administração de um **opioide forte**. A **morfina** é o medicamento escolhido, embora o fentanil seja considerado para garantir uma alternativa à morfina. A decisão de prescrever e administrar analgésicos opioides que ultrapassam o primeiro degrau deve ser baseada em um julgamento clínico da gravidade da dor de uma criança, da incapacidade causada pela dor, da causa da dor e do prognóstico esperado (Quadro 6) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). O *Food and Drug Administration* (FDA) restringe o uso de codeína e tramadol em crianças e lactantes e aprova o uso desses medicamentos somente para adultos. A codeína foi aprovada para tratar a dor e a tosse, e o tramadol foi aprovado para o tratamento da dor. Esses medicamentos apresentam riscos graves, incluindo respiração lenta ou difícil e morte, que parecem ser um risco maior em crianças menores de 12 anos, e não devem ser usados nesses pacientes. Esses medicamentos também devem ser limitados a algumas crianças mais velhas (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017).

A naloxona é um antagonista de receptor de opioides, normalmente administrado IV e intramuscular, entretanto, também é possível utilizar vias subcutânea, sublingual e endotraqueal. A dose varia de acordo com o efeito desejado, se uma redução parcial (0,01-0,03 mg/Kg) ou total (0,1-2 mg/kg) dos efeitos do opioide. Seu início de ação é rápido (2-5 min) quando administrado IV. É usada, principalmente, e para reverter o quadro de depressão respiratória ou parada cardiorrespiratória, entretanto, como efeito da reversão, pode ocorrer uma resposta simpática exacerbada (dessa forma, manifestações como ansiedade, hipertensão, taquicardia são frequentes). O tempo de duração da ação pequeno (20-40 min IV), consequentemente existe a chance de reestabelecimento do quadro de depressão respiratória e rigidez torácica (quando houver). Portanto, é importante manter o paciente monitorado por, pelo menos, 2 horas após sua administração (RAMALHO, 2017; SOUTH AFRICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS, 2016).

Quadro 6. Opioides mais usados em pediatria.

Medicamento	Vias de administração	Dose	Tempo de início da ação/ Duração	Possíveis efeitos colaterais
Morfina	VO IV/IM SC	Via oral: 0,2 a 0,5 mg/kg, 1 a 6 vezes ao dia. Injetável – Neonatos: 0,05 a 0,2 mg/kg/dose, a cada 2 a 4 horas ou em administração contínua de 0,01 a 0,04 mg/kg/hora. Crianças – dose inicial: 0,05 mg/kg; manutenção: 0,1 a 0,2 mg/kg/dose, a cada 2 a 4 horas; dose máxima: 15 mg/dose; infusão contínua: 0,025 a 0,1 mg/kg/hora.	5-10 min / 120-180 min	Liberação de histamina: vasodilatação e broncoespasmo
Fentanil	IV IN	1-4 µg/kg 1,5-2,0 µg/kg	2-3 min/ 30-60 min 2-3 min/ 30-60 min	Depressão respiratória e cardíaca. Hipotensão. Prurido. Náuseas e vômitos. Rigidez torácica.

Legenda: IM – intramuscular; IN – intranasal; IV – intravenoso; SC – subcutâneo; VO – via oral. Nota: A rigidez torácica está relacionada com a administração IV em velocidade rápida e com a dose utilizada (acima de 5 µg/kg). Fontes: Lago, Molon & Piva (2015); The Royal Children's Hospital Melbourne (2016); Nestlé, 2017-2018; Ramalho *et al*. (2017); Silva *et al*. (2020).

4.2.3 Anestésicos tópicos

Reduzem a dor inibindo a transdução e a transmissão dos impulsos nervosos. Os agentes tradicionais utilizados como anestésicos tópicos para procedimentos em pediatria incluem uma mistura eutética de anestésicos locais (EMLA®) e formulações de lidocaína (PESATURO, MATTHEWS, 2009). A lidocaína é o anestésico tópico mais usado para infiltrações cutâneas. As doses máximas de lidocaína são: 5,0 mg/kg sem adrenalina e 7,0 mg/kg com adrenalina. Soluções diluídas (0,25% e 0,5%) apresentam tanta eficácia quanto as soluções mais concentradas (1 e 2%) (ZELTZER; KRANE & PALERMO, 2017).

5. MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Abordam a dor e a ansiedade sem o uso de medicamentos. Este tipo de tratamento da dor usa estratégias para modificar o pensamento, percepção e foco para mudar a experiência de dor. Exemplos incluem: distração / diversão (brinquedos com luzes ou movimento, vídeo, jogos de computador, iPad® ou *tablet*, diálogo); toque reconfortante (acariciando, segurando, balançando); conforto tátil (calor, frio, gelo, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), *Buzzy; r*espiração controlada (exercícios respiratórios); relaxamento (musicoterapia); psicologia (terapia cognitivo-comportamental, hipnose) e estratégias para bebês, como segurar, balançar, amamentação, sucção não nutritiva (com o uso de sacarose) (DAVIS, 2017).

6. CRITÉRIOS DE ALTA

Em casos de procedimentos ambulatoriais, o paciente deve ser monitorado continuamente até que ele retorne ao estado basal pré-sedação, adequado para a idade. O tempo de recuperação é variável, normalmente entre 60 a 120 minutos. Deve ser avaliado o retorno completo das funções orgânicas e cognitivas, como o processo de ventilação e funções cardiovasculares estáveis, reflexos de deglutição e retorno da consciência. O paciente pediátrico deve estar em estado de alerta ou ser despertado com facilidade. Além de todas as avaliações, é de extrema importância garantir a

manutenção da hidratação e que o paciente não sofra de efeitos adversos, como náuseas ou vômitos (BARNES; YASTER & KUDCHADKAR, 2016).

Para que aconteça a alta, o paciente pediátrico precisa estar acompanhado dos pais ou por um responsável legal que deverá ser informado de todo o quadro e receberá as instruções necessárias para o cuidado em casa, assim como a prescrição (SOUTH AFRICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS, 2016).

7. CONCLUSÃO

A SAP é segura e eficaz para controlar a dor e a ansiedade de uma criança e deve fazer parte da qualidade de atendimento ao paciente pediátrico submetido a exames e/ou procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, invasivos ou não. As abordagens não farmacológicas vêm ganhando espaço, porém, para procedimentos que exigem estratégias farmacológicas, as reações adversas e os efeitos colaterais de cada agente devem ser considerados. Dessa forma, medidas de segurança apropriadas devem estar garantidas, incluindo uma avaliação prévia e checando os equipamentos de suporte e de monitoração.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS. “Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia”. 2019. Disponível em: https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedationanalgesia Acesso em: 17/11/2020.

American Society of Anesthesiologists. “ASA Physical Status Classification System”. 2019. Disponível em: https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system Acesso em: 19/11/2020.

AMORETTI, C.F. *et al*. Validação de escalas de sedação em crianças submetidas à ventilação mecânica internadas em uma unidade de terapia intensiva pediátrica terciária. Revista Brasileira de Terapia intensiva, v.20, n.4, p.325-330, 2008.

ANDROPOULOS, D. Sedation scales and discharge criteria: how do they differ? which one to choose? do they really apply to sedation? In: MASON, Keira (Ed.). Pediatric Sedation Outside of the Operating Room. Springer, v.1, n.4, p.35-48, 2012.

BANASCH, H. *et al*. Dexmedetomidine Use in a Pediatric Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. Annals Pharmacotherapy, v.52, n2, p.133-139, 2018.

BARNES, S.; YASTER, M.; KUDCHADKAR, S. Pediatric sedation management. Pediatric Reviews, v.37, n.5, p.203-212, 2016.

BEHRLE, N. *et al.* Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative for Pediatric Procedural Sedation. Journal Pediatric Pharmacology Therapy, v.22, n.1, p.4-8, 2020.

BHAT, R. *et al*. Comparison of intranasal dexmedetomidine and dexmedetomidine-ketamine for premedication in pediatric patients: A randomized double-blind study. Anesthesia: Essays and Researches, v.10, n.2, p.349-355, 2016.

BUCARETCHI, F. *et al*. Falência hepática aguda em neonato de termo após ingestão de doses repetidas de paracetamol. Revista paulista de pediatria v.32, n.1, p.144-148, 2014.

BUSSOTTI, E.A.; GUINSBURG, R.; PEDREIRA, M.L.G. Adaptação cultural para o português do Brasil da escala de avaliação de dor Face, Legs, Activity, Cry, Consolability revised(FLACCr). Revista Latino-Americana de Enfermagem, v.23, n.4, p.651-659, 2015.

CABRAL, F. C.; GARCIA, P. C. R.; PIVA, J. P. Clonidina e dexmedetomidina como sedativos em Unidade de Terapia Intensiva pediátrica. In: PIVA, J. P.; CARVALHO, W. B. (Org). PROTIPED Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica do Sistema de Educação Médica Continuada à Distância (SEMCAD). Artmed, v.1, n.2, p. 75-96, 2010.

CARLSON, D. Designing an effective and efficient sedation service that meets all needs. Pediatric Sedation Outside of the Operating Room Annual Conference, 2016.

COTÉ, C.; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. Pediatrics, v.143, n.6, p.e20191000, 2019.

DAVIS, K. "Nonpharmacological pain management for children". 2017. Disponível em: https://www.nhpco.org/wp-content/uploads/2019/04/PALLIATIVECARE_Nonpharmacological.pdf Acesso em: 20/11/2020.

EVERED, L.; BHATT, M. "Bottom line recommendations: procedural sedation". 2018. Disponível em: https://trekk.ca/system/assets/assets/attachments/209/original/2018-03-23_Procedural_Sedation_BLR.pdf Acesso em: 20/11/2020.

FOO, T.Y. *et al*. Ketamine-propofol (Ketofol) for procedural sedation and analgesia in children: a systematic review and meta-analysis. BMC Emergency Medicine, v.20, n.2, p.81, 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA "Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women". 2017. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and. Acesso em: 20/11/2020.

GOUIN, S. *et al*. A Randomized double-blind trial comparing the effect on pain of an oral sucrose solution vs. placebo in children 1 to 3 months old undergoing simple venipuncture. Journal Emergency Medicine, v.54, n.1, p.33-39, 2018.

HAUER, J. *et al*. Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous system. Pediatrics, v.139, n.6, p.e20171002, 2017.

HAYDEN, J. *et al.* Efficacy of α2-agonists for sedation in pediatric critical care: a systematic Review. Pediatric Critical Care Medicine, v.17, n.2, p.e66-75, 2016.

HEALTH LINE. "Ketoprofen, Oral Capsule". 2020. Disponível em: https://www.healthline.com/health/ketoprofen-oral-capsule Acesso em: 20/11/2020.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. "IASP Announces Revised Definition of Pain". 2020. Disponível em: https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475 Acesso em: 20/11/2020.

International Association for the Study of Pain. "IASP Curriculum Outline on Pain for Physical Therapy". 2018. Disponível em: https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1580 Acesso em: 20/11/2020.

JALILI, S. *et al*. Comparison of effects of propofol and ketofol (Ketamine-Propofol mixture) on emergence agitation in children undergoing tonsillectomy. African Health Sciences, v.19, n.1, p.1736-1744, 2019.

JAYAPRAKASH, N. *et al*. The incorporation of focused history in checklist for early recognition and treatment of acute illness and injury. BMC Emergency Medicine, v.16, n.1, p.35, 2016.

KUDCHADKAR, S. R. *et al*. Pain and Sedation Management. In: NICHOLS, D. G.; SHAFFNER, D. H. Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. Wolters Kluwer Health, v.5, n.14, p. 132-64, 2016.

LAGO, P. M.; MOLON, M. E.; PIVA, J. P. Síndrome de Abstinência e Delirium em UTI Pediátrica. In: PIVA, J. P.; GARCIA, P. C. R. Medicina Intensiva Pediátrica. Revinter, v.2, n, 50, p. 1127-1152, 2015.

MALVIYA, S. *et al*. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. Pediatric Anesthesia. v.16, n.3, p.258-265, 2006.

MATHEW, P.J. & MATHEW, J. L. Assessment, and management of pain in infants. Postgraduate Medical Journal, v.2, n.79, p.438-443, 2003.

MATHEWS, L. Pain in children: neglected, unaddressed and mismanaged. Journal Palliat Care, v.17, n.1, Supl S70-S73, 2011.

MERKEL, S.; VOEPEL-LEWIS, T.; MALVIYA, S. Pain assessment in infants and young children: the FLACC scale. The American Journal of Nursing, v.102, p.55-58, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. "Relação Nacional de Medicamentos Essenciais". 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf Acesso em: 20/11/2020.

NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL. "Module 5: Procedural Sedation Overview". 2020. Disponível em: http://www.nationwidechildrens.org. Acesso em: 17/11/2020.

NESTLÉ. "Medicamentos habitualmente usados em pediatria". 2017-2018. Disponível em: https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/default-source/brazil-document-library/publications/secured/manual_de_medicamentos_2017-2018.pdf?sfvrsn=4 Acesso em: 20/11/2020.

NSW GOVERNMENT. "Paediatric Procedural Sedation - Guide for Emergency Departments, Wards, Clinics and Imaging". 2018. Disponível em: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_011.pdf Acesso em: 20/11/2020.

PESATURO, K.; MATTHEWS, M. "Topical Anesthesia Use in Children". 2009. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/704761. Acesso em: 20/11/2020.

POONAI. N. *et al*. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. PLoS ONE, v.12, n.3, p. e0173253, 2017.

RAMALHO, C.E. *et al.* Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. Jornal de Pediatria, v.93, n.4, p.2-18, 2017.

ROBACK, M. Pediatric Sedation: Getting Started. Fundamentals of Sedation Symposium, 2016.

ROBACK. M.G. *et al*. Update on pharmacological management of procedural sedation for children. Curr Opin Anaesthesiol, v.29, n. 1, p. S21-35, 2016.

ROYAL COLLEGE OF NURSING. "The recognition and assessment of acute pain in children". 2009. Disponível em: https://www.euroespa.com/wp-content/uploads/2014/10/003542.pdf. Acesso em: 20/11/2020.

SALLUM, A.M.C.; GARCIA, D.M.; SANCHES, M. Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. Acta paulista de enfermagem, v.25, n. 1, p.150-154, 2012.

SILVA, L. *et al.* Intranasal ketamine for acute pain management in children: A systematic review and meta-analysis. The American Journal of Emergency Medicine, v.38, n.9, p.1860-1866, 2020.

SILVA, F.C. & THULER, L.C.S. Tradução e adaptação transcultural de duas escalas para avaliação da dor em crianças e adolescentes. Jornal de Pediatria, v.84, n.4, p.344-349, 2008.

SILVA, S. *et al.* Sedação para procedimentos em crianças e adolescentes: uma proposta a partir do sistema GRADE. Revista Médica de Minas Gerais, v.27, Supl 3, p.S77-S86, 2017.

SIRIMONTAKAN, T. & ARTPROM, N.; ANANTASIT, N. Efficacy and Safety of Pediatric Procedural Sedation Outside the Operating Room. Anesthesia and Pain Medicine, v.10, n.4, p.e106493, 2020.

SOUTH AFRICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS. Pediatric Sedation Guidelines for Procedural Sedation and Analgesia. Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia, v.22, n.1, Supl 5, p.S00-S00, 2016.

SURY, M. Conscious sedation in children. Continuing Education In Anaesthesia Critical Care & Pain, v.12, n.3, p.152-156, 2012.

THE ROYAL CHILDREN'S HOSPITAL MELBOURNE. "Intranasal Fentanyl for procedural pain". 2016. Disponível em: https://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/comfortkids/Intranasal%20fentanyl%20%20Master%20presentation%202016%20PDF.pdf Acesso em: 20/11/2020.

THOMAS, J. & MASON, K. The Anesthesia Directed Sedation Service: Models, Protocols, and Challenges. In: MASON, Keira (Ed.). Pediatric Sedation Outside of the Operating Room. Springer, v.1, n.12, p.179-197, 2012.

VENKATRAMAN, R. *et al*. Dexmedetomidine for Sedation During Noninvasive Ventilation in Pediatric Patients. Pediatric Critical Care Medicine, v.18, n.9, p.831-837, 2017.

VOEPEL-LEWIS, T. *et al*. The reliability and validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability observational tool as a measure of pain in children with cognitive impairment. Anesthesia & Analgesia, v.95, n.5, p.1224-1229, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva: World Health Organization, 2012.

ZELTER, R, L. N.; KRANE, E. J.; PALERMO, T. M. Tratamento da Dor em Pediatria. In: KLIEGMAN, R. *et al*. Nelson Tratado de Pediatria, v.20, 2017.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 28

CHOQUE PEDIÁTRICO

AUTORES

GABRIELLA SILVEIRA HERCULANO[1]
ANA LUÍSA DE CAMARGO[2]
MATHEUS WINTONIAK BAU[2]
ROBERTA PEREIRA ARES[2]
GIOVANA VERUSSA MARTINS[2]
MICHELLE KAORI MENEZES FUKUDA[2]
TAINÁ BATISTA ARRUDA[1]
HENRIQUE RIVERA SIMÕES[3]
PAULA GUIRÃO GIRON[2]
GIOVANNA MOYSÉS[1]
KARINA MARTINS BAPTISTA[1]
CAMILA DUARTE XAVIER[2]
MARIA LUIZA RODRIGUES NASCIMENTO[1]
TIFFANY SOARES LEITE[2]
LETICIA NISTAL[2]
PAULO HENRIQUE NUNES[1]
MARIANA FIGUEIRA[2]
PRISCILA PRATA CURSI[4]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[5]
ELISA BENETTI DE PAIVA MACIEL[6]
VINÍCIUS BARBOSA DOS SANTOS SALES[5]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica(o) de Medicina, Centro Universitário das Américas – FAM – São Paulo- SP.
[2]Acadêmica(o) de Medicina, Universidade Municipal de São Caetano do Sul - São Paulo – SP.
[3]Acadêmico de medicina, Universidade Fundação Oswaldo Aranha - Volta Redonda – RJ.
[4]Orientadora e Preceptora da Associação Acadêmica de Pediatria.
[5]Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE.
[6]Acadêmica de Medicina, Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES/Univaço, Ipatinga/MG.

1. INTRODUÇÃO

Choque é a expressão clínica de uma falência aguda de energia, um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio para os tecidos, com a consequente queda de produção de ATP (trifosfato de adenosina) suficiente para garantir o funcionamento adequado das células (GIORNO, 2018).

A falta de oferta de O_2 pode ocorrer por diversos fatores como, anemia, hipoxemia com queda da saturação arterial ou baixo débito cardíaco, assim como em situações de hipoglicemia, cetoacidose ou hiperglicemia com resistência insulínica que pode causar redução de produção de ATP devido à falta de glicose intracelular. Além disso, outras condições como febre, infecções, insuficiência respiratória aguda e dor elevam a demanda dos tecidos por O_2 e nutrientes, e podem contribuir para o choque (GIORNO, 2018).

Choque é uma condição crítica na pediatria devido às disfunções orgânicas consequentes, por isso são de suma importância a identificação e a intervenção imediatas para proporcionar um melhor prognóstico ao paciente. Se não tratado, pode evoluir rapidamente para uma insuficiência cardiopulmonar e para parada cardiorrespiratória (PCR). É uma das principais causas de morte infantil no mundo e é a causa mais comum de internação e óbito em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (EMERGÊNCIAS EM PEDIATRIA, 2013).

O choque pode ser dividido em quatro tipos: Hipovolêmico, Distributivo, Cardiogênico e Obstrutivo, sendo o primeiro o mais comum na pediatria.

2. ETIOLOGIA

Conforme dito, são quatro tipos principais de choque que mais acometem as crianças: hipovolêmico, distributivo, cardiogênico e obstrutivo. Porém, assim como em adultos, o choque hipovolêmico é a principal causa de choque na pediatria, devido principalmente à perda de líquido por diarreia ou por vômitos, ingesta insuficiente de líquidos, diurese osmótica e grandes queimaduras. Outra causa importante é hemorragia, com perda sanguínea importante, principalmente após traumas.

3. TIPOS DE CHOQUE

Tabela 1. Tipos de choque, definição, principais características e etiologia.

Tipos de choque	Definição	Características principais	Etiologia
Hipovolêmico	Inadequado débito cardíaco em função da perda de volume intravascular por causas hemorrágicas e não hemorrágicas.	Pré-carga reduzida devido ao retorno venoso prejudicado pela hipovolemia; Pós-carga aumentada; Classificado em 4 classes segundo gravidade; Extremidades frias comuns.	Hemorrágico, relacionado ou não à traumas. Não hemorrágico por perda de fluidos (diarreia, vômitos) renal (nefropatia perdedora de sal, estado hiperosmolar hiperglicêmico), perda para o 3º espaço (pancreatite aguda, obstrução intestinal), queimaduras e hipertermia.
Cardiogênico	Baixo débito cardíaco e alta resistência vascular periférica em razão da baixa contratilidade miocárdica.	Pré-carga e pós-carga aumentada Classificado de acordo com presença ou ausência de edema pulmonar; Extremidades frias comuns; Pressão venosa central elevada.	Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), valvopatias, arritmias, cardiomiopatias, Insuficiência Cardíaca Congestiva e miocardite infecciosa.
Distributivo	Perda do controle vasomotor com vasodilatação global periférica marcada pela ativação imunológica e inflamatória.	Pré-carga tardiamente reduzida; Pós-carga reduzida; P.A diastólica reduzida; Pressão de pulso aumentada; Extremidades quentes comuns.	Sepse, anafilaxia, crise adrenal aguda, pancreatite, anestesia epidural e intoxicação por drogas.
Obstrutivo	Obstrução mecânica do fluxo sanguíneo com redução do débito cardíaco.	Hipoperfusão tecidual; Pós-carga aumentada; Extremidades frias comuns; Pressão venosa central elevada.	Tamponamento cardíaco, aumento de pressão intratorácica (ex: pneumotórax hipertensivo) e obstrução do débito do ventrículo direito (ex.: embolia pulmonar).

4. FISIOPATOLOGIA

Podemos caracterizar o estado de choque como um desequilíbrio relativo entre a entrega de oxigênio e substratos metabólicos, e as demandas metabólicas de células e tecidos do corpo.

Ele ocorre mais comumente em estados de diminuição da oferta de oxigênio e substratos. Em contrapartida, os mecanismos compensatórios corporais são capazes de se ajustar para compensar estados de alta demanda metabólica.

Em estados de Débito Cardíaco (DC) normal, a entrega de oxigênio (DO_2) é adequada para manter o metabolismo aeróbico dos tecidos, referida como consumo de oxigênio (VO_2). Essa entrega - e consequente reserva - é de extrema importância, à medida que uma redução na oferta de oxigênio pode ser compensada pela extração aumentada de oxigênio, sem reduções significativas em seu consumo.

Majoritariamente, as demandas metabólicas celulares e teciduais ditam o nível da entrega de oxigênio (DO_2). No entanto, apenas uma pequena quantidade de oxigênio é armazenada a nível celular, de forma que, à medida que a DO_2 diminui com o estado de choque, a extração de oxigênio (VO_2) deve necessariamente aumentar para suprir as demandas metabólicas. Nessa situação, o consumo de oxigênio se mantém relativamente constante.

Em crianças e lactentes, o volume sanguíneo circulante é proporcionalmente maior do que em adultos; em contrapartida, o volume sanguíneo total é menor. Consequentemente, pequenas perdas de volume podem desencadear um desequilíbrio hemodinâmico em tais pacientes.

Os conceitos de Débito Cardíaco (DC), entrega de oxigênio (DO_2) e extração de oxigênio (VO_2) citados acima serão abordados separadamente nos tópicos a seguir.

4.1 Débito Cardíaco (DC)

O Débito Cardíaco (DC) é definido como o volume de sangue ejetado pelo coração no intervalo de 1 minuto. O DC possui 4 principais mecanismos de controle: a contratilidade/inotropismo, a frequência cardíaca, a pré-carga e a pós-carga. A compreensão de cada um destes mostra-se de grande relevância para a regulação do funcionamento cardíaco.

O inotropismo corresponde à atividade do sistema nervoso simpático, intermediada por neurotransmissores, adrenalina e noradrenalina nos receptores das fibras cardíacas. Consequentemente, este determinará a função contrátil do coração, de modo que um aumento do inotropismo implicará em um maior volume de ejeção e consequente aumento do débito cardíaco.

A frequência cardíaca é regulada tanto por meio do sistema nervoso simpático, quanto por meio do sistema nervoso parassimpático. Seu aumento produz um inotropismo positivo, com consequente aumento do débito cardíaco. No entanto, se esse aumento assume forma exagerada, haverá uma diminuição do tempo de enchimento diastólico ventricular, desencadeando uma queda no débito cardíaco.

A pré-carga refere-se ao volume de enchimento ventricular ao final da diástole, estando diretamente relacionado ao volume de ejeção ventricular - seguindo a lei de Frank Starling. Já a pós-carga define a força que se opõe ao esvaziamento ventricular, sendo equivalente à tensão desenvolvida pelas fibras do músculo cardíaco; não havendo obstrução na via de saída ventricular, a pós-carga é influenciada tanto pela distensibilidade dos grandes vasos, quanto pela resistência periférica arterial ou pulmonar.

Ao considerar que para a existência de um fluxo em um compartimento é necessária uma variação de pressão, a qual é inversamente relacionada ao diâmetro de tal compartimento, podemos relacionar os componentes da fisiologia cardiorrespiratória de maneira que:

DC (débito cardíaco) = PAM (pressão arterial média) - PVC (pressão venosa central) / RVS (resistência vascular sistêmica).

4.2. Entrega de Oxigênio (DO_2)

A entrega de oxigênio (DO_2) refere-se à quantidade de oxigênio fornecida aos tecidos por minuto, sendo esta um produto do débito cardíaco (DC) e do conteúdo de oxigênio arterial (CaO_2). Deste modo,

$$DO_2 = DC \times CaO_2$$

ou

$$DO_2 = DC \times \{(1.34 \times Hb \times SaO_2 \times 0.01) + (0.031 \times PaO_2)\}.$$

Podemos assim concluir que alterações no débito cardíaco, saturação do oxigênio arterial e a concentração de hemoglobina afetarão a entrega de oxigênio, de modo que em circunstâncias de DO_2 diminuída, as células assumem dificuldade para utilizar oxigênio, necessitando então aumentar a extração de oxigênio (VO_2) para corrigir a hipóxia.

4.3. Consumo de Oxigênio (VO_2)

A taxa de consumo de oxigênio depende da demanda metabólica celular: quanto maior a demanda, maior será a taxa. Podemos definir o consumo de oxigênio (VO_2) como a quantidade de oxigênio consumida pelos tecidos por minuto e pode ser calculado tanto pela análise direta dos gases respiratórios ou indiretamente, utilizando o princípio de Fick. Para este, é medida a quantidade de oxigênio em sangue venoso misto (CvO_2) - como por exemplo, o sangue das artérias pulmonares-, e utilizando as equações:

$$\boldsymbol{CvO_2 = (1.31 \times Hb \times SvO_2 \times 0.01) + (0.0225 \times PvO_2)} \text{ ou } \boldsymbol{VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2).}$$

Em nível tecidual, o fluxo sanguíneo é denotado como Q. $[O_2]$In descreve o conteúdo de oxigênio do sangue aferente (análogo ao CaO_2 globalmente), e $[O_2]$Out descreve o conteúdo de oxigênio do sangue eferente (análogo ao CvO_2 globalmente). Assim, podemos concluir que a nível tecidual:

$$\mathbf{VO_2 = Q \times ([O_2]In - [O_2]Out)}.$$

A compreensão da aplicabilidade e relevância prática dos conceitos acima mostra-se de grande importância, à medida que a alteração de qualquer um destes pode desencadear o choque.

5. SINAIS E SINTOMAS

O diagnóstico de choque requer um alto índice de suspeita e o conhecimento das condições predisponentes. A avaliação clínica cuidadosa é essencial ao diagnóstico, devendo-se estar atento às alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial, e aos sinais de hipoperfusão tecidual.

As principais manifestações clínicas do choque são: taquicardia, alteração dos pulsos, da perfusão periférica, de cor e também da temperatura das extremidades, alterações no nível de consciência, queda da pressão arterial e oligúria.

Nas crianças, o choque acaba se caracterizando por uma má perfusão tecidual, que pode ou não ter hipotensão associado. A taquicardia acaba sendo um indicador sensível muito importante no quadro inicial pois, perante a queda do volume sistólico independente do motivo, a frequência cardíaca sobe, agindo como compensação para evitar queda no débito cardíaco.

A seguir outras manifestações clínicas do choque e suas alterações:

- Alteração dos pulsos: os pulsos periféricos (pedioso, tibial posterior, radial) encontram-se mais finos que os centrais (femoral, braquial e carotídeo) em choques frios; amplos e rápidos em choque quente;
- Pressão arterial: a hipotensão pode ser uma manifestação tardia, pois, o organismo utiliza-se de mecanismos compensatórios para tentar manter a pressão arterial. A queda da pressão indica que isso não foi suficiente para manter sua pressão arterial normalizada caracterizando choque descompensado e indicando maior gravidade.
- Cor, temperatura e perfusão periférica: encontram-se frias e pálidas nos quadros de choque frio, com tempo de perfusão lentificado. Indicam vasoconstrição, que surge como forma de compensar a queda do débito cardíaco, em uma tentativa de manter a pressão arterial. Em recém-nascidos, a vasoconstrição intensa produz coloração acinzentada na pele, enquanto que em crianças mais velhas, observa-se palidez acentuada. Em choque quente, encontram-se hiperemiados com tempo perfusão periférica rápida (flush), caracterizado por aumento na resistência vascular periférica e vasodilatação.
- Alterações no nível de consciência: Os sinais de hipoperfusão cerebral incluem alteração do nível de consciência (irritabilidade, agitação, letargia, coma), hipotonia, crises convulsivas e alterações pupilares. A criança pode ficar agitada ou torporosa, que é a diminuição da sensibilidade e do movimento. Essas manifestações são secundárias.
- Oligúria: considera-se oligúria quando a diurese é menor que 1 mL/kg/h em crianças pequenas ou menor que 15 mL por m2 de superfície corporal em crianças maiores. A queda da diurese ocorre devido à má perfusão renal do paciente em choque.

6. CHOQUE SÉPTICO

6.1 Definição e Importância

A sepse continua sendo uma das principais causas de morte em pacientes pediátricos. A dificuldade de definição clínica se dá por conta da sua variabilidade. O aumento na taxa de sobrevivência se dá ao reconhecimento precoce aliado ao um bom

manejo medicamentoso em ambiente hospitalar, seguindo protocolos clínicos bem definidos, para não deixar o paciente descompensar.

Somente no ano de 2005 a IPSCC (*International Pediatric Consensus Conference)* criou uma definição para quadros de sepse em diferentes idades e baseando-se principalmente em um quadro de SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) que incluem alterações de temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória com ou sem ventilação mecânica e alteração de leucócito de acordo com faixa etária. Em 2016, novos critérios foram considerados a partir do Sepsis -3 (baseados em estudos em adultos), porém apesar de várias tentativas de aplicação na pediatria, continuam-se a usar os critérios de 2005. Sepse é definida como SIRS em um contexto de infecção suspeita ou confirmada. Sepse grave é definida quando há uma disfunção cardiovascular, Síndrome da Angústia Respiratória Aguda ou com disfunção de dois ou mais sistemas. Caso ocorra a persistência da disfunção cardiovascular após a administração de fluido isotônico (40 mL/kg), o paciente apresenta quadro de choque séptico, com necessidade de início de suporte de drogas vasoativas.

Caso não haja um tratamento adequado à infecção, podem ocorrer mortes por choque refratário ou por síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS) – sendo que o último apresenta-se mais tardiamente (posterior ao terceiro dia).

Segundo protocolo estabelecido, a reversão dos principais sinais estabelecidos pode reduzir o risco de óbito em até 40%. De tal modo, é de suma importância o exame físico e a monitorização no atendimento em fase inicial de sepse e choque séptico.

6.2 Epidemiologia

A sepse representa, sem dúvida, uma questão mundial de saúde pública. Haja vista que, ela é uma das doenças infantis mais relevantes, tanto em gravidade quanto em frequência, basta analisar que, até então, a sepse grave caracteriza a principal causa de morte por infecção na infância (SOUZA & MACHADO, 2019).

Pode-se observar que, a incidência global de sepse atinge cerca de 1.2 milhão de casos por ano. Tendo em vista que, a mortalidade pode chegar até 50% a depender da severidade, dos fatores de risco e da região geográfica (MATHIAS *et al.*, 2016). Dessa forma, levando em consideração a região geográfica, tanto o choque séptico quanto a sepse grave, em paciente pediátricos internados, possuem uma prevalência que oscila

entre 1 e 26%, representando uma mortalidade alta, que nos países desenvolvidos chega a 5% e nos países em desenvolvimento, 35% (SOUZA & MACHADO, 2019).

Ademais, com base em dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a sepse está entre as quatro principais causas de mortalidade infantil no mundo, promovendo, aproximadamente, 7.5 milhões de óbitos por ano e dentre tais óbitos a maioria das crianças apresentaram choque séptico ou disfunção múltipla de órgãos, sendo as mortes ocorridas entre as primeiras 48 à 72h (MATHIAS *et al*., 2016; WEISS *et al*., 2015).

No entanto, estudos mostraram que em países desenvolvidos, como EUA, houve um aumento significativo dos casos de sepse na pediatria, especialmente neonatos, em contrapartida, as taxas de mortalidade por complicações caíram. Por outro lado, no Brasil houve uma queda das taxas de mortalidade, apesar aumento progressivo dos casos de sepse em UTIs pediátricas (SOUZA & MACHADO, 2019).

6.3 Diagnóstico

Não existem critérios padrão-ouro para diagnosticar sepse e sepse grave, contudo, a recomendação, conforme as últimas diretrizes publicadas pelo ACCM, em 2017 e o último Surviving Sepsis Campaign de 2020, é o diagnóstico precoce a partir de dados do exame clínico, e não de testes bioquímicos. O exame físico deve ser feito de forma íntegra e avaliando de forma completa os parâmetros hemodinâmicos. Além disso, foram recomendados protocolos para reconhecimento, ressuscitação e tratamento adequados, conforme cada instituição.

Deve-se avaliar os sinais vitais, que abrange a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de oxigênio. A perfusão periférica (TEC) também precisa ser avaliada, além da amplitude dos pulsos, nível de consciência e diurese, conforme abaixo:

- modificação do estado de consciência (choro inconsolável, pouca interação, irritabilidade, abatimento);
- tempo de enchimento capilar ampliado, maior que 2 segundos e pulsos finos (em casos de choque frio) ou enchimento capilar acelerado e pulsos amplos (em casos de choque quente);
- extremidades frias/ pegajosas/ moteadas/ rendilhadas;

- débito urinário diminuído (oligúria): excreção < 1 mL/kg/h;
- hipotensão: trata-se de um sinal mais tardio, geralmente, associado ao choque descompensado, sendo assim, sua presença não é necessária para o diagnóstico clínico do choque séptico porém, quando ocorre em crianças com suspeita clínica de infecção é confirmatória para o quadro de choque séptico.

Choque séptico deve ser diagnosticado clinicamente diante da suspeita de sepse com disfunção cardiovascular permanente após bolus fluido de 40 mL/kg, com necessidade de infusão de drogas vasoativas.

Os Recém-Nascidos (RN) podem possuir sintomas diferentes em relação a sepse e/o choque séptico pediátrico no geral. Nesse caso, o RN pode apresentar apneia referida, hipoatividade, distensão abdominal, intolerância ou recusa alimentar, fontanela tensa e convulsão.

6.4 Exames Complementares

Após o diagnóstico clínico existem alguns exames complementares que podem auxiliar no tratamento, na estabilização do paciente e no prognóstico. Esses exames são feitos na 1ª hora e nas 6ª primeiras horas de atendimento.

Também deve se realizar a coleta dos seguintes exames: gasometria e lactato (arterial ou venoso), glicemia, eletrólitos, hemograma completo, coagulograma, função hepática e renal, D-dímero, fibrinogênio (como diagnóstico de coagulação intravascular disseminada), proteina C reativa ou procalcitonina, ferritina (como marcador inflamatório), hemoculturas e culturas do foco infeccioso, e se necessário exames de imagem. Em pacientes com cateter também coletar hemoculturas central e periférico, e em recém-nascidos realizar a coleta do líquor e urina 1 com urocultura.

Após a estabilização do paciente, o paciente é transferido para a Unidade de Terapia Intensiva e durante as 6 primeiras horas deve se realizar nova coleta de exames. Sempre reavaliar paciente a cada medida recebida e a cada mudança de sinais vitais e exame clínico.

6.5 Manejo e Tratamento

De acordo com o último ACCM e o *Surviving Sepsis Campaign*, é recomendado que cada serviço tenha protocolos de reconhecimento, ressuscitação e monitorização, já

demonstrado como preditor de redução de morbi-mortalidade em casos de sepse e choque séptico. Todo manejo e tratamento deve ser direcionado para restabelecimento de parâmetros pediátricos adequados.

Durante a 1ª hora de sepse e choque séptico existe um elevado risco de morbi-mortalidade, e existe um atendimento sistematizado que deve ser aplicado na sala de emergência:

- Realizar a oximetria contínua de pulso;
- Monitorizar o sistema cardíaco por meio do ECG;
- Controlar da pressão arterial a cada 15 minutos;
- Monitorizar a temperatura;
- Monitorizar o débito urinário de hora em hora;
- Realizar um ecocardiograma funcional.

A velocidade da intervenção é de suma importância, pois somente o reconhecimento precoce permite que o tratamento possa ocorrer em tempo oportuno. O reconhecimento deve ser rápido antes que ocorra hipotensão, assim o exame clínico deve ser muito preciso e deve ter reavaliação após cada intervenção. O exame físico deve-se atentar para o sistema cardiorrespiratório, com foco na saturação de oxigênio, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, amplitude de pulsos, nível de consciência e diurese apresentada pelo paciente. Assim, o restabelecimento da perfusão e da oxigenação tecidual são os principais focos diante de um choque séptico pediátrico.

O pacote da primeira hora é essencial devido ao impacto sobre a morbidade e mortalidade no paciente pediátrico. O manejo inicial desses casos consiste na monitorização por meio da abertura das vias aéreas de acordo com o posicionamento correto da cabeça e aspiração das vias aéreas superiores; uso de oxigenoterapia por meio de dispositivos de alto fluxo, e finalmente controle da volemia, pressão arterial e do débito cardíaco.

Além disso, monitorização da pressão arterial invasiva; pressão venosa central e da saturação venosa central de oxigênio. O ecocardiograma pode ajudar na avaliação do débito cardíaco e na complacência da veia cava inferior.

É muito importante fazer a ressuscitação hídrica para ajudar na recuperação da volemia, devendo-se obter um acesso venoso central para monitorização e para infusão de drogas. Esse processo se baseia no uso de soro fisiológico 0,9% com alíquotas até

40ml/kg na primeira hora de tratamento. As drogas vasoativas só devem ser usadas caso paciente ainda tenha sinais de choque, mesmo após a correção da volemia.

O suporte hemodinâmico ocorre por meio do uso da epinefrina nas crianças com choque frio ou norepinefrina nas crianças com choque quente. Qualquer medida adicional será feita com base na apresentação clínica e no perfil hemodinâmico do paciente em choque séptico. O uso de corticoterapia é indicado para os casos de crianças com possível risco de insuficiência adrenal e choque refratário ao uso de catecolaminas.

Com relação à antibioticoterapia específica deve ser iniciada rapidamente na primeira hora de tratamento, com antibióticos de amplo espectro até resultado das primeiras culturas. Sempre é importante descalonar medicações conforme sensibilidade.

6.6 Prognóstico

O prognóstico dá-se em função ao diagnóstico e manejo precoce. Alguns padrões de expressão tecidual são utilizados durante a avaliação, dando uma percepção do curso do choque. Sendo esses produtos marcadores o lactato sérico, a proteína C-reativa (RCP), a ferritina sérica e a saturação venosa central de oxigênio (SCVO2).

O lactato sérico somado da SCVO2 são marcadores do déficit no consumo de oxigênio pelo organismo, seus níveis em pediatria são mais baixos do que o normal, 10% e 30% respectivamente. A PCR é um marcador inflamatório, sua função é monitorar a resposta da antibioticoterapia, é utilizada como fator de estadiamento, pois sua baixa sensibilidade permite a avaliação do grau da infecção, no qual o rebaixamento de seus níveis garante bom prognóstico e a manutenção dos mesmos indicam ineficiência da terapia utilizada. A ferritina sérica também é um marcador inflamatório, está presente na fase aguda da infecção devido as citocinas do sistema imune, que são capazes de modular sua tradução, sua análise pode indicar desfechos negativo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, S. *et al.* Revisão clínica: Revisão e análise da variabilidade da frequência cardíaca e do diagnóstico e prognóstico da infecção. Critical Care, v.13,n. 232, 2009.

BURNSS D.A.R. *et al.* Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria, v.4, n.1, 2017.

DUNN J-OC, M.M.G. Physiology of oxygen transport. BJA Education, v.16, n.10, p. 341-348, 2016.

GARCIA, P.C.R. & TONIAL, C.T.; PIVA, J.P. Choque séptico em pediatria: o estado da arte. Jornal de Pediatria, v.96, supl.1, 2020.

GIORNO, E.P.C. Pronto Socorro: Choque. Manole, v.3, n.1, p. 951, 2018.

GUO F, H.L.; ZHEN, Q.; DIAO, M. Multicenter study on the prognosis associated with respiratory support for children with acute hypoxic respiratory failure. Experimental and Therapeutic Medicine, v.12, n.5, p. 3227–3232, 2016.

HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS. Protocolo clínico. Divisão médica 12/2019. Sepse no paciente pediátrico- condutas médicas, versão 1.0. Disponível em: http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/0/Sepse+Pedi%2B%C3%ADtrica+-+vers%2B%C3%BAo+final.pdf/aa69b8be-1164-4e25-afe6-9a83403b3277.

INTENSIVA. Departamento Científico de Terapia. Sepse grave e Choque séptico pediátrico Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2017. Sociedade Brasileira de Pediatria. p. 1-15, 2019.

LA TORRE, F.P.F. *et al.* Emergências em pediatria: protocolos da Santa Casa. Manole, v.2, n.1, p.1-10, 2013.

MATHIAS, B.; MIRA, J.C.; LARSON, SD. Pediatric sepsis. Current Opinion in Pediatrics, v.28, n.3, p.380-7, 2016.

WEISS, S.L. *et al.* Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. Critical Care, v.19, n.1, p.325, 2015.

PIZZARO, C. *et al.* Protocolo Assistencial - Choque séptico pediátrico - Protocolo gerenciado. Albert Einstein, v.2, n.4, p. 1-18. dez. 2017.

CARLOTTI, A.P.C. Choque em Crianças.2018. Disponível em: https://sites.usp.br/rpp/wp-content/uploads/sites/415/2018/09/Choque_2018.pdf.

SCHVARSTSMAN, C. Pediatria - Instituto da Criança Hospital das Clínicas: pronto-socorro. Manole, v.3, n.3, p. 32, 2018.

SOUZA, D.C. & MACHADO, F.R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. Journal Pediatric Intensive Care, v.8, n.1, p.3-10, 2019.

WHEELER, D.S. & BASU, R.K. Pediatric Shock: An Overview. The Open Pediatric Medicine Journal, 7, Suppl 1, p. M2 2-9, 2013.

VINCENT, J.L. Understanding cardiac output. Critical Care, v.12, n.174, 2008.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 29

A TRIAGEM NEONATAL NO BRASIL

AUTORES

ALINE BRITO OLIVEIRA GUIMARÃES[1]
ANA MOZER VIEIRA DE JESUS[2]
ANDREANE MENESES ANDRADE[3]
EDUARDA MEDEIROS CAMPOS[4]
ESTEFFANE VITÓRIA SOUZA SEITZ[5]
FERNANDA FONTES PRADO REIS[2]
GABRIELA GUILHOTO CABRAL LAMONICA[6]
GABRIELLA SILVEIRA HERCULANO[7]
JULIA NATALINE OLIVEIRA BARBOSA[2]
JULIA SILVA ALMEIDA DE OLIVEIRA[2]
LETYCIA SANTOS RODRIGUES[3]
LORENA RODRIGUES DE CARVALHO[8]
LUANA ASANO FARINA[5]
NAYSA GABRIELLY ALVES DE ANDRADE[9]
RAFAELLA ROSA LOBO DE ANDRADE[10]
THAYSER NAYARAH ESTANISLAU SOUSA[9]
ANA PAULA EMERICK CORRÊA[11]
CAMILA VIDOTTI CASTRO CORRÊA[12]
MAÍRA LUCÍLIA MONTEIRO FERREIRA[13]
VINÍCIUS BARBOSA DOS SANTOS SALES[3]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[3]
ELISA BENETTI DE PAIVA MACIEL[14]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de Medicina, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus, BA.
[2]Acadêmica de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.
[3]Acadêmicos de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE.
[4]Acadêmica de Medicina, Universidade Católica de Pernambuco, Recife, PE
[5]Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Aparício Carvalho, Porto Velho, RO.
[6]Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo, SP.
[7]Acadêmica de Medicina, Centro Universitário das Américas - FAM, São Paulo, SP.
[8]Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, MG.
[9]Acadêmica de Medicina, Universidade de Rio Verde, Rio Verde, GO.
[10]Acadêmica de Medicina, Universidade de Rio Verde, Aparecida de Goiânia, GO.
[11]Médica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, MG. Residente de Pediatria, Hospital Infantil João Paulo II, MG.
[12]Médica pela Universidade Federal de Viçosa, MG. Residente de Pediatria, Hospital Infantil João Paulo II, MG.
[13]Docente do departamento de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas-BH. Pediatra no Hospital Infantil João Paulo II-Fhemig, Belo Horizonte, MG, Brasil.
[14]Acadêmica de Medicina, Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES) – UNIVAÇO, Ipatinga, MG.

1. INTRODUÇÃO

A Triagem Neonatal é fundamentada na realização de testes laboratoriais nos primeiros dias de vida do recém-nascido. Um desses testes é o Teste do Pezinho, o qual segundo os últimos indicadores divulgados pelo Ministério da saúde, abrange cerca de 85% dos recém-nascidos registrados no SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos referência. Em 2001, com a instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) pelo MS - Ministério da Saúde, o teste passou a ser obrigatório e é oferecido gratuitamente pelo SUS. No início do programa, a universalização da testagem consistia na detecção de hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. Com o decorrer do tempo, novos exames foram sendo inseridos no PNTN: em 2006, o teste de hemoglobinopatias; em 2013, de Fibrose Cística; em 2014, de Hiperplasia Adrenal Congênita e de Deficiência da Biotinidase; e, até o final de 2020, a expectativa é que a testagem da Toxoplasmose Congênita também seja universalizada em todo o país. Até o momento, a doença só é testada no segmento particular, o qual possui mais duas versões do teste, que inclui também outras doenças como a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), leucinose e galactosemia.

A realização da coleta, primeira de uma sequência de etapas fundamentais do processo de triagem, passa a ser crítica, tendo-se em vista a grande variedade de problemas que podem incidir sobre a mesma. Além do acesso universal, o momento adequado da coleta também é fundamental para o bom desempenho do sistema de TN. Como o teste inclui o diagnóstico de doenças metabólicas, sua coleta deve ser feita com tempo suficiente para que ocorra acúmulo do metabólito analisado no sangue (tempo mínimo de 48 horas de alimentação), mas sem ultrapassar o tempo máximo em que é possível se evitar as complicações decorrentes do início tardio do tratamento. É estabelecido que as coletas devam ser realizadas entre o terceiro e quinto dias de vida, não ultrapassando o sétimo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Nas quatro décadas de sua existência, a TN se revelou um programa de saúde pública fundamental, capaz de evitar a morte e o déficit cognitivo. Ao longo da sua trajetória, houve grandes avanços tecnológicos, com a introdução de novas técnicas laboratoriais, que aumentaram as possibilidades diagnósticas. A diversidade

demográfica, econômica, política e cultural de diversos outros parâmetros no Brasil representa grande desafio para a realização de todas as etapas desse programa.

O sucesso da TN depende do envolvimento de autoridades sanitárias, de campanhas educativas incluindo profissionais de saúde e população, de investimentos financeiros, e de uma ampla rede de estruturas organizacionais com características próprias.

Dessa forma, diante da notória importância da triagem neonatal e da necessidade do cumprimento das etapas do seu processo para obtenção de resultados positivos, esse estudo visa trazer informações e atualizações acerca do assunto com o objetivo de propagar o conhecimento no meio acadêmico e profissional visando a sua aplicação na prática pediátrica e neonatal, com consequente melhoria na atenção à saúde.

2. MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma análise da literatura mais reconhecida na área de pediatria e neonatologia, mais especificamente, na parte da triagem neonatal no Brasil. A busca foi realizada a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciELO, ACCESSSS, LILACS, MEDLINE e PubMed, considerando estudos publicados nos idiomas português e inglês. Como estratégias de busca, foram utilizados os seguintes descritores obtidos através do portal da biblioteca virtual, por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em português: Triagem Neonatal; Teste do Pezinho e em inglês: *National Health Programs*. Foram excluídos estudos que não possuíam o texto completo nas bases de dados pesquisadas ou que não possuíam relação com o tema abordado. Assim, dados relevantes foram avaliados pelos autores, levando em consideração a importância do teste do pezinho, bem como as doenças identificadas em cada teste.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 15 de janeiro de 1992, pela portaria GM/MS n.º 22, determinou-se a obrigatoriedade dos testes de triagem para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, em todos os recém-nascidos vivos. Porém apenas em 06 de junho de 2001, foi instituído no Sistema Único de Saúde (SUS), o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), também conhecida como “Teste do Pezinho”.

Essa política determinou a triagem das seguintes doenças: Fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, deficiência da biotinidase e hiperplasia adrenal congênita, em todos os nascidos vivos. O momento ideal para realizar o teste é entre o 3º e 5º dias de vida.

O PNTN foi implantado em fases, de acordo com o nível de organização e a cobertura de cada estado. A Fase I contemplou o diagnóstico de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; a Fase II incluiu o diagnóstico de hemoglobinopatias; e a Fase III, contemplou o diagnóstico de fibrose cística. Em novembro de 2013, foi incorporada a triagem da hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase, compondo a Fase IV do programa. Em 04 de março de 2020, na portaria número 7, houve ampliação do teste do pezinho, incluindo o teste de triagem para toxoplasmose congênita.

O programa contempla, além da triagem e diagnóstico precoce de doenças congênitas e assintomáticas no período neonatal, o acesso ao tratamento adequado (tanto medicamentoso quanto fórmulas nutricionais) e o acompanhamento multidisciplinar, de forma que proporcione melhor qualidade de vida aos recém-nascidos e familiares, além de evitar deficiências e óbitos. O acompanhamento inclui busca ativa para recoleta, reteste, reavaliação, agendamento de consultas e acompanhamento de comparecimento.

3.1 Testes da Triagem Neonatal

A triagem neonatal consiste em alguns testes: o mais conhecido é o teste do pezinho, que é responsável por identificar diversas doenças metabólicas, enzimáticas e genéticas endócrinas; além dele existem também a oximetria de pulso, a triagem auditiva neonatal, o teste do reflexo vermelho e a avaliação do frênulo lingual.

- **Oximetria de Pulso (Teste do Coraçãozinho)**

O teste é realizado a partir da aferição da saturação de oxigênio no membro superior direito e em qualquer um dos membros inferiores. Deve ser realizado entre 24 e 48 horas de vida do recém-nascido. O exame detecta precocemente cardiopatias graves

e reduz o percentual de recém-nascidos que recebem alta sem o diagnóstico de problemas condições que podem levar ao óbito ainda no primeiro mês de vida.

As cardiopatias congênitas consistem em anomalias ocasionadas por defeitos anatômicos do coração ou dos grandes vasos associados, que produzem insuficiência circulatória e respiratória, elas são uma condição que afeta 1-2 em cada 1.000 nascidos vivos, com falha no diagnóstico hospitalar em cerca de 30% dos casos, sendo responsável por cerca de 10% dos óbitos infantis (Sociedade Brasileira de Pediatria). As cardiopatias que o teste do coraçãozinho detecta são: a atresia de artéria pulmonar, a hipoplasia de coração esquerdo, a coarctação grave de aorta e a transposição de grandes vasos.

O Teste do Coraçãozinho é indolor, não invasivo e possui um custo muito baixo, visto que exige apenas a utilização de um oxímetro, equipamento já existente em todas as maternidades e hospitais. A Sociedade Brasileira de Pediatria afirma que o teste possui sensibilidade de 75% e especificidade de 99%, o que significa que, quando o resultado é negativo, praticamente descarta a possibilidade de doenças cardíacas graves. Para que o resultado do teste seja considerado normal a saturação de oxigênio periférica deve ser maior ou igual a 95% em ambos os locais de aferição e a diferença entre estes valores, menor que 3%.

Deve-se ressaltar que o exame com resultado alterado é repetido após uma hora para confirmar o resultado, só a partir disso a criança é encaminhada para um exame mais específico, o ecocardiograma, para um diagnóstico mais preciso e para receber um tratamento adequado.

- **Triagem auditiva neonatal (Teste da Orelhinha)**

É um método moderno para constatar problemas auditivos nos recém-nascidos que deve ser realizado no segundo ou terceiro dia de vida do bebê, é o método mais eficaz para constatar problemas auditivos em recém-nascidos e prevenir a surdez. O teste consiste na produção de um estímulo sonoro e na captação do seu retorno por meio de uma delicada sonda introduzida na orelha do bebê.

O Teste da Orelhinha se tornou obrigatório em 2010, visto que a incidência de problemas auditivos em recém-nascidos é de 3 casos para cada 1.000 nascidos vivos (otorrinolaringologista Fausto Nakandakari, do Hospital Sírio Libanês), um número

maior do que algumas deficiências identificadas com o Teste do Pezinho, como a anemia falciforme que atinge cerca de 1 bebê em cada 10 mil nascidos. A partir destes dados, observa-se que a deficiência auditiva é a doença mais frequente encontrada no período neonatal quando comparada a outras patologias. Tem-se que a sensibilidade e especificidade encontrada no teste são de 100% e 92%, respectivamente.

Quando é detectado algum problema, o bebê é encaminhado para um serviço de diagnóstico, onde são realizados a avaliação otorrinolaringológica e alguns exames complementares. Uma vez confirmados o tipo e o grau da perda auditiva, o bebê será encaminhado para um programa de intervenção precoce, para que a família seja orientada, para preparar para o uso de aparelhos de amplificação ou implante coclear e terapia fonoaudiológica.

Conclui-se que o diagnóstico e a intervenção precoces são determinantes para a aquisição da linguagem oral das crianças, visto que um problema auditivo não identificado e tratado corretamente pode trazer diversas consequências ao longo do desenvolvimento infantil. A criança com atraso no diagnóstico terá dificuldade na aquisição da fala e na compreensão da linguagem, podendo surgir problemas cognitivos, dificuldades escolares e de integração na vida social.

- **Teste do Reflexo Vermelho (Teste do Olhinho)**

É um exame rápido, simples e indolor que deve ser feito nas primeiras 24 horas de vida do bebê. Consiste na identificação de um reflexo vermelho que aparece quando um feixe de luz ilumina o olho do bebê, para que este reflexo seja visto, é necessário que o eixo óptico esteja sem nenhum obstáculo à entrada e à saída de luz pela pupila, e isso significa que a criança não tem nenhum obstáculo ao desenvolvimento da sua visão.

O teste do olhinho previne e diagnostica doenças como a retinopatia da prematuridade, catarata congênita, glaucoma, retinoblastoma, infecções, traumas de parto e a cegueira. A realização do teste é de grande importância, pois cerca de 60% das causas de cegueira ou de grave sequela visual infantil podem ser prevenidas ou tratáveis se forem detectadas precocemente, antes de se agravarem (Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica).

A sensibilidade do teste apresenta valor de 14,28% no cálculo por olho e de 20% no cálculo por indivíduo, sendo estes valores inferiores aos desejados para um exame de rastreio. Dessa forma, um resultado falso positivo gera nos pais do recém-nascido uma sensação de anormalidade em relação à visão de seus filhos, o que leva ao retardo do diagnóstico, visto que a literatura recomenda que um teste de rastreio deve apresentar sensibilidade em torno de 100%. Em relação à especificidade, identifica-se neste teste um valor de 99,98% por olho e 99,76% por indivíduo. Porém, em se tratando de catarata congênita, que é a principal causa de cegueira evitável no mundo, o teste do olhinho possui uma sensibilidade de 75%, constatando sua melhor eficácia para o diagnóstico desta doença.

Após análises, conclui-se que a validade do Teste do Reflexo Vermelho como método de triagem para doenças que acometem o vítreo e o fundo do olho em recém-nascidos é insatisfatória, mas há um bom desempenho para o diagnóstico das opacidades cristalinas.

- **Avaliação do frênulo lingual (Teste da Linguinha)**

Na Triagem Neonatal, a avaliação do frênulo lingual é realizada nas primeiras 48 horas após o nascimento e apenas a avaliação anatomofuncional é aplicada. Essa avaliação inicial permite detectar os casos mais graves e indicar a frenotomia lingual ainda na maternidade.

O Teste da Linguinha é realizado a fim de detectar alterações no frênulo lingual, que ocorre quando uma porção de tecido, que deveria ter sofrido apoptose durante o desenvolvimento embrionário permanece na face inferior da língua, reprimindo seus movimentos. Essa alteração pode causar interferência na amamentação, podendo gerar o desmame precoce.

A Avaliação do Frênulo Lingual é eficaz, rápida e indolor. É realizado por meio da aplicação do Protocolo de avaliação do frênulo lingual com escores para bebês. Quando o escore total da avaliação anatomofuncional for entre 5 e 6, e geralmente houver dúvidas ou não for possível visualizar o frênulo lingual, o bebê é encaminhado para refazer o teste com 30 dias de vida e os pais são orientados sobre as possíveis dificuldades na amamentação, para que não ocorra o desmame precoce nesse período. Se a soma total dos escores da avaliação anatomofuncional do protocolo for igual ou

maior que 7, pode-se considerar a interferência do frênulo nos movimentos da língua e orientar a família sobre a necessidade da cirurgia.

Os índices de sensibilidade e especificidade encontrados na Avaliação do Frênulo Lingual são de 100%. Este resultado indica que quanto maior a sensibilidade, maior será a probabilidade de, diante de um resultado negativo, não haver a doença. Já quanto maior a especificidade, maior será a probabilidade de, diante um resultado positivo, haver a doença.

- **Teste de Guthrie (Teste do Pezinho)**

De acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente, o exame é considerado obrigatório, e é oferecido no Programa de Triagem Neonatal (PNTN), realizado em maternidades e unidades de saúde por todo o país. A coleta é feita preferencialmente pelo calcanhar do recém-nascido, visto que é uma região rica em vascularização e facilita a coleta de sangue, através de uma punção e gera quase nenhuma dor para o recém-nascido. A amostra de sangue obtida é absorvida por um tipo de papel especial usado para o exame.

Para que a coleta seja executada de forma correta, há alguns critérios a serem seguidos, como: equipe técnica treinada para a coleta de sangue e armazenamento da amostra, oferecer orientação aos pais sobre o teste do pezinho incluindo como será realizado e seu objetivo. Há também alguns fatores que poderão influenciar para que o resultado do exame seja verdadeiro, como por exemplo a espera de pelo menos 48 horas para realizar a coleta, pois antes desse tempo pode resultar em um falso positivo; além disso, a prematuridade e transfusão de sangue podem alterar o resultado para anemia falciforme e hemoglobinopatias, por isso deve ser realizado mais uma vez após noventa dias de nascimento.

Existem mais de um tipo de teste do pezinho, sendo o teste básico que é oferecido pelo sistema público e rastreia até 6 doenças e o teste ampliado que pesquisa até 60 doenças e está disponível na maioria dos planos privados.

- **Fenilcetonúria**

A fenilcetonúria é uma doença genética e metabólica detectada na triagem neonatal pelo Teste do Pezinho e possui bom prognóstico se tratada de maneira precoce.

Entre os distúrbios metabólicos é a mais frequente, com uma herança autossômica recessiva e resulta na incapacidade total ou parcial de metabolizar a fenilalanina em tirosina por deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, sintetizada no fígado.

Caso haja resultado positivo no teste e o recém-nascido tiver concentração elevada de fenilalanina não significa que tenha a doença, é necessária uma segunda amostra para confirmar ou excluir (falso-positivo) o diagnóstico. Os métodos quantitativos têm como vantagem de ser mais sensíveis e específicos. Além disso, deve-se excluir todas as causas de hiperfenilalaninemia neonatal, como deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, prematuridade, defeitos genéticos na síntese ou regeneração de BH 4, doença hepática, entre outros.

A triagem para fenilcetonúria proporciona o diagnóstico precoce e tratamento para prevenir as consequências mais graves da doença. A intervenção terapêutica é uma dieta restrita de fenilalanina por toda a vida para manter as concentrações no sangue dentro dos intervalos recomendados. Estudos atuais mostram os benefícios ao uso de tetra-hidrobiopterina (BH 4, um cofator essencial de fenilalanina) sozinho ou associado à dieta em pacientes com deficiência parcial da enzima hepática. O nível normal de fenilalanina no sangue deve estar abaixo de 4 mg/dL.

A terapêutica tem como objetivo manter os níveis sanguíneos de fenilalanina adequados e evitar as manifestações clínicas da doença. Entretanto, se os pacientes não forem tratados isso pode elevar as concentrações no sangue que ao se acumular em outros tecidos, principalmente no cérebro, causam muitos danos, como retardo mental, distúrbios do comportamento e convulsões.

- **Hipotireoidismo Congênito**

O hipotireoidismo congênito é uma condição metabólica sistêmica que ocorre geralmente por alguma disgenesia tireoidiana. Pode ser classificado em: primário, quando a alteração ocorre na glândula tireoide; secundário quando acomete a hipófise; e por fim terciário que tem etiologia hipotalâmica. Ainda não se sabe ao certo as bases genéticas dos mecanismos moleculares que ocasionam essa doença, o que prejudica a possibilidade de um aconselhamento genético.

O quadro clínico se estabelece lentamente e é extremamente inespecífico, o que reforça a importância da triagem neonatal. Além disso, se o hipotireoidismo congênito

não for tratado precocemente, vai acarretar em prejuízos no crescimento e no desenvolvimento mental da criança.

No Brasil, triagem neonatal nesse caso é realizada através do Teste do Pezinho a partir da dosagem do hormônio TSH (valor de referência de TSH < 9 μU/mL) e da tiroxina livre (valor de referência de T4 livre: 0,8-2,3 ng/dL). Em RNs a termos, ela deve ser realizada entre o 3° e o 5° dia de vida porque já vai ter ocorrido a redução do pico de elevação fisiológica do TSH.

Em alguns casos, pode ser necessário a repetição do exame com um mês de vida ou na alta hospitalar ou realizar uma triagem tripla no 5°, 10° e 30° dia de vida. Incluindo: prematuros com menos de 37 semanas de idade gestacional, RNs com baixo peso, gemelares, em uso de Dopamina ou Amiodarona, expostos à iodo, com anomalia cardíaca congênita e criticamente enfermos.

A terapêutica deve ser iniciada o mais cedo possível, preferencialmente nos primeiros 14 dias de vida após os exames confirmatórios. Ela é composta pela reposição oral de Levotiroxina com monitorização clínica do desenvolvimento e do crescimento da criança e também dos seus níveis sanguíneos dos hormônios. Um tratamento inicial ideal é essencial para um melhor prognóstico.

- **Deficiência da Biotinidase**

A deficiência da biotinidase é uma doença recessiva autossômica com mais de 140 mutações descritas, caracterizada por uma disfunção no metabolismo da biotina e possui dois subgrupos: quando a quantidade sérica de biotina está entre 10-30% é chamada de deficiência parcial (DPaB), agora, quando o seu nível sérico é inferior a 10% é classificada como deficiência profunda (DPB).

A sintomatologia da deficiência profunda de biotinidase (DPB) se inicia a 7° semana de vida e apresenta manifestações como: crises epilépticas, hipotonia, atraso no neurodesenvolvimento, distúrbios cutâneos, alopecia, dermatite eczematoide, além de distúrbios dos aparelhos sensoriais (WOLF, 2011).

Seu diagnóstico é realizado através de três etapas: a primeira é uma triagem qualitativa, seguida de um teste confirmatório quantitativo e, por último, um estudo complementar. Durante a primeira etapa, ocorre entre o 3° até o 5° dia de vida e seu

sangue é coletado em um papel-filtro, nesta fase, a interpretação dos resultados dos pacientes são divididos em suspeitos e não diagnosticados.

A partir do primeiro resultado, o teste quantitativo é realizado através da coleta de 2 mL a 3 mL de sangue em um tubo heparinizado e sua análise é realizada de modo genético-molecular que pode ser por sequenciamento do gene da BTD. Em caso positivo para a doença, o tratamento consiste no uso de biotina sendo de 5-10 mg/dia se for portador parcial e 10-20 mg/dia se portador de deficiência profunda.

- **Fibrose Cística**

A Fibrose Cística (FC) é uma doença multissistêmica autossômica recessiva caracterizada pela disfunção do gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), que codifica uma proteína reguladora da condutância transmembrana de cloro. A falha nesse gene compromete o funcionamento das glândulas exócrinas, aumentando a viscosidade do muco, suor e das enzimas pancreáticas secretadas, provocando o acúmulo dessas secreções nos pulmões e no trato digestivo.

A metodologia de triagem neonatal para fibrose cística usada no Brasil baseia-se na quantificação das concentrações de tripsinogênio imunorreativo (IRT) em amostras de sangue coletadas em papel filtro. O IRT é uma pró-enzima pancreática, precursor inativo para a enzima tripsina, cuja concentração tende a estar elevada no sangue de recém nascidos com FC. Isso ocorre porque tampões de muco podem obstruir os ductos pancreáticos, e consequentemente impedir que o tripsinogênio chegue ao intestino e seja ativado, prejudicando a quebra de proteína dos alimentos. A sensibilidade do teste é de 95%, porém sua especificidade é baixa, variando de 32 a 74%, dependendo dos níveis de corte estipulados pelos laboratórios para o IRT (SPSP, 2010). O valor de referência normal para esse teste é de níveis abaixo de 70 ng/ml. Se o resultado da dosagem de IRT é positivo, uma nova dosagem deve ser realizada até no máximo o trigésimo dia de vida. Após esse período, o IRT tende a baixar sua concentração e normalizar sua referência no sangue, por isso não deve mais ser utilizado como exame para triagem, mesmo que a criança seja suspeita de ser portadora da doença. Assim, todo neonato com duas amostras positivas, coletadas dentro do período estabelecido, deve ser encaminhado para o Teste do Suor.

Mesmo se o IRT for normal, o que não descarta completamente o diagnóstico de Fibrose Cística, neonatos com sintomas da doença – desnutrição, desidratação hiponatrêmica, tosse crônica, pneumonia recorrente, suor salgado, entre outros – devem ser submetidos ao teste do suor. Por fim, independente do valor do IRT, pacientes que tenham irmãos com a doença, que tiveram íleo meconial ou que apresentaram a primeira amostra positiva, mas não realizou a segunda também devem se submeter ao teste do suor para a confirmação diagnóstica.

O Teste do Suor, considerado padrão ouro para o diagnóstico da FC, é realizado por meio de uma dosagem quantitativa de cloreto na amostra de suor coletada. Quando a dosagem de cloreto é igual ou maior 60 mmol/L, em duas amostras, o diagnóstico positivo é confirmado. Contudo, valores considerados normais não excluem o diagnóstico da doença, os casos duvidosos devem ser confirmados por meio do estudo molecular.

Portanto, a triagem neonatal para fibrose cística identifica os recém-nascidos com risco de ter a doença, mas não confirma o diagnóstico, pois o índice de testes de IRT falso-positivos é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico e na presença de sintomas sugestivos a dosagem do suor deve ser realizada (ATHANAZIO, 2017).

- **Hemoglobinopatias**

As hemoglobinopatias, são doenças genéticas relacionadas com as alterações estruturais e funcionais na hemoglobina que é uma proteína existente nas hemácias, sendo sua principal função o transporte de oxigênio (O_2). Em relação a incidência, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 5% da população mundial é portadora de variantes genéticas clinicamente importantes de distúrbios da hemoglobina (THOMPSON, 2016). Devido à alta taxa de incidência, as hemoglobinopatias representam um grave problema de saúde pública, além de apresentarem alterações clínicas relevantes e morbidade significativa.

No Brasil, a partir da portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde (MS), as hemoglobinopatias foram incluídas no Programa Nacional de Triagem Neonatal do país, devido sua importância na saúde pública. Contudo, apesar da existência de centenas de hemoglobinopatias hereditárias, apenas três delas exigem a implantação de programas

de saúde pública no Brasil: a hemoglobina S, a hemoglobina C e a talassemia beta (RAMALHO, 2003). Sendo que, a triagem neonatal para hemoglobinopatias tem como objetivo principal a redução da morbidade e mortalidade de crianças acometidas com a Doença Falciforme.

Os programas de triagem neonatal no Brasil, para o diagnóstico das hemoglobinopatias, utilizam geralmente a eletroforese de hemoglobina ou a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC- High Performance Liquid Chromatography), de troca iônica, sendo estes os principais métodos. Apesar da elevada sensibilidade e especificidade destes métodos, alguns fatores podem interferir nos resultados, tais como a prematuridade extrema, transfusão sanguínea anterior à coleta de sangue, troca de amostras (FERRAZ & MOURÃO, 2007).

Por fim, embora ainda incuráveis as hemoglobinopatias são tratáveis, possibilitando o aumento na sobrevida e melhora na qualidade de vida, porém, infelizmente não apresenta cura clínica. Portanto, por meio dos programas de triagem neonatal, consegue-se reduzir as taxas de morbidade e mortalidade nos indivíduos afetados.

3.2 Teste do Pezinho Ampliado

O teste do pezinho ampliado se trata do mesmo teste do pezinho básico, porém é capaz de detectar um número maior de patologias, cerca de 53 doenças, enquanto o teste básico detecta apenas 6 doenças, a partir da mesma amostra de sangue.

A espectrometria de massas in tandem (MS/MS) é o sistema que permite esses diagnósticos, porque a partir de uma amostra consegue diagnosticar várias doenças, o sistema MS/MS possui muita precisão e agilidade em sua técnica, diminuindo possíveis resultados falsos-negativos e com mais rapidez na liberação dos resultados, além de todas essas vantagens possui um custo menor do que as técnicas tradicionais, como o ensaio imunoenzimático, a imunofluorescência e cromatografia. Com o aparecimento de alguma anormalidade no exame MS/MS é necessário a realização de exames confirmatórios específicos para cada patologia.

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos causados por defeito enzimático que levam à uma disfunção do metabolismo e acúmulo de metabólitos tóxicos intermediários, devido a falha de síntese,

degradação, armazenamento ou transporte de uma ou mais moléculas no organismo (YOON, 2015). Eles devem ser diagnosticados o mais brevemente possível para que se possa impedir um agravamento do quadro e a irreversibilidade dos sintomas, e através do teste do pezinho ampliado juntamente do MS/MS, pode se realizar esse diagnóstico precoce e iniciar uma intervenção ainda no período assintomático, podendo assim alterar o curso natural da doença.

Atualmente no Brasil o teste do pezinho ampliado tem um custo de 250 a 450 reais nas redes privadas dependo da cidade e do laboratório, alguns estados como Distrito Federal e Paraíba são uns dos poucos lugares no Brasil que o possuem disponível na rede pública, pois ainda não é obrigação do governo disponibilizá-lo de maneira gratuita tornando-o inacessível para grande parte da população.

4. CONCLUSÃO

A TN consiste em um método preventivo que visa a realização de testes laboratoriais nos primeiros dias de vida do neonato. Dessa forma, é indiscutível a importância e a necessidade da realização da TN, pois somente através dela podemos identificar previamente doenças que embargam o desenvolvimento do RN, sendo evidente que esta é um dos maiores ações preventivas de saúde tanto no setor público quanto privado. Como já supracitado, os principais testes realizados são quatro: a triagem metabólica (teste do pezinho); triagem auditiva (teste da orelhinha); triagem visual (teste do olhinho); e o exame de oximetria de pulso (teste do coraçãozinho). Mas, eles não conseguem abranger todas as doenças que podem ser detectadas como em testes ofertados na rede particular, criando-se um impasse se realmente é necessário a sua atualização e ampliação na rede pública, se o custo na detecção das doenças seriam superiores aos tratamentos posteriores (terapia, fisioterapia, cirurgias, etc). Tornando-se necessário estudos que comprovem a verdadeira eficácia de um teste ampliado e se somente assim será possível evitar todas as consequências nocivas ao RN. É imprescindível deixar claro para os responsáveis que não há apenas o teste básico e que o teste ampliado é ofertado pela maioria dos convênios.

Através da PNTN se tornou obrigatório a realização de forma gratuita para todos a maioria das triagens neonatais, exercendo um grande papel na universalidade. A importância dessa gratuidade dos testes e da obrigatoriedade na sua realização se faz

necessária pelo grande número de doenças diagnosticadas precocemente, anualmente, nos RN, em virtude, essencialmente, da realização dos testes. Como visto, há um grande número de doenças que podem ser prevenidas e evitadas suas complicações (problemas auditivos, cardiopatias graves; disfunções linguísticas) ainda nos primeiros dias de vida, muitas vezes, dentro da própria maternidade. Desta feita, a exemplo do teste do pezinho, a partir do qual, com uma simples amostra sanguínea, há a possibilidade de rastreio de diversas doenças congênitas e de origem genética - fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, deficiência da biotinidase, fibrose cística; hemoglobinopatias. Por conta dessa necessidade de rastreio da saúde do RN, o SUS vem buscando inovar e implementar ainda mais esses testes de TN, de forma a aperfeiçoar seus benefícios e ampliar o espectro preventivo de afecções congênitas, genéticas ou infecciosas no RN. Em suma, é notória a grande necessidade dos testes de triagem neonatal uma vez que são imprescindíveis à expectativa e à qualidade de vida do indivíduo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMANNAI, A. *et al*. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. Newborn screening Almannai, v.28, n.6, 2020.

ANDRADE, C. *et al*. Triagem auditiva neonatal com emissão otoacústica transiente utilizando estímulo de banda estreita. Revista CEFAC, v. 17, n. 3, p. 801-808, 2014.

ATHANAZIO, R.A. *et al*. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017.

BATISTA, J.G.S. *et al*. A triagem neonatal ampliada como medida preventiva de saúde pública. Orientador: Prof. Dr. Bruno da Silva Milagres. 2016. Centro Universitário de Brasília faculdade de Ciências da Educação e Saúde Graduação em Biomedicina. Disponível em: https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/9060/1/J%c3%a9ssica%20Gomes%20Final.pdf. Acesso em: 16 de nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal : deficiência de biotinidase / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília : Ministério da Saúde, p.32, 2015. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_deficiencia_biotinidase.pdf. Acesso em: 14 de nov. 2020.

CASTRO MARTINELLI, R.L. *et al*. Validade e confiabilidade da triagem: "teste da linguinha". Revista CEFAC, v.2, n.3, 2016.

FERRAZ, M.H.C. & MURAO, M., *et al*. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. Revista Brasileira de Hematologia, v. 29, n. 3, p. 218-222, 2007.

GARCIA. M.G., FERREIRA.E.A.P., OLIVEIRA. F.P.S. *et al*. Análise da compreensão de pais acerca do teste do pezinho. Revista Brasileira Crescimento e Desenvolvimento Hummano, v.17, n.1, p.01-12, 2007.

GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. Teste do coraçãozinho ajuda a detectar doenças cardíacas congênitas. *In*: SIQUEIRA, Maria Angela. Teste do coraçãozinho ajuda a detectar doenças cardíacas congênitas, 2014. Disponível em: https://saude.es.gov.br/teste-do-coracaozinho-ajuda-a-detectar-doenca. Acesso em: 12 nov. 2020.

HUISMAN, T. *et al*. Usefulness of cation exchange high performance liquid chromatography as a testing procedure. Official journal of the american academy of pediatrics, v. 83, n. 5, p. 849-851, 1989.

JAMES. T. *et al*. Thompson & Thompson genética médica. Elsevier; v.1, n.8, p.738, 2016.

LARSSON, A. *et al*. Neonatal screening for metabolic, endocrine, infectious, and genetic disorders - current and future directions. Clinics in Perinatology, v. 28, n. 2, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. Teste da orelhinha. *In*: CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA. Teste da orelhinha, 2011. Disponível em:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/242_teste_da_orelhinha.html#:~:text=O%20teste%20da%20orelhinha%20%C3%A9,do%20Brasil%20ofere%C3%A7am%20o%20teste. Acesso em: 17 nov. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conheça as doenças diagnosticadas no Teste do Pezinho. 2016. Disponível em: http://www.blog.saude.gov.br/index.php/entenda-o-sus/51078-6-de-junho-dia-nacional-do-teste-do-pezinho#:~:text=Entre%20o%20terceiro%20e%20o,biotinidase%20e%20hiperplasia%20adrenal%20cong%C3%AAnita.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional da Triagem Neonatal. 2017. Disponível em: https://brasilsus.com.br/wp-content/uploads/2020/03/portaria7.pdf
https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal

OLIVEIRA, E.F. & SOUZA, A.P. A importância da realização precoce do teste do pezinho: o papel do enfermeiro na orientação da triagem neonatal. Id on Line Revista de Psicologia, v. 11, n. 35, p. 361-378, 2017.

OLIVEIRA, J.G. *et al*. Triagem neonatal ou teste do pezinho: conhecimento, orientações e importância para a saúde do recém-nascido. CuidArte, Enfermagem, v.2, n.1, p. 71-76, 2008.

PAIXÃO, M.C. *et al*. Reliability of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and HB D in a pioneering population-based program of newborn screening in Brazil. Hemoglobin, v.25, n.3, p.297-303, 2001.

PIMENTEL, F. *et al*. Identificação de Hemoglobinas com corrida eletroforética semelhante à da hemoglobina S no Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG). Orientador: Dr. Marcos Borato Viana. 2010. Dissertação (Ciências da saúde) - Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. Disponível em: https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Dissertacao_FernandaPimentel.pdf. Acesso em: 16 nov. 2020.

RAMALHO, A.S. *et al*. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. Cad. Saúde Pública, v.19,n.4,p.1195-1199, 2003.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. Manual de Neonatologia. [*S. l.*: *s. n.*], 2015. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3905402/mod_resource/content/1/manual_de_neonatologia.pdf. Acesso em: 17 nov. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Diagnóstico precoce de cardiopatia congênita crítica: oximetria de pulso como ferramenta de triagem neonatal. 2011. Disponível em: http://www.sbp.com.br/publicacoes/publicacoes_categoria/cientificas. Acesso em: 16 nov. 2020.

SOMMER. C.K. *et al*. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. Cad. Saúde Pública, v. 22, n. 8, p. 1709-1714, 2006 .

SOUZA. C.F.M., SCHWARTZ.I.V., GIUGLIANI.R. *et al*. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. Ciência e Saúde coletiva, v.7, n.1, p. 129-137, 2002.

SPSP. Triagem neonatal para Fibrose Cística - SPSP. SPSP. Disponível em: https://www.spsp.org.br/2010/03/15/triagem_neonatal_para_fibrose_cistica/. Acesso em: 17 Nov. 2020.

THANGARATINAM, S. *et al*. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. The Lancet, v. 379, n.1, 2012.

WOLFF, R. *et al*. Hearing screening in newborns: systematic review of accuracy, effectiveness, and effects of interventions after screening. Archives Diseases Children, v. 95, n.2, p.130–135, 2010.

WOLF, B. *et al*. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". Genetics in Medicine, Baltimore, v. 14, n. 6, p. 565-575.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 30

MANEJO DA HIPOGLICEMIA NEONATAL

AUTORES

VINÍCIUS BARBOSA DOS SANTOS SALES[1]
ANDREA BIANCARDI MOROZINI[2]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[1]
CATARINA AMORIM BACCARINI PIRES[3]
ELISA BENETTI DE PAIVA MACIEL[4]
GABRIELLA SILVEIRA HERCULANO[5]
HELOÍSA AUGUSTA CASTRALLI[6]
LORENA RODRIGUES DE CARVALHO[7]
MARIANA SOARES VIEIRA[8]
NATAN MARTINS MACHADO[1]
PAULA JANÓLIO CARDOSO SILVA[9]
RAFAELLA ROSA LOBO DE ANDRADE[10]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE.
[2]Acadêmica de Medicina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Teófilo Otoni, MG.
[3]Médica Pediatra neonatologista. Professora Assistente do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES) - UNIVAÇO, Ipatinga, MG.
[4]Acadêmica de Medicina, Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES) – UNIVAÇO, Ipatinga, MG.
[5]Acadêmica de Medicina, Centro Universitário FAM, São Paulo, SP.
[6]Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.
[7]Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
[8]Acadêmica de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS BH, Belo Horizonte, MG.
[9]Acadêmica de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.
[10]Acadêmica de Medicina, Universidade de Rio Verde, Aparecida de Goiânia, GO.

1. INTRODUÇÃO

O manejo apropriado de baixas concentrações de glicose durante as primeiras 48 horas de vida é um dos mais frequentes desafios na neonatologia. Estima-se que a hipoglicemia ocorra em até 16% dos Recém-Nascidos (RN) grandes para a idade gestacional e em 15% daqueles pequenos para a idade gestacional. Visto que a glicemia varia substancialmente nas primeiras horas de vida, é crucial saber a idade exata do RN para interpretar os valores encontrados. De fato, o sucesso da homeostase glicêmica envolve um processo inicial de transição do meio intrauterino, com oferta alimentar contínua, a um estado de relativo jejum pós-natal em que as principais fontes energéticas são os depósitos de gordura do tecido adiposo e o leite materno. Durante a gestação, o corpo materno experimenta uma diminuição da sensibilidade à insulina pelos receptores nos tecidos alvos, caracterizando um quadro de insulinorresistência que tem como principal objetivo proporcionar um desvio preferencial da glicose para o feto através da circulação placentária (ADAMKIN, 2017).

No período pós-natal, quando ocorre a interrupção desse fluxo de nutrientes, com uma diminuição fisiológica da glicemia, diversas alterações endócrinas são desencadeadas a fim de contemplar as demandas metabólicas e manter o funcionamento dos órgãos vitais. Todavia, alguns RNs apresentam mecanismos protetores da fase de adaptação extrauterina ineficazes e/ou inexistentes, demonstrando sinais de hipoglicemia. Esse estado ainda é favorecido pelo fato de RNs possuírem uma massa cerebral proporcionalmente maior em relação ao tamanho corporal, algo traduzido em taxas de utilização de glicose elevadas (BRASIL, 2014). Nesse sentido, a identificação dos fatores de risco para o comprometimento ou o retardo da adaptação metabólica é de suma importância para a prevenção dos efeitos adversos de uma redução grave e prolongada de glicose, os quais incluem lesões cerebrais tanto transitórias quanto permanentes. Dentre as situações de maior susceptibilidade estão: parto pré-termo, RN pequeno ou grande para a idade gestacional, controle inadequado do diabetes mellitus materno, hiperinsulinismo fetal não explicado e ocorrência de infecções (MACDONALD & SESHIA, 2018).

Outro elemento-chave é a identificação precoce das manifestações clínicas da hipoglicemia, a qual acaba sendo dificultada à medida que nenhum sinal é específico da condição glicêmica, podendo surgir como resultado de quadros coexistentes (por

exemplo, encefalopatia hipóxico-isquêmica perinatal). Entretanto, à medida que não ocorre sua devida correção, com a implementação do tratamento adequado, o RN pode desenvolver convulsões e sofrer diminuição do nível de consciência (MACDONALD & SESHIA, 2018).

Dada a relevância do tema da hipoglicemia no contexto da neonatologia, o objetivo deste estudo foi promover uma revisão na literatura dando especificidade ao diagnóstico e tratamento dessa patologia, identificando os aspectos que conduzem a incremento de sobrevida e melhora de prognóstico.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de caráter qualitativo, realizada a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed, considerando estudos publicados nos idiomas português e inglês, nos últimos 20 anos. Como estratégias de busca, foram utilizados os seguintes descritores obtidos através do portal da biblioteca virtual, por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em português: Hipoglicemia *AND* Recém-Nascido; Hiperinsulinismo Congênito; e em inglês: *Hypoglycemia AND Infant, Newborn*; *Congenital Hyperinsulinism*. Além disso, diretrizes e publicações ministeriais foram levadas em conta para a coleta de informações.

Os critérios para inclusão foram artigos na íntegra, publicados a partir do início deste século, que abordassem os impactos no metabolismo de RNs acometidos pela hipoglicemia neonatal. Os critérios de exclusão foram estudos que não possuíam texto completo nas bases de dados pesquisadas, que não possuíam relação com o tema abordado, além de trabalhos anteriores à última década.

Os resultados foram organizados com base na estruturação do distúrbio em questão, compreendendo os aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, medicamentos utilizados com base no regime terapêutico e as complicações oriundas da hipoglicemia neonatal.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Epidemiologia

A hipoglicemia neonatal aparece em cerca de 25% a 50% dos recém-nascidos de mães diagnosticadas com diabetes mellitus antes da gestação e em 15% a 25% dos

recém-nascidos de mães com diabetes *mellitus* gestacional, entretanto, uma pequena parcela apresenta sintomas. A concentração mais baixa de glicose acontece entre 1 e 3 horas após o nascimento e começam a se recuperar espontaneamente dentro de 4 a 6 horas. Enquanto a hipoglicemia do filho de mãe diabética aponta características que remetem ao hiperinsulinismo congênito, apresentando quadros hipoglicêmicos nas primeiras horas de vida, fenômeno que ocorre em até 16% dos neonatos Grandes para a Idade Gestacional (GIG), a hipoglicemia associada a substrato inadequado ou a função enzimática defeituosa possui queda tardia dos níveis glicêmicos, atingindo cerca de 15% dos Pequenos para a Idade Gestacional (PIG) (CLOHERTY, 2015).

3.2. Manifestações clínicas

Considerando que a maioria dos casos de hipoglicemia neonatal é transitória e assintomática, é necessário realizar um exame com capacidade de rastrear a hipoglicemia identificando possíveis recém-nascidos de risco. A hipoglicemia neonatal é clinicamente definida por baixos níveis séricos de glicose associados a sinais e sintomas que desaparecem após correção. É estabelecida com níveis de glicose plasmática inferiores a 47 mg/dL nas primeiras 24 horas de vida do neonato, sendo necessária a investigação e intervenção terapêutica nesses casos (ADAMKIN, 2017). Os recém-nascidos com hipoglicemia tendem a ser mais agitados e a apresentar tremores e hiperexcitabilidade nos três primeiros dias. Podem ocorrer também hipotonia, letargia e sucção deficiente (DUARTE, 2019).

3.2.1. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de hipoglicemia no período neonatal são inespecíficos, entretanto a hipoglicemia sempre deve ser considerada na presença de palidez, letargia, falta de sucção, irritabilidade, dispnéia, tremores e convulsões (Tabela 1). A macrossomia pode ser observada em alguns casos de hipoglicemia neonatal, resultado dos níveis elevados de insulina no período intrauterino (BRASIL, 2014).

Cerca de 50% das hipoglicemias em período neonatal são assintomáticas e detectadas pela existência de fatores predisponentes, tais como prematuridade e desnutrição intrauterina, ou mesmo agravos perinatais importantes, como anóxia ou

retardo na introdução alimentar. Muitas dessas crianças recuperam-se espontaneamente, mas entre 10 e 20% podem necessitar infusão de glicose endovenosa (BRASIL, 2014).

Tabela 1. Sinais e sintomas da hipoglicemia no período neonatal.

Sinais e sintomas da hipoglicemia neonatal
Irritabilidade e tremores
Reflexo de Moro exagerado
Choro estridente
Convulsões e mioclonias
Letargia, apatia, fraqueza e hipotonia
Coma, cianose, apneia e irregularidade respiratória

Fonte: BRASIL, 2014.

Os sinais e sintomas da hipoglicemia além de serem inespecíficos, podem ser caracterizados como sintomas decorrentes de alterações do estado de consciência que são classificamos como: neurogênicos/autonômicos/adrenérgicos que incluem os tremores, palpitações, sudorese, fome, parestesia; ou como neuroglicopênicos que abrange a alteração do sensório, distúrbios do comportamento, anormalidades psicomotoras, convulsão e coma (Tabela 2).

Tabela 2. Sinais e sintomas da hipoglicemia decorrentes de alterações do estado de consciência.

Adrenérgicos	Neuroglicopênicos
Taquipneia	Hipotermia
Tremores	Hipotonia
Letargia	Convulsões

Fonte: BRASIL, 2014.

3.2.2. Rastreamento da hipoglicemia

Para detectar algum problema com o recém-nascido, é de grande importância verificar o histórico familiar, avaliar os aspectos referentes à mãe e ao pré-natal, para identificar algum risco de desenvolvimento de hipoglicemia. Além disso, outros fatores são citados para ocorrência de hipoglicemia neonatal, tais como: diabetes pré-gestacional ou gestacional, resultado anormal no teste de tolerância à glicose, pré-eclâmpsia, doença hipertensiva específica da gravidez, hipertensão arterial sistêmica,

uso de drogas ilícitas, uso de betabloqueadores e hipoglicemiantes orais e administração intraparto de glicose (FREITAS *et al.*, 2010).

3.2.3. Diagnóstico diferencial e causas da hipoglicemia

O diagnóstico diferencial das hipoglicemias é complexo, abrangendo situações próprias do período neonatal, erros inatos do metabolismo, endocrinopatias, hepatopatias, neuropatias (Tabela 3) (BRASIL, 2014).

Tabela 3. Diagnóstico diferencial das hipoglicemias no período neonatal.

Diagnóstico diferencial
Hipoglicemia da prematuridade
Hipoglicemia do pequeno para a idade gestacional (PIG)
Hiperinsulinismo transitório (filho de mãe diabética, asfixia grave)
Hiperinsulinismo congênito persistente
Hipopituitarismo (deficiência de GH e ACTH)
Hipocortisolismo primário
Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos
Distúrbios do metabolismo dos aminoácidos
Galactosemia
Intolerância hereditária à frutose
Glicogenoses

Fonte: BRASIL, 2014.

Sempre que houver sintomatologia suspeita, deve-se pesquisar hipoglicemia. Quando não confirmada a hipoglicemia, o diagnóstico diferencial pode envolver situações clínicas distintas, como insuficiência adrenal, cardiopatia, doença renal ou neurológica, sepse e outros distúrbios metabólicos (Tabela 4) (BRASIL, 2012).

Tabela 4. Diagnóstico diferencial a partir dos achados no exame físico.

Achados no exame físico	Diagnóstico diferencial
Macrossomia fetal	Hiperinsulinismo
Anomalias da linha média facial	Hipopituitarismo
Atrofia do nervo óptico	
Micropênis	
Icterícia prolongada	
Déficit de crescimento	Deficiência de GH/Hipopituitarismo

	Glicogenoses
Hiperpigmentação cutânea	Hipocortisolismo
Hepatomegalia	Glicogenoses Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos
Miopatia Miocardiopatia Neuropatia periférica	Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos

Fonte: BRASIL, 2014.

3.2.4. Prevenção

O método mais eficaz de prevenção da hipoglicemia é o aleitamento logo após o parto, preferencialmente leite materno, visto que o jejum prolongado está associado à queda progressiva dos níveis de glicose no sangue do neonato. Neonatos com mães diabéticas exibem hiperinsulinismo transitório, sendo necessária a observação em intervalos, após a mamada, dos níveis de glicemia do recém-nascido. O risco maior está em neonatos com macrossomia, que precisam de acompanhamento para evitar possíveis complicações neurológicas causadas pelos níveis alterados de glicemia sanguínea (BRASIL, 2012).

3.3.Tratamento

Um dos passos primordiais no manejo da hipoglicemia neonatal consiste na especificação precoce da causa. Existem diversos tratamentos disponíveis para o seu manejo, o que muitas vezes pode ser desafiador para o profissional, uma vez que o diagnóstico costuma demorar semanas. No entanto, é necessário que um tratamento seja instalado de forma precoce, a fim de prevenir e minimizar os efeitos neurológicos da hipoglicemia. Nessa perspectiva, o tratamento terá como alvo glicemia > 45mg/dL e para isso, poderemos lançar mão de drogas como dextrose, glucagon, glicocorticoides, diazóxido e octreotide. Apesar da terapia medicamentosa, todo paciente que possua fatores de risco para hipoglicemia neonatal deverá ter início precoce da amamentação e receber alimentação enteral (ADAMKIN, 2017).

3.3.1. Dextrose

Dentre as medicações existentes, a dextrose é considerada a abordagem inicial mais prática e rápida, além de poder ser utilizada independente da presença de alimentação enteral. Para obtenção de taxas euglicêmicas, administra-se um bolus intravenoso de 2 a 3 mL/kg de dextrose a 10%, seguido de infusão contínua. As taxas de infusão de glicose utilizadas para recém-nascidos a termo são de 4 a 6 mg/kg/min, enquanto que bebês prematuros são de 6 a 8 mg/kg/min. É prudente manter a terapia com dextrose o máximo possível (até 14 dias de vida) para permitir que as formas transitórias de hipoglicemia sejam resolvidas e para que o RN não se exponha a terapias medicamentosas desnecessárias (SWEET *et al*., 2013).

Para evitar dor e prevenir sofrimento desses pacientes, é possível colocar um cateter arterial até que a glicemia estabilize, uma vez que é necessário monitoramento frequente da glicemia sérica. Em caso de refratariedade da hipoglicemia (glicose sérica < 60 mg/dL), mesmo com taxa de infusão de glicose de aproximadamente 20mg/kg/min, deve-se explorar novas opções terapêuticas de curto prazo (BRASIL, 2014).

3.3.2. Glucagon

O glucagon tem sido muito utilizado nos últimos anos em unidades de terapia intensiva para o tratamento da hipoglicemia, uma vez que se mostrou extremamente efetivo no aumento da glicose sérica em pré termos e RNs a termo que não possuíam hiperinsulinemia (SWEET *et al*., 2013). As doses para o glucagon ainda são bastante variáveis, inclusive em um mesmo paciente: doses intermitentes de 3 a 200 mcg/kg; infusão contínua em 24 horas: 20 a 40 mcg/kg/h em RNs prematuros; ou dose fixa de 1mg/dia, independentemente da idade gestacional ou peso ao nascer. O seu uso deve ser monitorado frequentemente, uma vez que pode levar a sérios efeitos adversos, como hiponatremia, trombocitopenia, reações de hipersensibilidade e um fenômeno paraneoplásico raro, denominado eritema necrolítico migratório (BRASIL, 2014).

3.3.3. Glicocorticoides

Em condições fisiológicas, os glicocorticoides induzem resistência insulínica, assim como reduzem a sua secreção, ativam enzimas e mobilizam aminoácidos para a

gliconeogênese; assim, teoricamente, tal processo induziria o aumento da glicemia. Contudo, os dados que defende o uso dos glicocorticoides para o tratamento da hipoglicemia, se limitam a relatos de caso. Por conseguinte, não existem evidências sólidas para o seu uso, além de fornecerem risco significativo de efeitos colaterais como supressão do crescimento, hipertensão arterial, gastrite medicamentosa e perfuração do trato gastrointestinal em prematuros (SWEET *et al.*, 2013).

3.3.4. Diazóxido

O diazóxido é um derivado da benzotiazina que age inibindo a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, por meio da abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP. Dessa forma, está indicado em casos nos quais foi constatado o hiperinsulinismo como causa da hipoglicemia persistente. Seu regime terapêutico envolve: dose recomendada: 10-15mg/kg/dia divididas em 2 a 3 doses por via oral; dose máxima: 30 mg/kg/dia. Quando efetiva, é possível visualizar a estabilização da glicemia com 2-4 dias. Contudo, espera-se de 5 a 8 dias para julgar falha terapêutica. Nesse caso, sugere-se o uso de octreotide (SWEET *et al.*, 2013).

3.3.5. Octreotide

O octreotide é um análogo de longa duração da somatostatina. O resultado final do seu uso será semelhante ao do diazóxido, no entanto, ele irá hiperpolarizar a célula beta pancreática, promovendo inibição dos canais de cálcio e consequente inibição da secreção de insulina. A terapêutica envolve: dose recomendada: 5 a 40 mcg/kg/dia, divididas em 4 a 8 horas, após 1 a 2 horas das refeições. Caso não atinja a meta terapêutica, deverá ser administrada em esquema intravenoso contínuo. Caso o paciente não responda ao tratamento ou haja apenas uma resposta parcial, pode-se indicar associação com o glucagon ou infusão intravenosa de glicemia para manter normoglicemia. No entanto, nesses casos sugere a necessidade de pancreatectomia como tratamento final para hiperinsulinismo. Os efeitos colaterais relatados após uso prolongado (> 4 anos) do octreotide foram: má absorção, taquifilaxia, atraso de crescimento e litíase biliar (SWEET *et al.*, 2013).

3.3.6. Dextrose gel

Como forma de oferecer um tratamento simples, barato, não invasivo e dissociado de efeitos adversos, a dextrose gel ganha relevância no regime terapêutico de primeira linha para RNs prematuros tardios e a termo acometidos pela hipoglicemia neonatal. Além de ser bem tolerado pelo paciente, é de fácil administração para os responsáveis, contribuindo para a adesão dessa recente opção de tratamento. Ademais, não prejudica o comportamento alimentar e possui menor probabilidade de interromper o início da amamentação quando administrado a 200 mg/kg a 40% nas primeiras 48 horas após o nascimento, podendo repetir a mesma quantidade uma vez caso seja necessário. Esse tratamento é de tamanha importância, já que a reversão da hipoglicemia por meio da terapia em questão pode ajudar a evitar internação em unidades de terapia intensiva neonatal (GLASGOW *et al*., 2018; HARRIS *et al*., 2013; WESTON *et al*., 2017).

3.4. Complicações

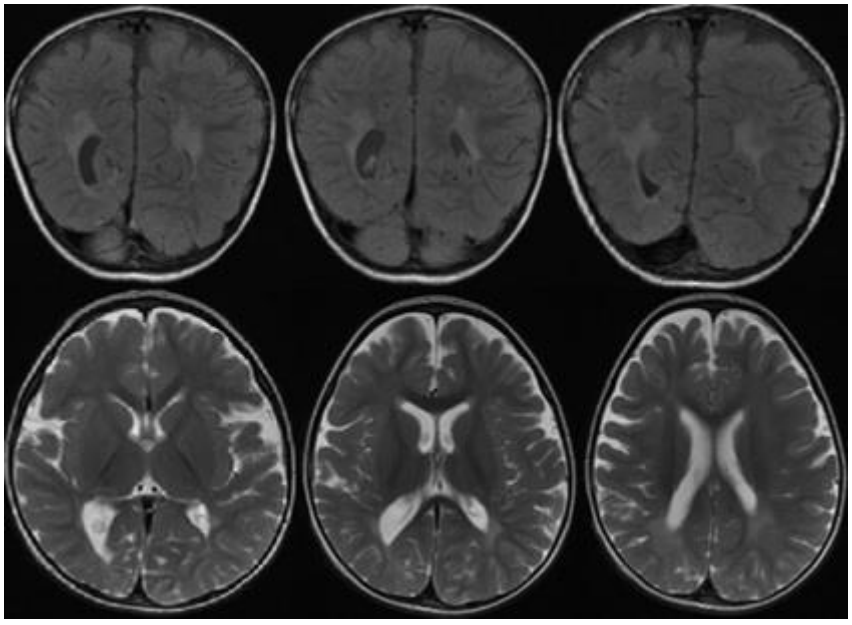
Ainda que um dos objetivos do tratamento que norteia a hipoglicemia neonatal seja evitar complicações neurológicas a longo prazo, muitas vezes tais comorbidades acompanham o prognóstico do RN nesse contexto (SAP, 2019). Dentre as complicações neurológicas envolvidas, compreende-se que atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, transtornos do espectro autista, síndromes de déficit de atenção/hiperatividade, tiques e distúrbios estereotipados, em conjunto com epilepsia e convulsões febris sejam os diagnósticos pré-especificados mais comuns voltados ao sistema nervoso central, aumentando a suscetibilidade desses eventos em comparação a bebês normoglicêmicos (WICKSTRÖM, 2018).

O risco de mau desempenho em funções como resolução de problemas, planejamento e controle da atenção é duas vezes maior entre crianças que possuíam hipoglicemia neonatal, sendo características dificuldades comportamentais e educacionais na idade escolar. Apesar de tal distúrbio estar associado à lesão nos córtices visuais primários, efeitos adversos no desenvolvimento visual não são frequentemente encontrados (MCKINLAY, 2017).

Em uma análise mais profunda acerca dos impactos neurológicos, foi visto que alterações da substância branca, as quais compreendiam até mesmo hemorragias, bem como lesões nos gânglios da base e lesões talâmicas podem estar associadas com o padrão de falhas no neurodesenvolvimento infantil (BURNS, 2008).

Dentre as principais crises convulsivas associadas a RNs com quadros hipoglicêmicos, destacam-se as focais, descritas nos primeiros casos de crise ocorridas em até 1 ano de vida. No que diz respeito às alterações eletroencefalográficas, pacientes acometidos por hipoglicemia neonatal que apresentavam previamente encefalopatias epilépticas com espasmos infantis evoluíram para a síndrome de Lennox-Gastaut. Em relação aos achados neurorradiológicos, encontra-se não só gliose na substância branca occipital bilateralmente, como também na região parietal, com atrofia cortical em ambos os casos (Figura 1) (ARHAN, 2017).

Figura 1. Achados neurorradiológicos que representam atrofia cortical e gliose nos lobos occipitais.



Legenda: Sequências axiais ou coronais ponderadas em T2 e FLAIR.
Fonte: Arhan *et al*. (2017).

4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, casos de hipoglicemia neonatal devem ser rapidamente diagnosticados e submetidos a um regime terapêutico adequado, visto que o metabolismo da glicose no feto e no recém-nascido pode trazer consequências drásticas no desenvolvimento neuropsicomotor infantil, ainda que seja necessário desenvolver mais estudos bem delineados que fortaleçam as evidências científicas acerca dos danos cerebrais advindos de quadros hipoglicêmicos nos RNs.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMKIN, D.H. Neonatal hypoglycemia. In: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. WB Saunders, v. 22, p. 36-41, 2017.

ARHAN, E. *et al*. Neonatal hypoglycemia: a wide range of electroclinical manifestations and seizure outcomes. European Journal of Pediatric Neurology, v. 21, p. 738-744, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais da saúde. Problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, ortopédicos e dermatológicos. 2. ed. v. 3. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipoglicemia no período neonatal. 2014. Disponível em: https://bit.ly/2OF28dN. Acesso em: 18 nov 2020.

BURNS, C.M. *et al*. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. Pediatrics, v. 122, p. 65-74, 2008.

CLOHERTY, J.P. *et al*. Manual de Neonatologia. Guanabara Koogan, n.7, 2015.

DUARTE, B.M.M.A. *et al*. Hipoglicemia neonatal resultante da hiperglicemia materna. Cadernos da Medicina-UNIFESO, v. 2, n.1, p. 94-100, 2020.

FREITAS, P. *et al*. Perfil das mães de neonatos com controle glicêmico nas primeiras horas de vida. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 44, .3, p. 636-641, 2010.

GLASGOW, M.J. *et al*. Cost analysis of treating neonatal hypoglycemia with dextrose gel. The Journal of pediatrics, v. 198, p. 151-155, 2018.

HARRIS, D.L. *et al*. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the sugar babies study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, v. 382, n.5, p. 2077-2083, 2013.

MACDONALD, M.G. & SESHIA, M.M.K. Avery neonatologia, fisiopatologia e tratamento do recém-nascido. Guanabara Koogan, v.7, n.1, p. 481-513, 2018.

MCKINLAY, C.J.D. *et al*. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. JAMA pediatrics, v. 171, n.1, p. 972-983, 2017.

MIRANDA, A. *et al*. Diabetes gestacional: avaliação dos desfechos maternos, fetais e neonatais. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. v. 12, p. 36-44, 2017.

SAP - Sociedade Argentina de Pediatria. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales, 2019.

SWEET, C.B. *et al*. Management strategies for neonatal hypoglycemia. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, v. 18, n.1, p. 199-208, 2013.

WESTON, P.J. *et al*. Dextrose gel treatment does not impair subsequent feeding. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, v. 102, n.1, p. 539-541, 2017.

WICKSTRÖM, R. *et al*. Moderate neonatal hypoglycemia and adverse neurological development at 2–6 years of age. European Journal of Epidemiology, v. 33, n.1, p. 1011-1020, 2018.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 31

A IMPORTÂNCIA DA DETECÇÃO DA HOMOCISTINÚRIA PELO TESTE DO PEZINHO

AUTORES

PEDRO REGES PEREIRA MEIRA[1]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[2]
BEATRIZ LUDUVICE SOARES[2]
JÚLIA SOUZA DINIZ[2]
LETYCIA SANTOS RODRIGUES[2]
LUANA ROCHA DE SOUZA[3]
MILENA PEREIRA DE ÁVILA[2]
MATEUS BEZERRA DE FIGUEIREDO[2]
IANE BRITO LEAL[4]

FILIAÇÃO

[1]A1Médico, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.
[2]Graduandos em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE.
[3]Graduanda em Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.
[4]Professora voluntária do Departamento de Educação em Saúde da Universidade Federal de Sergipe - Campus Lagarto.

1. INTRODUÇÃO

A homocistinúria é um erro inato do metabolismo caracterizado por uma deficiência da enzima cistationina β-sintase (CBS) que acarreta na interrupção da via metabólica da cisteína e da cistationina que leva ao acúmulo dos subprodutos homocisteína e metionina. As vitaminas piridoxina (B6) e ácido fólico (B9) funcionam como cofatores da enzima CBS e, em alguns casos, apenas a ingestão delas ajuda no controle dos dois subprodutos (ALMUQBIL *et al.*, 2019; HUEMER *et al.*, 2015; BRASIL, 2019).

De acordo com a responsividade à ingestão dessas enzimas, podemos classificar a homocistinúria em três tipos: uma forma responsiva à piridoxina, quando o uso da vitamina reduz os níveis plasmáticos de homocisteína para abaixo de 50 µmol/L; uma forma com resposta intermediária à piridoxina, quando o uso da vitamina não reduz os níveis plasmáticos para abaixo de 50 µmol/L, mas se mantém abaixo de 80% dos níveis basais; uma forma não responsiva à piridoxina, quando mesmo com o uso da vitamina os níveis plasmáticos não são reduzidos para abaixo de 50 µmol/L e são mantidos acima de 80% dos níveis basais (BRASIL, 2019).

A homocistinúria, juntamente com outros erros inatos do metabolismo, apresenta um forte fator genético. Diversas variantes de caráter autossômico recessivo no gene CBS já foram relacionadas com o mau funcionamento ou a deficiência da enzima cistationina β-sintase (ALMUQBIL *et al.*, 2019; BRASIL, 2019).

Ademais, a triagem neonatal apresenta um importante papel na prevenção dos seus sintomas, pois, quanto mais precoce o diagnóstico e o início do tratamento, menor será o acometimento dos sistemas do organismo.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi conhecer a homocistinúria e demonstrar a importância do seu diagnóstico precoce através do teste do pezinho disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa. Foi realizada uma busca na base de dados em saúde: PubMed. A estratégia de busca foi realizada com os seguintes descritores em inglês, *"Homocystinuria" AND "Neonatal Screening"*.

Foram considerados elegíveis estudos publicados em inglês, português e espanhol, nos últimos cinco anos e disponível em formato eletrônico. Trabalhos duplicados na base de dados e que não tratem sobre homocistinúria e a triagem neonatal em seus objetivos foram excluídos.

O processo de revisão consistiu em dois níveis de triagem, a revisão de título e resumo e a revisão do texto na íntegra. Para o primeiro nível, os títulos e resumos foram lidos e analisados para identificar artigos potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os artigos foram lidos na íntegra para determinar se atendem aos critérios de elegibilidade.

Todas as referências foram revisadas por completo e extraído fragmentos relevantes para o trabalho em forma de citação. Desta maneira, não houve necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, por não se tratar de estudo experimental em seres humanos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

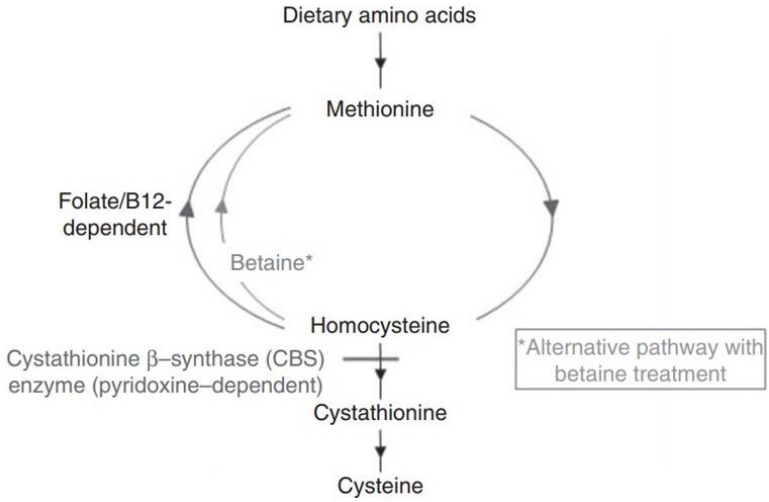
Inicialmente foram encontradas 134 produções científicas com os descritores *"Homocystinuria" AND "Neonatal Screening".* Destas, foram selecionadas 105 produções que apresentavam o texto na íntegra, disponível online. Apenas 20 atenderam aos critérios de elegibilidade relativo ao ano da publicação. Ao limitar a busca para espécie humana, restaram 17 artigos, que atenderam aos critérios de elegibilidade. Destes, foram selecionadas 2 produções.

3.1 ENTENDENDO A HOMOCISTINÚRIA

A homocistinúria clásssica (HUC) é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, caracterizado por uma deficiência da enzima cistationina β-sintase (CBS). A atividade dessa enzima é dependente de piridoxina (vitamina B6) e atua na reação de formação da cisteína. Dessa forma, quando há uma deficiência de CBS, a reação da cisteína não acontece gera uma alta concentração de metionina e homocisteína e, ainda, baixa concentração de cistationina e cisteína. O ácido fólico, a vitamina B12 e a betaína também participam desse ciclo (Figura 1) (ALMUQBIL *et al.*, 2019; HUEMER *et al.*, 2015; KELLER *et al.*, 2019; BRASIL, 2019).

A HCU é caraterizada, então, por uma elevação no nível sérico de homocisteína, correspondendo a 10-20 vezes do seu valor de referência (ALMUQBIL *et al.*, 2019; WALTER *et al.*, 2015).

Figura 1. Vias metabólicas envolvidas na homocistinúria.



Legenda: Alternative pathway with betaine treatment: via alternativa com tratamento com betaína; Betaine: betaína; Cystathionine: cistationina; Cystathionine β-synthase (CBS) enzyme (pyridoxine-dependent): enzima cistationina β-sintase (CBS) (piroxidina dependente); Cysteine: cisteína; Dietary amino acids: aminoácidos dietéticos; Folate/B12- dependente: ácido fólico/vitamina B12 dependente; Homocysteine: homocisteína; Methionine: metionina. Fonte: Almuqbil (2019).

Os pacientes com homocistinúria devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar composta por pediatra, oftalmologista, neurologista, psiquiatra e nutricionista, de forma a monitorar as manifestações clínicas da doença. É necessário um acompanhamento clínico mensal para ajuste de tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme os resultados laboratoriais. Deve também haver comprometimento da equipe para tentar garantir a adesão ao tratamento, haja vista que a dieta muito restritiva dificulta a adesão em adolescentes e adultos. A interrupção do tratamento produz retorno ao quadro bioquímico inicial e consequente progressão dos sintomas (BRASIL, 2019).

Além disso, monitorar os níveis plasmáticos de homocisteína e metionina é essencial para avaliar a resposta e a adesão ao tratamento e o risco de complicações futuras. Essa avaliação deve ser feita a cada 4 meses, junto com a antropometria e a avaliação nutricional (BRASIL, 2019).

A densitometria óssea deve ser feita a cada 2 anos após os 10 anos de idade. A avaliação nutricional (dosagem de vitamina B12, folato, hemograma com plaquetas,

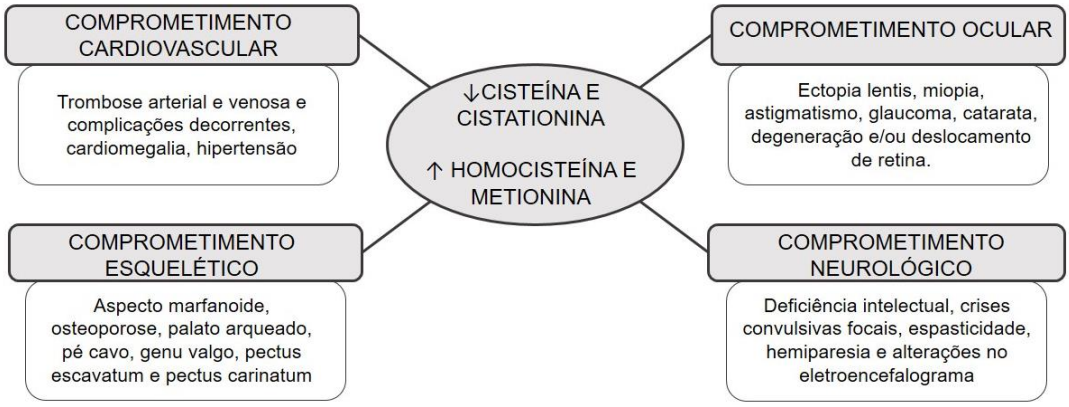
albumina, ferritina e vitamina D) e a avaliação cardiovascular (do perfil lipídico e ecocardiograma) devem ser feitos anualmente. Para os pacientes em dieta restrita em metionina, também é necessária a dosagem quantitativa de todos os aminoácidos anualmente (BRASIL, 2019).

3.2 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico depende do momento do diagnóstico e do início do tratamento, já que a homocistinúria é uma doença progressiva e de curso lento. Em recém-nascidos não é possível perceber alterações clínicas relacionadas à doença, por isso é tão importante a investigação na triagem neonatal (HUEMER *et al.*, 2015; BRASIL, 2019).

Os primeiros sinais da doença podem ocorrer nos lactentes, entre o primeiro e o segundo ano de vida, porém são inespecíficos. Os sintomas mais característicos ocorrem, geralmente, nos casos com diagnóstico tardio, nos quais podemos perceber o comprometimento ocular, esquelético, cardiovascular e neurológico do paciente (Figura 2) (AL-DEWIK *et al.*, 2019; BRASIL,2019).

Figura 2. Manifestações clínicias devido a homocistinúria.



Além do comprometimento sistêmico, as altas doses da proteína homocisteína podem causar sintomas gerais, como presença de aminoácidos na urina, cabelos claros e grossos. Disfunções hepáticas também foram relatadas em pacientes com homocistinúria (BRASIL, 2019).

3.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HOMOCISTINÚRIA

O diagnóstico definitivo de homocistinúria é realizado com a dosagem sanguínea de metionina, homocisteína e derivados. A correlação clínica entre um ou

mais sintomas-chave e o histórico familiar deste pode indicar alta probabilidade de ser a doença (BRASIL, 2019).

O hemograma de um paciente com HCU apresenta os níveis de metionina entre 200 e 1500 micromol/L, em neonatos, e maiores que 50 em pacientes com mais de 7 anos (referência: 10-40 micromol/L). Além disso, o nível de homocistina encontra-se entre 10 e 110 micromol/L, sendo que é uma proteína não é detectável em condições normais. Já a homocisteína, apresenta-se entre 50 a 100 micromol/L, em pacientes neonatos e pode ultrapassar tal valor em pacientes maiores de 7 anos (referência: >15 em neonatos/ 5-15 em >7 anos) (Figura 3) (BRASIL, 2019).

Há, ainda, o teste genético de sequenciamento do gene MMACHC, onde se localizam mais de cinquenta mutações potencialmente causadoras da condição. Possui 95% de probabilidade de detecção (BRASIL, 2019).

Em relação ao tratamento aos pacientes parcialmente responsivos à piridoxina, além do tratamento com cloridrato de piridoxina e ácido fólico, é necessário introduzir uma dieta com restrição de metionina e suplementação com Fórmula Metabólica Isenta de Metionina (FMIM) (HUEMER *et al.*, 2015; BRASIL, 2019).

Para os pacientes não responsivos à piridoxina, é necessário controlar os níveis plasmáticos de homocisteína e metionina através de uma dieta isenta de proteínas de alto valor biológico, de origem animal, e restrita em alimentos de origem vegetal com alto teor de metionina, além de também utilizar a FMIM e suplementação com ácido fólico. A vitamina B12 também pode ser prescrita quando necessário (BRASIL, 2019).

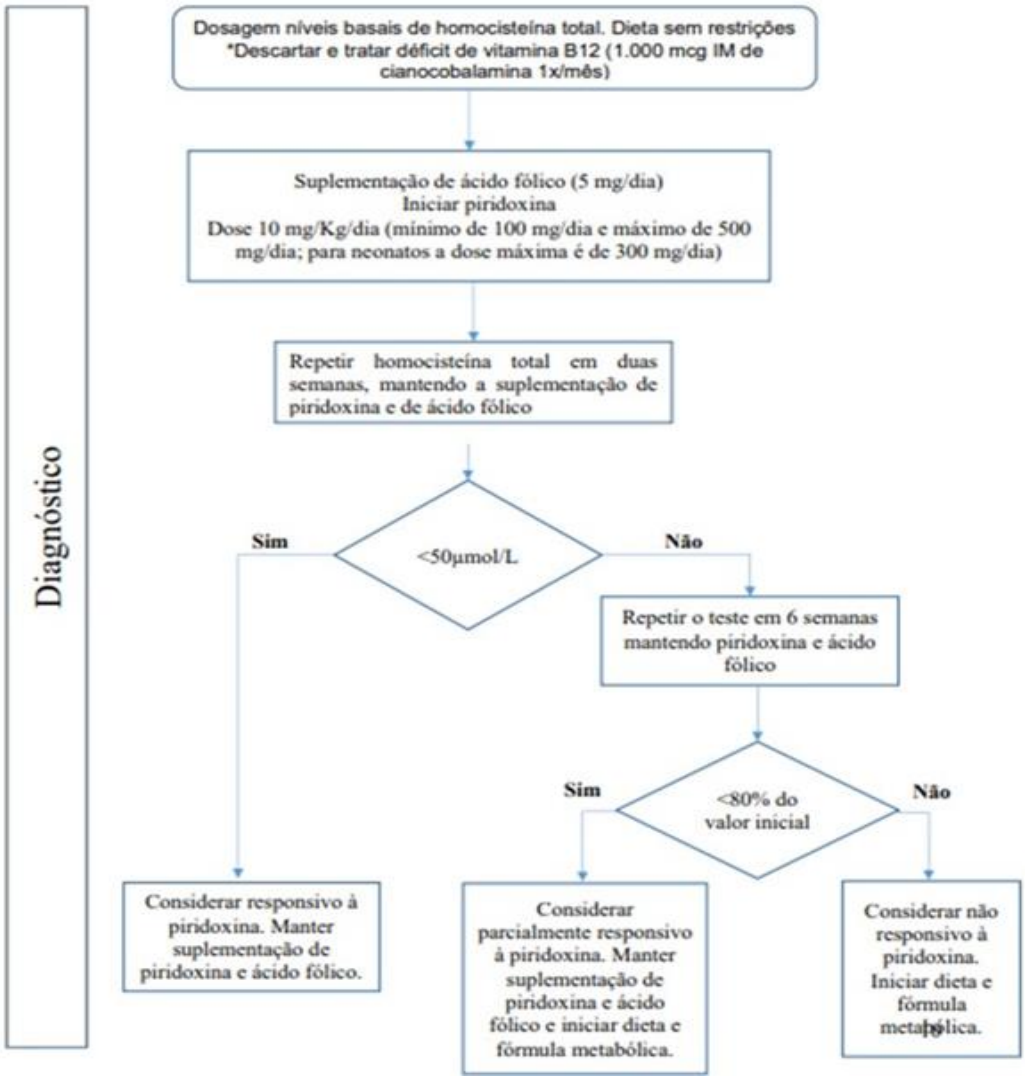
Para a dieta isenta de proteínas, deve-se excluir da alimentação todos os alimentos de origem animal e seus derivados, como carnes e laticínios. Os alimentos de origem vegetal com alto teor de metionina devem ser restritos, como amendoim, nozes, feijão, grão de bico, lentilha, castanha, aveia, soja, trigo, ervilha e milho. Vale ressaltar que toda dieta, bem como seus ajustes, deve ser orientada por nutricionista (BRASIL, 2019).

Todos os pacientes necessitam de suplementação de vitamina B12 e ácido fólico, que deverão ser realizados de forma imediata e paralela ao tratamento medicamentoso (BRASIL, 2019).

O uso de medicamentos visa diminuir os níveis séricos que se apresentam elevados, especialmente homocisteína e ácidos orgânicos, assim como normalizar os níveis de metionina (BRASIL, 2019). A primeira escolha farmacológica é a Piridoxina,

em dosagens diárias de 10 mg/kg de peso, não excedendo o limite de 500 mg/dia. É necessário monitorar a evolução dos níveis séricos de homocisteína para avaliar a responsividade, em intervalos trimestrais ou semestrais. Caso haja diminuição ao nível desejado e o paciente for responsivo o tratamento é mantido. Caso não haja rebaixamento aos níveis normais, o paciente é considerado irresponsivo e são buscadas alternativas terapêuticas (Figura 3) (ALMUQBIL *et al.*, 2019; BRASIL, 2019).

Figura 3. Fluxograma de diagnóstico e tratamento da homocistinúria.



Fonte: Brasil (2019).

A principal alternativa à piridoxina é a betaína que atua como tratamento adjuvante em pacientes que não atingem os objetivos estipulados. É administrada em doses de 100 mg/kg de peso/dia, divididas em duas ou três doses, não excedendo 250 mg diárias (HUEMER *et al.*, 2015; BRASIL, 2019). Ainda sem maior comprovação

científica, apresenta-se a levocarnitina como outra opção terapêutica, em 3 doses diárias que somam entre 50 e 100 mg/kg de peso (BRASIL, 2019).

3.4 TESTE DO PEZINHO

O teste do pezinho, realizado após 48 horas de vida do recém-nascido, é a uma das formas de triagem neonatal utilizado para a detecção de doenças congênitas e metabólicas. Possui as variantes básica e ampliada. A básica é sensível para hipotireoidismo congênito, anemia falciforme, fibrose cística, fenilcetonúria, hiperplasia congênita da suprarrenal e deficiência de biotinidase. Em 2020, acrescentou-se ao teste básico a detecção de toxopolasmose congênita (BRASIL, 2016; BRASIL, 2020).

O teste do pezinho ampliado detecta, além dos já citados, outros distúrbios como a homocistinúria. No entanto, apenas a triagem neonatal básica está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo possível a detecção neonatal de homocistinúria apenas na rede privada, o que dificulta o acesso da população mais carente ao diagnóstico de doenças raras (CAMARGO *et al.*, 2019; KELLER *et al.*, 2019).

4. CONCLUSÃO

Esse capítulo reuniu as informações mais atuais e relevantes sobre a homocistinúria e a triagem neonatal. Diante das informações discorridas, a detecção desse erro inato do metabolismo pelo teste do pezinho disponibilizado pelo SUS é de extrema importância, visto que fará o diagnóstico precoce de uma doença rara com quadro clínico progressivo e de alta morbimortalidade. Isso possibilitará o tratamento e o monitoramento dessa criança desde cedo o que evita muitas manifestações clínicas que são possíveis dentro da patologia supracitada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-DEWIK, N. *et al*. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. Journal of inherited metabolic disease, v. 42, n.1, p. 818, 2019.

ALMUQBIL, M. A. *et al*. Revising the psychiatric phenotype of homocystinuria. Genetics in Medicine, v. 21, n.1, p. 1827, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de homocistinúria clássica, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Ampliação do uso do teste do pezinho para a detecção de toxoplasmose congênita. 2020.

CAMARGO, C.C. *et al*. Doenças identificadas na triagem neonatal ampliada. Brazilian Journal of Health Review, v. 2, n.1, p. 6088, 2019.

HUEMER, M. *et al*. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. Journal of Inherited Metabolic Disease, v. 38, n.1, p. 1007, 2015.

KELLER, R. *et al*. Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice. Journal of Inherited Metabolic Disease, v. 42, n.1, p. 128, 2019.

WALTER J.H., *et al*. Newborn screening for homocystinuria. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 10. Art. No.: CD008840. 2015.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 32

ÉTICA NA ANMANESE INFANTOJUVENIL

AUTORES

ANA CECÍLIA DE MENÊZES NÓBREGA[1]
JOÃO VINÍCIUS SANTOS LIMA[1]
LUMA CAROLYNE ARAÚJO COSTA[1]
MARIANA DO SACRAMENTO CHAGAS[1]
MARÍLIA ALVES MENEZES[1]
MATHEUS ALVES NUNES DE CARVALHO[1]
HALLEY FERRARO OLIVEIRA[2]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico de medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.
[2]Departamento de Medicina, Universidade Tiradentes, Campus Farolândia, Aracaju, SE.
[3]Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE.

1. INTRODUÇÃO

Consoante o artigo 11 do Estatuto da Criança e do Adolescente Art. 11. É assegurado atendimento integral à saúde da criança e do adolescente, por intermédio do Sistema Único de Saúde, garantido o acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde (Redação dada pela Lei nº 11.185, de 2005). Tendo esse fato em vista, devemos analisar que, apesar de infantes, crianças e adolescentes necessitam de olhares individualizados durante a anamnese.

Adolescer, traduz-se de duas formas do latim: *ad* (para) e *olescer* (crescer) ou ainda *adolescere* (adoecer). Dessa forma, a adolescência pode ser entendida como o período que ocorre uma intensa mudança corporal e psíquica. Com toda essa mudança abrupta, a vulnerabilidade desse indivíduo torna-se mais evidente. Nessa etapa do desenvolvimento que inicia o entendimento do eu como indivíduo e do seu papel na sociedade. Ele passa a necessitar de autonomia e privacidade em diversos cenários, incluindo o contexto médico. Devido à essas constantes metamorfoses, a obtenção de informações pelo médico pediatra pode ser comprometida, de modo a dificultar a formação de uma hipótese diagnóstica sólida. Nesse contexto, o sigilo torna-se imprescindível para a construção da confiança que se deseja adquirir entre médico e paciente durante a consulta. No entanto, é imperativo saber, na hebiatria, quando é necessário rompê-lo em prol do bem-estar do adolescente. Deve-se saber, também, a especificidade dos casos em que a presença do acompanhante pode comprometer o sucesso da consulta e oferecer risco à saúde do paciente. Nesse momento, deve-se haver embasamento a respeito de como deve ser feita a abordagem tanto ao acompanhante como ao paciente e de como obter um cenário que ofereça segurança, privacidade e confiança mútua.

O objetivo deste capítulo é discorrer acerca das principais ferramentas técnicas para compreender as nuances da anamnese pediátrica, objetivando abordar as principais questões éticas, bioéticas e legais envolvidas nesse contexto.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como observacional, e tem como objetivo elucidar a importância da ética médica na hebiatria, contribuindo dessa forma, para uma melhor

relação médico-paciente e respaldo médico. O capítulo em questão utiliza como banco de dados Bireme e Scielo. Foi utilizado o intervalo de 2000 à 2020, em português e inglês e tendo como palavras-chave: Medicina; Ética; infantojuvenil.

ÉTICA E MORAL

A moral, segundo Barton & Barton, pode ser entendida como o questionamento do que é certo ou errado perante o conjunto de hábitos e tradições que regem um grupo, enquanto a ética, é instrumento individual que permite a manutenção intuitiva desse sistema de certo e errado perante aquela sociedade (COHEN & SEGRE, 1994). A partir da ética pode-se analisar dilemas morais em que nenhuma decisão é satisfatória aos envolvidos, mas que algum desfecho deve ser tomado.

ÉTICA MÉDICA EM PEDIATRIA

Historicamente a ética médica é um processo recente com menos de cem anos. Em 1920, na Universidade Jhon Hopkins, foi feito o experimento do pequeno Albert que consistiu em avaliar como um bebê, o pequeno Albert, reagiria quando condicionado a uma situação que lhe causasse medo. No período citado o experimento foi extremamente criticado por alguns cientistas, mas aclamados por outros devido ao progresso da neurociência em seus resultados (HARRIS, 1979).

Na medicina e principalmente na pediatria, a história demonstra o quão fundamental a ética médica é para garantia da segurança dos pacientes e para a boa construção de uma relação médico-paciente. Essa relação será construída desde o primeiro contato e, portanto, o médico deve-se atentar a avaliar o estado geral do paciente e de seu acompanhante assim como a relação entre a criança e o responsável.

ÉTICA NA ANMNESE DO ADOLESCENTE

A capacitação e comunicação adequada por parte do profissional influencia, consideravelmente, no resultado da consulta, visto que um bom vínculo médico-paciente desde o início da consulta ditará o quão colaborativo o jovem será durante o atendimento. Sendo assim, o médico deve assumir seu papel durante toda a entrevista

como ouvinte e confidente, cabendo-lhe apenas sanar as dúvidas de seu paciente e conduzir da melhor forma possível, sempre livre de julgamentos de valores.

Apesar de sua semelhança com a consulta pediátrica a avaliação do adolescente deve ser feita de forma atenta às demandas do paciente e às particularidades dessa faixa etária. Entre os pontos delicados deve-se considerar que o acompanhante deixa de ser o relator dos fatos ocorridos com a criança, em uma relação conhecida como médico-responsável-paciente, passando a ser apenas o acompanhante (AZEVEDO, 2018). Ademais, muitas vezes os adolescentes, quando comparecem as consultas, vão contra sua vontade e a presença do acompanhante pode causar irritação ou indiferença dificultando ainda mais a consulta. Além disso, é nessa faixa etária que muitas descobertas são feitas seja no âmbito sexual ou nos comportamentos sociais como uso de drogas e outras substâncias (AZEVEDO, 2018). Visando contornar isso, a entrevista dessa faixa etária deve ser feita em, no mínimo, dois tempos: Um momento com o acompanhante e um isolado com o paciente, em que o médico deve tentar garantir a veracidade dos temas delicados através da garantia do sigilo médico e do consentimento dos fatos que lhe são relatados.

SIGILO MÉDICO E QUEBRA

Durante a primeira consulta deve ser explicitado, principalmente para o responsável, que o adolescente é o foco da entrevista (OSELKA & TROSTER, 2000). Sendo assim, o paciente terá direito a um momento isolado com médico, essa privacidade não deve ser entendida como algo negativo, mas sim como algo necessário para garantia da veracidade dos fatos relatados e também como um aumento na confiança de que o adolescente é capaz de gerir seus problemas (AZEVEDO, 2018). Além disso, é extremamente importante ressaltar o direito a confidencialidade tendo em vista que a revelação de determinados fatos para os pais ou responsáveis podem resultar em danos para a saúde do adolescente e quebra da confiança na relação com o profissional. Esse direito é garantido pelo artigo 103 do código de ética médica, definida como a impossibilidade da divulgação das informações relatadas pelo paciente sem o seu consentimento.

Entretanto, esse sigilo pode ser quebrado em certas ocasiões. A intimidade do paciente como relatos sobre experimentação de drogas ou sobre atividade sexual não

são situações de quebra do sigilo, exceto em caso de dependência química ou sinais de violência sexual. Dessa maneira, o sigilo médico só deve ser preferencialmente quebrado quando o médico avalia que os relatos possam pôr em risco à saúde ou a integridade física de seu paciente ou de terceiros como por exemplo:

- Presença de qualquer tipo de violência: emocional, maus tratos, sexual, *bullying*, interpessoal no namoro etc;
- Uso escalonado (cada vez maior) de álcool e outras drogas; sinais de dependência química;
- Autoagressão, ideações suicidas ou de fuga de casa; tendência homicida;
- Gravidez; abortamento;
- Sorologia positiva de HIV (comunicar aos familiares e à parceria sexual);
- Não adesão a tratamentos, deixando o adolescente ou terceiros em risco;
- Diagnóstico de doenças graves, quadros depressivos e outros transtornos do campo mental.

Normalmente esses pontos de quebra de sigilo são situações pessoais muito delicadas ou dolorosas para os pacientes. Um artifício muito utilizado para tentar contornar essa situação e conseguir uma avaliação mais fidedigna do histórico psicossocial é o HEEADSSS, atualizada em 2004, na qual recebeu a adição do segundo "S" de suicídio, que consta os seguintes itens: sua interação no domicílio, como se comporta na escola ou emprego, distúrbios alimentares, atividades, drogas lícitas/ilícitas, sexualidade, se já sofreu ou não violência e suicídio (BERMAN, 1987).

Após a avaliação física do paciente, deve-se aproveitar a confiança construída até esse momento para orientar o adolescente quanto aos temas mais importantes dessa idade como o uso e abuso de drogas licitas e ilícitas, a importância da prevenção de infecções sexualmente transmissíveis, prevenção da gravidez na adolescência, higiene e autocuidado.

Para finalizar, o acompanhamento do adolescente deve ser multidisciplinar, envolvendo pediatras gerais ou hebiatras, assistente social, enfermagem, nutricionistas, psicólogos e psiquiatras. Além disso, devemos registrar as informações obtidas durante a consulta na caderneta do adolescente desenvolvida pelo Ministério da Saúde.

4. CONCLUSÃO

Apesar de ser um tema bastante antigo, e até esquecido por muitos profissionais, a ética continua tendo um papel fundamental na boa construção do laço entre o médico e o paciente. Sem ela, muitos dos preceitos listados no juramento de Hipócrates, principalmente o princípio da não malevolência (REZENDE, 2010).

Dessa maneira, devido as constantes mudanças físicas e psíquicas ocorridas durante a puberdade, é de suma importância a realização de uma boa anamnese em pacientes no período infantojuvenil durante a consulta médica. Para isso, alguns aspectos precisam ser mantidos durante todo o atendimento, como a ética e o sigilo médico. Ademais, a quebra do sigilo médico é uma condição delicada que pode pôr em risco a relação de confiança médico-paciente e por isso só deve ser quebrada nas condições anteriormente citadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, A. Consulta do adolescente: Abordagem clínica, orientações éticas e legais como instrumentos ao pediatra. Adolescência & Saude, v. 15, n.1, supl. 1, p. 73-85, 2018.

BERMAN, H.S. Talking heads interviewing adolescents. HMO Practice, v.1, n.1, p.3-11, 1987.

COHEN, C. & SEGRE, M. Breve discurso sobre valores, moral, eticidade e ética. Revista de Bioética, v.2, n.1 p. 19-24, 1994.

HARRIS, B. Whatever happened to little albert? American Psychologist, v.34, n.2, p.151-160, 1979.

REDDY, D.; FLEMING, R.; SWAIN, C. effect of mandatory parental notification on adolescents girls' use of sexual health care services. JAMA, v.288, p.710-4, 2002.

REZENDE, J.M. À sombra do plátano: crônicas de história da medicina [online]. Editora Unifesp. O juramento de Hipócrates, v.1, n.1, p. 31-48, 2009.

OSELKA, G. & TROSTER, E.J. Aspectos éticos do atendimento médico do adolescente. Revista Associação Medica Brasileira, v.46, n.4, p.306-307, 2000.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 33

DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA

AUTORES

HALLEY FERRARO OLIVEIRA[2]
ANA CECÍLIA DE MENÊZES NÓBREGA[1]
JOÃO VINÍCIUS SANTOS LIMA[1]
LUMA CAROLYNE ARAÚJO COSTA[1]
MARIANA DO SACRAMENTO CHAGAS[1]
MARÍLIA ALVES MENEZES[1]
MATHEUS ALVES NUNES DE CARVALHO[1]
EDSON ELOI MARTINS JUNIOR [2]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico de medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.
[2]Departamento de Medicina, Universidade Tiradentes, Campus Farolândia, Aracaju, SE.
[3]Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) é caracterizada como uma deficiência de surfactante que acometem os recém-nascidos pré-termo, principalmente, os de baixo peso. Os sinais e sintomas se iniciam a partir do nascimento e se agravam progressivamente nas primeiras 48 horas, que se não tratados podem cursar com óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Dentre os principais fatores de risco, destacam-se: baixo peso ao nascer, diabetes materna, parto cesáreo e, em especial, a prematuridade (ABBASALIZADEH *et al*., 2020). A SDR em recém-nascidos prematuros, está frequentemente associada a imaturidade das células alveolares tipo II e a falta de surfactante alveolar, resultando na alteração da tensão superficial alveolar durante a expansão torácica, podendo ocasionar atelectasias, hipóxia grave e acidose (BERNARDI *et al*., 2016).

Os principais sinais e sintomas indicativos de desconforto respiratório são notórios ao fazer a inspeção do RN, e são agrupados de acordo com: padrão respiratório, trabalho respiratório e cor. Geralmente, nota-se taquipneia, batimento das asas nasais, gemido expiratório e cianose. Por mais que possua quadro clínico e diagnóstico bem definidos, os erros diagnósticos ainda são comuns, especialmente nos casos mais leves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Com o intuito de evitar e reduzir as consequências da SDR, o manejo terapêutico consiste na utilização de corticosteroides pré-natais, administração de surfactante exógeno, ventilação mecânica e diversos outros recursos, que devem ser considerados individualmente, a depender da condição do neonato.

Esse capítulo tem como objetivo elucidar as principais características da Síndrome do Desconforto Respiratório, bem como as principais atualizações no tratamento e prevenção através da maturação pulmonar com corticosteroides.

2. MÉTODO

Para execução do presente capítulo foi realizada pesquisa explicativa com a finalidade de encontrar as medidas mais eficientes, em saúde pública para tratamento e prevenção da Síndrome do Desconforto Respiratório em neonatos. Foram utilizados os bancos de dados Pubmed, Scielo. A fim de promover seleção das publicações utilizou-

se o intervalo de anos entre 2012-2020, nos idiomas inglês e Português, com as palavras-chave supracitadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) é um grande problema enfrentado pelos neonatos nos primeiros dias de vida e uma das principais causas de morte em bebês prematuros. Classicamente, a SDR é observada em Recém-Nascidos (RNs) prematuros, no entanto, de 6,4% a 7,8% dos casos de SDR são diagnosticados em bebês nascidos com ≥ 37 semanas de gestação **(**GALLACHER; HART & KOTECHA, 2016). De acordo com a *American Academy of Pediatrics*, cerca de 10% dos neonatos precisam de alguma assistência para começar a respirar ao nascer, com até 1% necessitando de reanimação extensa (SWEET *et al*., 2017).

É importante ressaltar que o desconforto respiratório é um dos motivos frequentemente associados a admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), cerca de 15% dos RNs a termo e 29% dos prematuros tardios admitidos na UTI desenvolvem morbidade respiratória significativa, essa incidência torna-se ainda maior nos nascidos antes da 34ª semana de gestação (REUTER; MOSER & BAACK, 2014).

Além disso, um relatório do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Rede de Pesquisa Neonatal de Desenvolvimento Humano, a incidência de SDR foi de 44% em bebês com peso de 501-1500 g, em que a grande maioria, em torno de 71% desse grupo estavam na classificação de extremo baixo peso (501-750 g) (ELKABANY *et al*., 2019). Várias podem ser as causas desse desconforto, dentre as principais pode-se citar: prematuridade, parto cesáreo, corioamnionite materna, oligoidrâmnio e diabetes gestacional.

Em prematuros, especialmente, a SDR associa-se a deficiência de surfactante, uma mistura de lecitina e proteínas que começa a ser produzido a partir da 24ª semana de gestação, pelos pneumócitos tipo II, aumentando de acordo com a idade gestacional, por isso a prematuridade torna-se um fator de risco. Como o surfactante reduz a tensão superficial dos alvéolos, permite a abertura eficaz dessas estruturas após os primeiros movimentos respiratórios. Então, quando há deficiência do surfactante, ocorre um colapso alveolar após a inspiração, resultando na redução das trocas gasosas, atelectasia

e hipóxia grave. Devido a alterações histopatológicos, a SDR também é chamada de Doença da Membrana Hialina (DMH) (BERNARDI *et al*., 2016).

As manifestações clínicas costumam aparecer logo após o nascimento e evoluem progressivamente nas 72 horas subsequentes, se apresentam na forma de taquipneia, podendo ser acompanhada do aumento do trabalho respiratório: batimento de asas nasais, gemidos expiratórios, tiragem intercostal e uso da musculatura acessória. Ainda pode haver alteração na cor do neonato, que pode se apresentar cianótico. Todas essas alterações podem ser identificadas a partir do exame físico bem feito, muitas vezes ainda na sala de parto. Também é necessário saber o APGAR, que é sugestivo de SDR quando a pontuação é menor que 7 em 10 minutos, com pontuação de respiração menor que 2 (SWEET *et al*., 2017). É importante quantificar o grau do desconforto respiratório e estimar sua gravidade. Esta avaliação pode ser feita através do boletim de Silverman-Andersen (Figura 1).

Figura 1. Boletim de Silverman-Andersen para avaliação do desconforto respiratório.

Fonte: Melo & Ramos (2017).

Nesse método, são distribuídas notas de zero a 2 para cada parâmetro, em que são avaliados a retração costal, retração xifoide, batimento de asa nasal e gemido

expiratório. Então, se a somatória for ≤ 5 indica desconforto respiratório leve, e quanto mais próximo de 10, maior será o desconforto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Nos prematuros de muito baixo peso, os sinais clínicos do desconforto, podem ser pouco evidentes, sendo frequente o aparecimento precoce de cianose e crises de apneias.

Além do exame físico, outro método bastante utilizado no diagnóstico de SDR é o Raio X, que revela um padrão de vidro fosco (infiltrado retículo-granular difuso) que se distribuí uniformemente nos campos pulmonares. Outras alterações que podem aparecer são os broncogramas aéreos.

No entanto, mesmo se não forem visíveis alterações indicativas de SDR no exame radiológico, não deve se excluir definitivamente o diagnóstico, pois pode ser que o neonato apresente a forma branda da doença. De uma forma geral, deve-se considerar o diagnóstico de SDR, quando houver: prematuridade, diabetes materna, aumento do trabalho respiratório, redução da Capacidade Residual Funcional (CRF) e radiografia de tórax mostrando parênquima pulmonar com aspecto reticulo-granular difuso entre as primeiras 6 e 24 horas de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Outro exame utilizado, que não deve ser feito isoladamente, mas como complementar, é a gasometria arterial, que mostra hipoxemia relevante em ar ambiente. Com a evolução do quadro, pode apresentar retenção de CO_2, que inicialmente pode se apresentar normal, devido a taquipneia compensatória. A acidose respiratória pode evoluir para acidose mista (MELO & RAMOS, 2017).

Vale ressaltar a importância de fazer diagnóstico diferencial, especialmente com a pneumonia por streptococo do grupo B e taquipneia transitória.

O tratamento da SDR tem como principal objetivo garantir uma troca gasosa adequada, e tem início quando há risco de prematuridade, ainda no pré-natal com o uso de corticosteroide pela gestante. Este medicamento estimula a produção de surfactante pelos pneumócitos do tipo II e promove a maturação do sistema oxidante ajudando no amadurecimento pulmonar (GALLACHER; HART & KOTECHA, 2016). Enquanto que a insulina tem ação antagônica, por isso que a diabetes materna é um fator de risco, por induzir o hiperinsulinismo no feto.

O uso de corticosteroide pré-natal é recomendado para todas gestantes entre a 24ª e 34ª semanas, que tenham risco de parto prematuro. Isso ocorre devido a sua capacidade de promover a maturação pulmonar, a qual só estaria adequada em torno da

37ª semana. A escolha da 24 semana para inicio do tratamento dar-se-á pelo fato de que antes disso, o pulmão do concepto não responderá ao tratamento, tornando tal mecanismo ineficaz.

Constitui primeira linha a administração em 2 doses de 12 mg de betametasona via intramuscular, com intervalo de 24 horas. Como segunda opção, tem-se a administração de dexametasona 6 mg, de 12/12 horas, com um total de quatro doses. A dexametasona também é ministrada intramuscular, e possui o mesmo nível de evidência e recomendação que a betametazona (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Ambos os corticoides são do grupo de longa vida. Seus benefícios advém do fato dessa classe atravessar mais facilmente a barreira placentária, possuir leve atividade imunossupressora, ser isentos de atividade mineralocorticoides e não permanecerem na circulação fetal por muito tempo. Atuam aumentando a produção de surfactante e acelerando o mecanismo de absorção de líquidos pulmonares.

A tabela 1 mostra alteração quantitativa da mortalidade entre amostras com uso de apenas uma dose de corticoide, constituindo tratamento incompleto, e com uso das 2 doses conforme recomendação do ministério da saúde, comprovando a eficácia e importância do uso de corticoide.

Tabela 1. Incidência de morbidades e óbito em RNPT MBP de acordo com a administração de duas doses de corticoide antenatal (CA completo) versus uma dose de corticoide antenatal (CA incompleto).

Idade gestacional **Doença da membrana hialina**	**CA completo**	**CA incompleto**
< ou igual 30	100 (73%)	36(92,3%)
31-33	42(48,8%)	18(60%)
> ou igual 34	2 (10,5%)	1 (100%)
Total	144(59,5%)	55(78,6%)

Fonte: Residência Pediátrica - Ahead of Print (2019).

Outra terapia que pode ser aplicada é a administração de surfactante exógeno no neonato prematuro, logo após o nascimento. A dose inicial varia de 100 a 200 mg/kg e uma dose adicional (100 mg/kg) deve ser feita se, 6 horas após, estiver em Ventilação Mecânica (VM) e com FiO_2 acima de 0,3. Recomenda-se que tal pratica seja feita nas 2 primeiras horas após o nascimento (MELO & RAMOS, 2017). Em pacientes com muito

baixo peso, recomenda-se a administração ainda na 1ª hora de vida, independentemente dos achados radiológicos e do quadro respiratório. Mas somente após a estabilização hemodinâmica, caso tenha necessitado de reanimação na sala de parto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

É importante ainda salientar que o tratamento tem início ainda na sala de parto, que deve conter uma equipe de profissionais experientes em reanimação neonatal. Também é necessário que a temperatura da sala esteja em aproximadamente 26ºC, para manter a neutralidade térmica do RN.

Saber a gravidade do desconforto respiratório é essencial para traçar o manejo terapêutico, considerando sempre os achados clínicos, os exames radiológicos e se houve terapia profilática pré-natal. Os RNs com quadros leves, geralmente respondem bem ao uso do CPAP nasal, já os que se encontram em estado mais crítico, na maioria das vezes, requerem intubação endotraqueal e administração de surfactante exógeno (REUTER; MOSER & BAACK, 2014). Alternativamente ao CPAP nasal, a oxigenoterapia nasal de "alto fluxo" está sendo bastante utilizada (GALLACHER; HART & KOTECHA, 2016).

No caso do CPAP nasal, visa-se manter uma PaO_2 entre 50 e 70 mmHg, se necessário, deve aumentar de forma gradual a FiO_2. Alguns parâmetros devem ser observados, como: saturação de oxigênio ($SatO_2$), oscilação da pressão das vias aéreas a cada movimento respiratório e se há melhora do desconforto. São indicativos de falha do CPAP nasal:

- $SatO_2 < 86\%$ ou $PaO_2 < 50$ mmHg em $FiO_2 > 0{,}60$ e pressão de 8 cm H_2O;
- $PaCO_2 > 65$mmHg;
- Dois ou mais episódios de apneia por hora, com necessidade de ventilação com pressão positiva para revertê-los;
- Acidose (pH < 7,20).

Nos casos de desconforto respiratório grave, mesmo após o uso do CPAP nasal, a ventilação mecânica torna-se uma opção. Para a grande maioria dos RNs com SDR a técnica mais utilizada ainda é a Ventilação Mandatória Intermitente (VMI) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Outras terapias podem ser usadas, a depender da condição do neonato. O uso de óxido nítrico inalatório, por exemplo, é indicado em RNs com idade gestacional maior que 34 semanas e que evoluem com hipoxemia grave, que é uma das principais

complicações da SDR. Cursa de uma forma geral com hipertensão pulmonar, dificultando ainda mais as trocas gasosas.

O NO inalatório, atua aliviando a vasoconstrição pulmonar e estabilizando a dinâmica respiratória, pois promove a vasodilatação e reduz os shunts extra e intrapulmonares. Dessa forma, redireciona o fluxo sanguíneo para as regiões que estão mais ventiladas e assim, adequam a relação ventilação-perfusão. Além disso, sabe-se que o NO possui propriedade anti-inflamatórias e estimulam a aveolização (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Outros vasodilatadores podem ser utilizados, como sulfato de magnésio, adenosina e Prostaglandina E1, porém são inespecíficos e possuem uma vasta lista de efeitos colaterais.

Então, para escolher o tratamento adequado deve-se considerar diversos fatores, incluindo os riscos pré-natais, idade gestacional, suporte na sala de parto, quadros respiratório e radiológico, sempre observando a evolução do neonato após a 1ª escolha, caso necessite de outras alternativa.

4. CONCLUSÃO

A partir do presente capítulo, é possível enfatizar a importância de um pré-natal adequado como medida profilática para a doença da membrana hialina. É ressaltada a importância do uso de corticoide como maturador dos pulmões do concepto em risco de parto prematuro irremediável entre a 24ª e 34ª semanas, seguindo a preferência pelos medicamentos de longa vida, tais como betametazona e dexametasona.

Diante da correta execução do protocolo de uso de corticoides, é possível reduzir a taxa de morbidade e mortalidade de modo a acarretar impactos diretos no indicador social do país, nos custos de assistência neonatal e na qualidade de vida das crianças e familiares ou rede de apoio.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASALIZADEH, F. *et al*. Prenatal Administration of Betamethasone and Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Multifetal Pregnancies: A Randomized Controlled Trial. Current Clinical Pharmacology, v. 15, n. 2, p. 164–169, agosto 2020.

BERNARDI, F.D.C. *et al*. Pulmões. *In*: BOGLIOLO: Patologia. Guanabara Koogan, v.9, n. 14, p. 543-628, 2016.

ELKABANY, Z.A. *et al*. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity. Pediatric Research, v. 87, n. 1, p. 74-80, 2020.

GALLACHER, D.J.; HART, K.; KOTECHA, S. Common respiratory conditions of the newborn. Breathe, v. 12, n. 1, p. 30-42, 2016.

MELO, A.C.A. & RAMOS, J.R.M. Distúrbios respiratórios do recém-nascido. *In*: Sociedade Brasileira De Pediatria. Tratado de Pediatria. Manole, v. 2, n. 10, p. 1276-1285, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos. *in*: atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos, v..2, 2012.

REUTER, S.; MOSER, C.; BAACK, M. Respiratory Distress in the Newborn. Pediatrics in Review, v. 35, n. 10, p. 417-429, 2014

SWEET, L.R. *et al*. Desconforto respiratório no recém-nascido: definição de caso e diretrizes para coleta de dados, análise e apresentação de dados de segurança da imunização materna. Vaccine, v. 35, n. 48, p. 6506–6517, 2017.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 34

SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ASSOCIADA A INFECÇÃO PELO SARS-COV 2

AUTORES

LAURA COELHO PIRES ROCHA[1]
LÍCIA BRANT MOREIRA FERREIRA[1]
VICTÓRIA MOREIRA HANNAS GUIMARÃES [1]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, MG.

1. INTRODUÇÃO

Desde de que um grupo de casos de pneumonia decorrentes de causas desconhecidas foi relatado pela primeira vez em Wuhan (província de Hubei, China) em dezembro de 2019, o COVID-19, causado pelo vírus SARS-CoV-2, se espalhou pelo mundo a uma taxa alarmante, levando a milhares de mortes. Estudos sugerem que, em contraste com os adultos, a maioria das crianças e adolescentes com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) são altamente resistentes e apresentaram sintomas leves. No entanto, no início de maio de 2020, investigadores do *South Thames Retrieval Service* em Londres, Reino Unido, publicaram um relatório descrevendo oito pacientes pediátricos gravemente enfermos apresentando choque hiperinflamatório com envolvimento de múltiplos órgãos, o que foi associado a uma nova doença que está temporariamente associada a infecção pelo SARS-CoV-2 (AHMED *et al*., 2020). Esse quadro representa um novo fenômeno que acomete crianças, previamente hígidas, que tiveram contato com o vírus SARS-CoV-2. As características clínicas desses casos são semelhantes de outras síndromes inflamatórias bem descritas em crianças, como a doença de Kawasaki. Desde então, vários outros países também relataram pacientes com características semelhantes, e esse fenômeno foi posteriormente cunhado como síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), pelo *Centers of disease control e prevention* (CDC) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada com SARS-CoV-2 (PIMS-TS), pelo *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) (JIANG *et al.*, 2020*;* AHMED *et al*., 2020; FELDSTEIN, *et al*., 2020).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi revisar as características clínicas e laboratoriais, os protocolos de tratamento atuais e os desfechos da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes associada ao COVID-19. Além disso, pretendeu-se discutir os possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos processos inflamatórios induzidos pela infecção por SARS-CoV-2. Ademais, teve também, como finalidade comparar variáveis clínicas e epidemiológicas entre crianças com MIS-C e aquelas com doença de Kawasaki, distinguindo as duas condições.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como uma revisão literária. Para sua realização foram selecionados artigos publicados no ano de 2020, indexados nas bases de dados Scielo, MEDLINE, PubMed e *Science Direct* no idioma inglês. Foram utilizados os seguintes descritores: *"Multisystem inflammatory syndrome in children*", "*Pediatric inflammatory multisystem syndrome*" e "*MIS-C*".

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A fisiopatologia da MIS-C ainda não é muito bem elucidada. Foi sugerido que uma desregulação imunológica provoca uma resposta imune anormal ao vírus. Tendo em vista o tempo entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o início do quadro de MIS-C, cerca de 4 semanas, é pensado que essa síndrome inflamatória não é mediada por vírus diretamente no momento de infecção, mas coincide com o desenvolvimento de respostas imunes adquiridas ao SARS-CoV-2 (SON & FRIEDMAN, 2020; JIANG *et al.*, 2020).

Algumas pesquisas realizadas em adultos sugerem que as diferenças na resposta de anticorpos, principalmente na interação com o FCγ, podem contribuir para a resposta hiperinflamatória observada em adultos com COVID-19. Considerando as semelhanças entre a resposta hiperinflamatória do adulto e MIS-C, os anticorpos podem desempenhar um papel parecido em ambas as condições (JIANG *et al.*, 2020).

Também foi suposto que a diferença entre as idades dos pacientes poderia estar relacionada ao desenvolvimento da MIS-C, assim como alterações no receptor de angiotensina II, receptor que o vírus utiliza para entrar na célula (FELDSTEIN *et al.*, 2020).

Uma pesquisa levantou a hipótese de que por indivíduos mais jovens aumentarem o número de células T naive em diferentes locais para responder a novos patógenos, é possível que uma resposta robusta de células T elimine eficazmente a infecção no pulmão, evitando doenças respiratórias graves em crianças, mas a infecção

persistente em outros locais pode se acumular com o tempo em algumas crianças, resultando em MIS-C (AHMED *et al.*, 2020).

Um grupo de pesquisadores relatou que pacientes com MIS-C tinham anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, que estão associados à ativação de interleucina-18 (IL-18) e IL-16, quimiotaxia mieloide e ativação de linfócitos, monócitos e células natural *killer*. A regulação positiva da molécula de adesão intercelular 1 e do receptor 1 de Fc-γ em neutrófilos e macrófagos sugere apresentação de antígeno aumentada e respostas mediadas por Fc. Esse mesmo grupo também relata a presença de autoanticorpos contra células endoteliais, gastrointestinais e imunológicas em pacientes com MIS-C (JIANG *et al.*, 2020).

Duas teorias supõem a forma que ocorre o aumento de autoanticorpos mediados pela infecção de SARS-CoV-2: (1) aumento dependente de anticorpos da entrada viral e amplificação da replicação viral, conforme observado na dengue; (2) desencadeando uma resposta inflamatória do hospedeiro por meio da formação de complexos imunes ou ativação direta de anticorpos anti-tecidos ou ativação celular. Outra possibilidade seria o conjunto de ambas as teorias. Como o SARS-CoV-2 geralmente não é detectado em pacientes com MIS-C, o aumento da inflamação dependente de anticorpos parece ser mais provável de ocorrer por meio de uma resposta imune adquirida, em vez de por um aumento da replicação viral (JIANG *et al.*, 2020).

Ademais foi demonstrado que os anticorpos anti-pico contra SARS-CoV acentuam a inflamação em primatas e macrófagos humanos, portanto, esses anticorpos também podem ser capazes de desencadear a inflamação (JIANG *et al.*, 2020).

Outro grupo de pesquisadores relata que os imunocomplexos gerados pela ligação de anticorpos anti-*spike* do paciente com a proteína *spike* causam ativação de macrófagos, o que dá suporte ao mecanismo proposto para SARS-CoV-2 (JIANG *et al.*, 2020).

Os distúrbios inflamatórios desencadeados pela SARS-CoV-2 têm características semelhantes à doença de Kawasaki e podem resultar em aneurismas coronários. Esta descoberta sugere que o vírus pode estar agindo como o gatilho imunológico e causando uma lesão imunomediada no coração e nas artérias coronárias semelhante à observada na doença de Kawasaki (JIANG *et al.*, 2020).

Outras causas possíveis para as lesões em coração e artérias incluem o quadro inflamatório sistêmico da MIS-C, miocardite viral, hipóxia, cardiomiopatia por estresse

e isquemia coronariana. Diferentes mecanismos podem ser responsáveis pelas diferentes apresentações clínicas dos pacientes (SON & FRIEDMAN, 2020).

Em suma, os possíveis mecanismos para uma resposta imune adquirida após a infecção por SARS-CoV-2 incluem: (1) reconhecimento de anticorpos ou células T de autoantígenos (mimetismo viral do hospedeiro) resultando em autoanticorpos; (2) reconhecimento de anticorpos ou células T de antígenos virais expressos em células infectadas; (3) formação de complexos imunes que ativam a inflamação; e (4) sequências de superantígenos virais que ativam as células imunes do hospedeiro (JIANG *et al.*, 2020).

Sintomas

Como a doença é muito nova, os sintomas ainda estão sendo documentados e podem variar de acordo com os pacientes. O principal fator a se observar é uma febre persistente (durando mais de 24 horas e geralmente presente por vários dias), parecer cansado e doente, ou perda de apetite ou não beber líquidos suficientes (BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL, 2020).

As características específicas do MIS-C podem incluir:

Sintomas semelhantes aos de Kawasaki: erupção cutânea, olhos vermelhos, mãos e pés inchados, lábios rachados, língua inchada que parece um morango e um linfonodo aumentado no pescoço (BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL, 2020).

Sintomas tóxicos de choque: sintomas graves de gripe com febre alta, bem como erupção cutânea tipo queimadura de sol, pressão arterial baixa e frequência cardíaca muito alta (BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL, 2020).

Sintomas gastrointestinais: diarreia, vômito, dor abdominal ou abdome inchado. A dor abdominal no MIS-C pode ser tão intensa que, em vários casos, os pacientes eram considerados apendicite (AHMED *et al.*, 2020; SON & FRIEDMAN, 2020).

Os sintomas respiratórios que foram relatados com COVID-19, como tosse persistente e falta de ar, podem ou não estar presentes (BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL, 2020). Quando presentes a taquipneia e dificuldade para respirar são mais frequentemente decorrentes de choque grave. A tosse é incomum. Embora algumas crianças necessitam de oxigênio suplementar ou ventilação com pressão positiva para estabilização cardiovascular, o envolvimento pulmonar grave (por exemplo, síndrome

do desconforto respiratório agudo) não é uma característica proeminente (SON & FRIEDMAN, 2020). Os sintomas neurocognitivos são comuns e podem incluir cefaleia, letargia, confusão ou irritabilidade. Uma minoria de pacientes apresenta manifestações neurológicas mais graves, incluindo encefalopatia, convulsões, coma, meningoencefalite, fraqueza muscular e tronco cerebral e / ou sinais cerebelares (SON & FRIEDMAN, 2020).

Tabela 1. Relação da porcentagem de apresentação de sintomas.

Sintomas	Porcentagem de paciente
Febres persistentes (duração média de quatro a seis dias)	100
Sintomas gastrointestinais (dor abdominal, vômito, diarreia)	60-100
Erupção cutânea	45-76
Conjuntivite	30-81
Envolvimento da membrana mucosa	27-76
Sintomas neurocognitivos (dor de cabeça, letargia, confusão	29-58
Sintomas respiratórios	21-65
Dor de garganta	10-16
Mialgia	8-17
Mãos / pés inchados	9-16
Linfadenopatia	6-16

Fonte: Son & Friedman (2020).

Pode-se observar pela Tabela 1 que febre, dor abdominal / diarreia e vômitos foram os sintomas mais comuns relatados. Assim como na Doença de Kawasaki conjuntivite e erupção cutânea, foram frequentemente observados (AHMED *et al.*, 2020; SON & FRIEDMAN, 2020; ROWLEY *et al.*, 2020; TORRES *et al.*, 2020).

Em relação a achados clínicos 32 a 76% dos pacientes evoluíram com choque, 22 a 64% tinham critérios para o diagnóstico de doença de Kawasaki, 51 a 90% tiveram disfunção miocárdica, 12% arritmia, 28 a 52% insuficiência respiratória com necessidade de ventilação, 8 a 52% evoluíram com lesão renal aguda, 24 a 57% com serosite, 5 a 21 % tiveram hepatite ou hepatomegalia, 6 a 7% encefalopatia convulsões, coma e meningoencefalite (SON & FRIEDMAN, 2020).

Diagnóstico

Para definir um caso de MIS-C o paciente deve ter idade menor que 21 anos apresentando febre maior que 38 graus por mais de 24 horas , evidências laboratoriais

de inflamação (Tabela 2), contagens de células sanguíneas anormais (Tabela 3) e marcadores cardíacos (tabela 4) , além de evidências de doença clinicamente grave que requer hospitalização, com envolvimento de órgãos multissistêmicos (> 2) (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico) sem alternativa diagnóstica plausível e ainda teste positivo recente para infecção por SARS-CoV-2 por RT-PCR, sorologia ou teste com antígeno ou exposição ao COVID -19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas (CDC, 2020).

É importante ressaltar que a falta de detecção de RNA viral do SARS-CoV-2 no momento do aparecimento dos sinais e sintomas não é um impedimento para o diagnóstico, visto que essa síndrome pode ocorrer após a eliminação viral das vias aéreas superiores e os resultados negativos não são incomuns (MATSUDA *et al.*, 2020).

Os marcadores inflamatórios mais frequentes presentes em cerca de 90% dos pacientes foram a taxa de sedimentação de eritrócitos elevada ou nível de proteína C reativa, linfocitopenia, neutrofilia, nível elevado de ferritina, hipoalbuminemia, nível elevado de alanina aminotransferase, anemia, trombocitopenia e um nível elevado de dímero-d, e nível elevado de fibrinogênio (TORRES *et al.*, 2020).

Tais marcadores parecem se relacionar com o prognóstico e gravidade da síndrome. Por exemplo, em uma série, crianças que desenvolveram choque apresentaram valores de PCR mais altos, neutrofilia, linfopenia e hipoalbuminemia sérica em comparação com crianças sem choque. Além disso, as crianças com choque mais comumente apresentavam marcadores cardíacos elevados (SON & FRIEDMAN, 2020; FELDSTEIN *et al.*, 2020).

Mesmo havendo essa correlação com a gravidade do quadro, ainda não se sabe como os marcadores cardíacos se relacionam ou podem prognosticar anormalidades cardíacas específicas como por exemplo, disfunção miocárdica e dilatação coronária. Estudos futuros podem fornecer mais clareza se os níveis elevados de troponina são um reflexo da inflamação sistêmica, alterações miocárdicas diretas, estresse vascular ou uma combinação dessas lesões, porém o que se sabe atualmente é apenas a relação causal, na qual 80% dos pacientes com altas concentrações de troponina e peptídeo natriurético cerebral apresentam lesão cardíaca incomum, enquanto outros desenvolvem anormalidades específicas (AHMED *et al.*, 2020; JIANG *et al.*, 2020).

Tabela 2. Marcadores inflamatórios elevados em pacientes com MIS-C.

Marcadores inflamatórios elevados
Proteína C reativa
Taxa de sedimentação de eritrócitos
D-dímero
Fibrinogênio
Ferritina
Interleucina 6 - IL-6
Procalcitonina

Fonte: Matsuda *et al.* (2020); Torres *et al. (*2020); Son & Friedman (2020).

Tabela 3. Contagem anormal de células sanguíneas em pacientes com MIS-C.

Contagem anormal de células sanguíneas
Neutrofilia
Anemia leve
Trombocitopenia
Linfopenia hepática

Fonte: Torres *et al. (*2020); Son & Friedman (2020).

Tabela 4. Marcadores cardíacos alterados em pacientes com MISC.

Marcadores cardíacos alterados
Troponina elevada
NP ou N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) elevada
Hipoalbuminemia
Enzimas ligeiramente elevadas
Lactato desidrogenase elevada
Hipertrigliceridemia

Fonte: Son & Friedman (2020).

Tratamento

Compreender a patogênese do MIS-C é necessário para informar o manejo clínico e os esforços de prevenção, e por isso, alguns protocolos de tratamento foram criados com base em sintomas específicos, tratamento prévio de condições semelhantes, como doença de Kawasaki e em diretrizes de tratamento COVID-19 para pacientes adultos (JIANG *et al.*, 2020).

Desse modo, se houver suspeita ou diagnóstico de MIS-C, uma abordagem de equipe multidisciplinar deve ser realizada, incluindo uma unidade de doenças infecciosas pediátricas e equipes de cardiologia, imunologia, reumatologia e unidade de terapia intensiva para considerar a terapia antiviral em casos de PCR positivo para SARS-CoV-2 ou imunoterapia, ou ambos. Os agentes antivirais podem ser benéficos na primeira situação, enquanto os agentes imunomoduladores são geralmente preferidos para a desregulação imunológica (FELDSTEIN *et al.*, 2020).

Os cuidados gerais de suporte são cruciais, especialmente a atenção aos sinais vitais, hidratação, eletrólitos e estado metabólico. Poucas crianças apresentam comprometimento respiratório ou hipóxia, mas devem ser monitoradas de perto quanto ao comprometimento potencial e se necessário fornecer suporte de oxigênio e até mesmo ventilação mecânica (JIANG *et al.*, 2020; TORRES *et al.*, 2020).

Os tratamentos farmacológicos atualmente incluem anticoagulação, imunoglobulina intravenosa (IV) que bloqueiam IL-1 ou IL-6 como tocilizumabe em casos de uma possível síndrome de tempestade de citocinas, medicamentos corticosteroides sistêmicos, dentre os mais utilizados metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona. E, em alguns casos é necessário utilizar suporte inotrópico na UTI devido a um quadro de choque cardiogênico (AHMED *et al.*, 2020; TORRES *et al.*, 2020).

A duração mediana da hospitalização dos pacientes é de 12 dias para pacientes de UTI e 6 dias para crianças tratadas na enfermaria do hospital (TORRES *et al.*, 2020).

Complicações

O predomínio de manifestações cardíacas em crianças com síndrome inflamatória multissistêmica é marcante. Muitos dos pacientes apresentam um

ecocardiograma inicial normal, e passados alguns dias evoluem com uma fração de ejeção deprimida ou dilatação e/ou aneurisma das artérias coronárias (AHMED *et al.*, 2020).

Por isso, crianças com MIS-C precisam ser acompanhadas ao longo do tempo, com ecocardiogramas repetidos para monitorar seu coração e artérias coronárias. A anormalidade cardíaca mais comum, no ecocardiograma é descrita como uma disfunção miocárdica com fração de ejeção ventricular esquerda. Entre outras alterações estão disfunção diastólica ou anormalidades regionais de movimento da parede e/ou anormalidades da artéria coronária, por exemplo, dilatação, refringência ou aumento do escore z (TORRES *et al.*, 2020).

Já na ressonância magnética cardíaca foram achados um edema miocárdico difuso nas sequências de recuperação de inversão tau curta ponderada em T2 e mapeamento T1 nativo, sem evidência de realce tardio de gadolínio sugestivo de fibrose de substituição ou focal necrose (ROWLEY *et al.*, 2020).

O mecanismo patológico envolvido na dilatação da artéria coronária ainda não é muito esclarecido, mas um provável contribuinte é a disfunção endotelial, sem alterações morfológicas, associada à infecção por SARS-CoV-2, que é sustentada pela tempestade de citocinas (ROWLEY *et al.*, 2020).

A taxa de mortalidade da síndrome causada por essas complicações é baixa, cerca de 7%, porém ela é muito maior se comparado com a taxa de mortalidade do COVID-19 em pacientes pediátricos (AHMED *et al.*, 2020).

MIS-C e Doença de Kawasaki

Um dos desafios iniciais que os médicos enfrentaram foi diferenciar pacientes com MIS-C e Doença de Kawasaki (DK), uma vez que as condições compartilham vários sintomas comuns, como erupção cutânea, linfadenopatia, língua em morango e uma elevação de biomarcadores inflamatórios. A confusão diagnóstica inicialmente levou alguns médicos a concluir que as duas condições eram as mesmas.

A Doença de Kawasaki é uma vasculite que geralmente se apresenta com febre alta e inflamação mucocutânea aguda. Embora seja uma condição tipicamente autolimitada, algumas crianças podem ter complicações graves, incluindo aneurismas da artéria coronária, disfunção miocárdica e eventos trombóticos. A DK pode ser

estratificada em clássica ou incompleta, dependendo do número de achados clínicos característicos da doença. Febre por 5 dias com 4 das seguintes 5 características principais distingue a KD clássica: (i) injeção conjuntival, (ii) erupção cutânea, (iii) eritema e edema das mãos e pés, (iv) linfadenopatia cervical e (v) oral alterações da mucosa. O diagnóstico de DK incompleto inclui febre com 2-3 das principais características (AHMED *et al*., 2020).

Enquanto o MIS-C tem características de sobreposição com a DK, existem, também, várias características importantes que as diferenciam. A doença de Kawasaki foi implicada em crianças menores de 5 anos de idade, sendo que a maior taxa de ataque e as sequelas mais graves da doença de Kawasaki ocorrem em bebês (10-12 meses), enquanto a idade média no MIS-C é de 9 anos. Além disso, embora a DK possa afetar crianças de todas as origens étnicas, há uma clara predileção por populações asiáticas e jovens do sexo masculino. Em contraste, não há preferência de gênero óbvia no MIS-C, mas os indivíduos com descendência afro ou hispânica podem têm um risco maior (AHMED *et al*., 2020; ROWLEY *et al.,* 2020*;* SON & FRIEDMAN, 2020).

Embora a doença de Kawasaki e o MIS-C possam ter envolvimento cardiovascular, a natureza desse envolvimento parece diferir entre as duas síndromes. Dados recentes indicam que a dilatação da artéria coronária em pacientes com MIS-C é leve e transitória, semelhante à observada em algumas outras doenças febris da infância. A natureza transitória dos achados da artéria coronária no MIS-C está em contraste marcante com a dilatação mais grave e a formação de aneurisma da artéria coronária observada na doença de Kawasaki, que pode levar a infarto do miocárdio, ruptura do aneurisma e morte súbita (ROWLEY *et al.,* 2020*)*. Disfunção miocárdica e choque ocorrem mais comumente em MIS-C em comparação com KD clássico. Dessa maneira, 5% das crianças com doença de Kawasaki apresentaram colapso cardiovascular, enquanto, por outro lado 60,2% das crianças com MIS-C apresentaram choque (AHMED *et al*., 2020). Ademais, outra importante diferença é que os sintomas gastrointestinais, particularmente dor abdominal, são muito comuns na MIS-C, enquanto esses sintomas são menos proeminentes na KD clássica (SON & FRIEDMAN, 2020).

Linfopenia acentuada é um achado laboratorial comum na MIS-C, mas não é uma característica da doença de Kawasaki. Os marcadores inflamatórios (especialmente CRP, ferritina e dímero D) tendem a ser mais elevados no MIS-C em comparação com a

DK clássica. As contagens absolutas de linfócitos e plaquetas tendem a ser menores no MIS-C em comparação com o DK (SON & FRIEDMAN, 2020).

Em última análise, a designação de MIS-C versus DK é baseada no teste SARS-CoV-2 e histórico de exposição. Pacientes com teste SARS-CoV-2 positivo (ou com exposição a um indivíduo com COVID-19) que também preenchem os critérios para DK completa ou incompleta são considerados portadores de MIS-C (SON & FRIEDMAN, 2020).

A etiologia da doença de Kawasaki permanece desconhecida. Alguns sugeriram que os casos de MIS-C e DK deveriam ser incluídos juntos nos estudos de patogênese dos dois distúrbios. As características de sobreposição entre essas síndromes sugerem que elas podem compartilhar fisiopatologia semelhante e provavelmente explica por que esses pacientes respondem a terapias semelhantes. Conforme descrito nesta revisão, a maioria das crianças se recuperou com IVIG e glicocorticoides, considerada terapia padrão para DK. Portanto, compreender a etiologia da DK pode nos fornecer novas informações sobre a patogênese do MIS-C, bem como o inverso (FELDSTEIN *et al*., 2020; EBINA-SHIBUYA *et al*., 2020).

4. CONCLUSÃO

MIS-C é uma infecção sistêmica caracterizada por inflamação extrema, febre, sintomas abdominais, conjuntivite e erupção cutânea. As crianças normalmente apresentam sinais e sintomas três a quatro semanas após a infecção por COVID-19. Muito permanece desconhecido em relação à epidemiologia, patogênese, espectro clínico e impactos a longo prazo desta doença emergente. Dessa forma, há necessidade de padronizar a descrição de apresentações clínicas, gravidade, desfechos e epidemiologia. Pesquisas futuras devem se concentrar na identificação de variáveis que podem prognosticar quais pacientes pediátricos com COVID-19 desenvolverão MIS-C e quais marcadores, se houver, se correlacionam com resultados sistêmicos. Encorajamos a distinção cuidadosa de casos de MIS-C daqueles no diagnóstico diferencial, incluindo a doença de Kawasaki. Em um nível clínico, dada a mortalidade crítica na Doença de kawasaki devido à dilatação da artéria coronária e formação de aneurisma, os pacientes com MIS-C devem ser acompanhados de perto quanto a esses sintomas. Consequentemente, as crianças submetidas à avaliação para MIS-C devem ter um

ecocardiograma, eletrocardiograma e exames de imagem de base para acompanhar a função cardíaca e as alterações nas artérias. O acompanhamento rigoroso será importante, pois as implicações de longo prazo do envolvimento cardíaco de MIS-C são atualmente desconhecidas. As investigações laboratoriais sobre os mecanismos fisiopatológicos e imunológicos da doença são imprescindíveis para fornecer informações sobre os alvos potenciais do tratamento. O manejo clínico e os protocolos de tratamento em potencial devem ser testados em ensaios clínicos randomizados ou desenhos de coorte para comparar os desfechos clínicos e as alterações nos marcadores inflamatórios. Por fim, as famílias devem procurar atendimento médico imediato, pois a maioria das crianças precisará de tratamento em uma unidade de terapia intensiva.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, M. *et al*. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. Eclinicalmedicine, v. 26, n. 1, p. 100527, 2020.

BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL (Boston). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), 2020

CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. 2020.

CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Centers for Disease Control and Prevention. 2020.

EBINA-SHIBUYA, R. *et al*. Multisystem inflammatory syndrome in children (mis-c) with covid-19: insights from simultaneous familial kawasaki disease cases. International Journal of Infectious Diseases, v. 97, n.1, p. 371, 2020.

FELDSTEIN, L. R. *et al*. Multisystem inflammatory syndrome in u.s. children and adolescents. The New England Journal of Medicine, v.383, n.1, p. 334. 2020.

JIANG, L. *et al*. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. The Lancet, v. 20, n. 1, p. 276, 2020.

ROWLEY, A.H. *et al*. Immune pathogenesis of COVID-19–related multisystem inflammatory syndrome in children. The Journal Of Clinical Investigation, v.1, n.1, p. 5618. 2020.

SCHWARTZ, M. MIS-C: post-infectious syndrome or persistent infection? The Lancet Infectious Diseases, p. S1473309920307866, 2020.

SON, M.B.F. & FRIEDMAN, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. Uptodate. 2020.

TORRES, J.P. *et al* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in santiago de chile during the sars-cov-2 pandemic. International Journal Of Infectious Diseases, v. 100, n. 1, p. 75, 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 35

PRIMEIRO ATENDIMENTO ÀS EMERGÊNCIAS PEDIÁTRICAS

AUTORES

ELISA BENETTI DE PAIVA MACIEL[1]
BRUNA LATIF RODRIGUES CARVALHO[1]
THALITA MARTINS LAGE[1]
VALÉRIA LOPES CUPERTINO[1]
NATÁLIA QUINTÃO BARROS[1]
ANA FLÁVIA ANDRADE EMERY SANTOS[1]
ISABELLA ALVARENGA ABREU[1]
ANA BEATRIZ GOMES SILVA[1]
CATARINA AMORIM BACCARINI PIRES[2]
MÁRCIA ELENA ANDRADE SANTOS[2]
ANALINA FURTADO VALADÃO[2]

FILIAÇÃO

[1]Discentes do Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, Ipatinga-MG Superior – IMES/Univaço, Ipatinga-MG.
[2]Docentes do Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, Ipatinga-MG

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) considera infância a faixa etária que corresponde ao período desde o nascimento até os onze anos de vida. Nesse período costumam ocorrer os acidentes, que são lesões não intencionais da própria infância (FRANÇA *et al*., 2017).

Sabe-se que as crianças possuem maior suscetibilidade a acidentes domésticos em decorrências do seu tamanho, níveis naturais de desenvolvimento e falta de experiência. De acordo com dados do Ministério da Saúde, cerca de 3,6 mil crianças brasileiras morrem todo ano por acidentes e em torno de 111 mil são hospitalizadas na rede pública, representando uma séria questão de saúde pública no país (BARACAT, 2014; CRIANÇA SEGURA, 2018).

Dentre todos os acidentes que acometem essa faixa etária, os acidentes de trânsito são considerados a principal causa de mortalidade a partir de um ano de idade. Em segundo lugar, no ano de 2018, as queimaduras foram responsáveis por 18,4% das internações. Ademais, também é muito comum ocorrências associadas à sufocação, correspondendo a um índice de 0,4% das internações (CRIANÇA SEGURA, 2018).

O objetivo deste estudo foi ressaltar a importância da informação para instruir e aconselhar pais, cuidadores e profissionais da área da saúde, a fim de se evitar que acidentes graves aconteçam, ou, em caso de ocorrência, sejam realizadas manobras de resposta rápida que minimizem consequências sistêmicas e melhorem o prognóstico da vítima.

2. MÉTODO

Este estudo é caracterizado como revisão narrativa de literatura, englobando estudos publicados na área da Pediatria para correto manejo e prevenção de acidentes com crianças. Foram considerados resultados em português e inglês, e preferidos documentos publicados por Sociedades e Organizações Não Governamentais (ONGs).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Sufocação

Entre as principais causas acidentais de mortes, a sufocação, também conhecida como obstrução das vias aéreas, está em primeiro lugar em crianças até um ano de idade. Esta ocorre quando há obstrução parcial ou total do bloqueio da passagem de ar para os pulmões, devendo-se considerar também o tempo que ocorreu essa obstrução, o tipo de objeto que a ocasionou e a sua localização na via área da criança. Sua alta prevalência e mortalidade, traz consigo a necessidade de medidas que visem prevenir este acidente e minimizar seus agravos (RUIZ, 2020).

Sabe-se que uma importante informação que contribui para a ocorrência da sufocação é o fato de que as vias aéreas de crianças menores que quatro anos são anatomicamente menores, acrescido ao fato de essas também colocarem com mais frequência objetos na boca e estarem desenvolvendo o exercício da mastigação e da deglutição. Fatores de riscos para o sufocamento são diversos. Entre esses, podemos citar a aspiração de corpo estranho como brinquedos, objetos ou alimentos pequenos durante refeições e brincadeiras (CRIANÇA SEGURA, 2018).

A prevenção consiste em reduzir riscos potenciais para a obstrução de vias aéreas. Visando-se prevenir o sufocamento causado pela aspiração de objetos, recomenda-se que a escolha do tipo de brinquedo a ser oferecido para aquela criança leve em consideração a sua idade e habilidade em manuseá-lo, devendo, portanto, seguir as recomendações feitas pelo INMETRO disponíveis nas embalagens dos brinquedos. Os brinquedos que estas utilizarão devem ser constantemente verificados e inspecionados em busca de alguma peça ou defeito que possa causar risco à criança. Balões de látex são uma importante fonte de acidente, devendo, portanto, ser evitados e, quando necessário, usados sob supervisão e com descarte correto após o uso. Cordões, colares e fitas também devem ser evitados sob o risco de enforcamento. Em relação à alimentação das crianças, os cuidados iniciam já com seu preparo, devendo o alimento ser cortado de forma adequada e evitando-se aqueles de consistência mais rígida e arredondados que causam maior chance de engasgo. As refeições devem ser oferecidas com a criança sentada, em posição vertical e sob a supervisão de um adulto. Durante o sono, bebês devem ser colocados para dormir em decúbito dorsal, evitando lençóis,

travesseiros, cobertores em excesso e objetos no berço (BRASIL, 2017; CRIANÇA SEGURA, 2018).

Caso a criança esteja sufocada, tenha parado de emitir sons, colocado as mãos em volta do pescoço, não consiga tossir e não esteja conseguindo respirar, mas esteja consciente, chame por ajuda, peça para acionar o SAMU e, em maiores de 1 (um) ano de idade, inicie a manobra de Heimlich. Para isso, posicione-se atrás da criança (podendo ajoelhar-se a depender do tamanho da vítima), envolva os braços ao redor do abdome da mesma, coloque uma mão fechada sobre o epigástrio e a outra mão por cima da primeira, visando dar mais força e precisão à manobra. O movimento consiste em ir para dentro e para cima (semelhante à letra "J") até que o alimento ou objeto seja expelido (BARACAT, 2014).

Se em algum momento a criança tornar-se irresponsiva, a manobra de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) deve ser iniciada imediatamente. Posicione a vítima no chão, em decúbito dorsal, exponha o tórax, calcule cerca de dois dedos acima do processo xifoide e, com a região hipotenar de uma mão e a outra mão por cima entrelaçando os dedos, comprima ao menos 1/3 do tórax ou aproximadamente 2 (duas) polegadas, na frequência de 100 a 120 vezes por minuto. No caso de leigos, a compressão não terá pausas. No caso de socorristas da área, serão realizadas 30 (trinta) compressões com retorno completo do tórax, intercaladas a manejo da Via Aérea (VA). Para isto, primeiramente, a VA deverá ser aberta com elevação do queixo e, caso se observe um corpo estranho acessível, puxe-o com o seu dedo indicador e polegar formando uma pinça. Se não acessível, evitar tentativa de retirada (BRASIL, 2016).

O manejo da VA com presença de respirações de resgate será realizado com o boca-a-boca pelo socorrista, que deve realizar 2 (duas) respirações, cada uma por 1 (um) segundo, de modo que o tórax da criança se eleve. Posteriormente, deve-se realizar o retorno das compressões torácicas, realizando ciclos de 30:2. Se possível, recomenda-se revezamento a cada 2 (dois) minutos com outro socorrista para manter a eficiência das compressões (GONZALEZ *et al*., 2013).

Para os lactentes, em caso de obstrução total, quando o bebê não consegue tossir ou chorar, os lábios ficam cianóticos e a criança perde o tônus muscular devido a hipóxia, o socorrista deve iniciar o atendimento com a solicitação de ajuda do SAMU. Posterior a isso, a manobra de desengasgo deve ser iniciada. No caso de objeto acessível na cavidade oral, a retirada pode ser avaliada com o movimento de pinça. Nos outros

casos, o socorrista deverá sentar-se e posicionar o lactente deverá der em decúbito ventral sobre seu antebraço, na frente de seu corpo, utilizando o apoio da coxa para o tórax, mas deixando a cabeça da vítima livre e em nível discretamente abaixo do resto do corpo. A cabeça do lactente será sustentada pelo polegar e o indicador do socorrista, que irão ser colocados na região do pescoço e submandibular, formando um "V" e mantendo a cavidade oral aberta. Com a região hipotenar da mão livre, o socorrista deverá realizar 05 movimentos semelhantes a tapas, mas com a orientação a favor do desengasgo, "para cima", na região interescapular da vítima. Após isso, esta deverá ser virada, posicionada em posição dorsal sobre o outro antebraço, também apoiado sobre a coxa do adulto para reavaliação. Neste momento, observe o comportamento do lactente: caso comece a chorar, tossir ou vomitar, há indícios de manobras efetivas e provável desobstrução da via área. Se isso não ocorrer, continue o desengasgo e intercale-o com a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) (AHA, 2015).

Para a RCP do lactente, o socorrista deverá posicionar 02 (dois) dedos (indicador e médio ou médio e anular – escolhendo por aqueles com menor diferença de tamanho) na região intermamilar da vítima e comprimir o 1/3 do tórax (ou cerca de 4 cm), 05 (cinco) vezes, permitindo retorno total do mesmo (AHA, 2015).

Caso a criança persista consciente, porém engasgada, as manobras de desobstrução associadas às de RCP deverão ser realizadas. No caso de bebê inconsciente, o ideal é que este seja posicionado em uma superfície firme, em decúbito dorsal, e o foco seja a ressuscitação cardíaca e pulmonar. Como a causa da parada é hipóxia, as ventilações tornam-se imprescindíveis. A compressão do tórax deverá ser realizada como orientada, na frequência de 100 (cem) a 120 (cento e vinte) vezes por minuto e intercalada ao suporte de oxigênio com a elevação do mento e a administração de 2 ventilações. A boca do socorrista deve ser posicionada de forma a cobrir boca e nariz da vítima e o sopro deve ser capaz de expansão torácica. A frequência será de 30:2 (AHA, 2015).

Caso o bebê continue inconsciente, repita tudo novamente até o socorro chegar. Se por algum motivo o socorrista optar por não realizar as ventilações, orienta-se somente as compressões torácicas até a chegada da equipe de resgate. Se durante as manobras, a criança tornar-se consciente, chorar, vomitar ou tossir, pare a ressuscitação e observe-a até a chegada da equipe de resgate. Importante ressaltar que em todos os

casos, na presença de 2 ou mais socorristas, a frequência pode ser transformada para 15:2 (AHA, 2015).

3.2 Intoxicações

A intoxicação, conhecida também como envenenamento, é um problema de saúde global e responsável por milhões de chamadas feitas para os centros de informação e assistência toxicológica para crianças e adolescentes em todo o mundo (AMORIM; MELLO & SIQUEIRA, 2017). A intoxicação pode ocorrer, dentre as inúmeras situações, como consequência da exposição aguda ou crônica de substâncias químicas exógenas encontradas no ambiente, ar, água, alimentos, plantas, animais, ou isoladas, como pesticidas, medicamentos, produtos de uso industrial e uso domiciliar entre outros (SILVA & OLIVEIRA, 2018).

No Brasil, os medicamentos são os principais agentes de intoxicação sendo as crianças entre 1 a 4 anos as mais acometidas por essa causa. Podemos destacar ainda como substâncias comuns de intoxicação em crianças aquelas de uso rotineiro e que estão presentes dentro de casa, como: água sanitária, alvejante, álcool combustível, inseticida solúvel em solvente orgânico, naftalina líquida, bebidas alcóolicas, entre outros. Plantas presentes em jardins também podem ser nocivas, como: arruda, aroeira, bico-de-papagaio, coroa-de-cristo, comigo-ninguém-pode, copo-de-leite (CRIANÇA SEGURA, 2018).

O tratamento adequado de um paciente com suspeita de intoxicação depende do agente envolvido e da sua toxicidade, assim como do tempo decorrido entre a exposição e o atendimento. Além do suporte, o manejo envolve medidas específicas como descontaminação, administração de antídotos e técnicas de eliminação (MANUAL DE TOXICOLOGIA CLÍNICA, 2017).

Evitar que a intoxicação aconteça é fundamental. Mas caso esta aconteça, a conduta iniciar deve ser descobrir a substância ingerida e receber a orientações do Centro de Controle de Intoxicação (CCI) de referência da área. A indução do vômito na pessoa intoxicada é contraindicada, pois não resolve o problema e pode causar um desgaste desnecessário no trato digestivo da vítima. Entretanto, caso haja vômito espontâneo, procure fazer com que a vítima vomite em um balde, para que o material possa ser analisado. Não permita que a vítima beba qualquer líquido, nem sequer água,

leite ou azeite. Em caso de convulsões, não tente imobilizar o paciente nem segurar sua língua, apenas garanta que ele não esbarre em algo ou se machuque mais (CRIANÇA SEGURA, 2018).

3.3 Queimaduras

Queimaduras são lesões traumáticas na pele ou em outros tecidos causados principalmente por exposições térmicas ou outras exposições agudas, tais como agentes químicos, elétricos e radioativos. É considerado um dos acidentes domésticos mais comuns, principalmente na faixa etária pré-escolar. Comemora-se no dia 06/06 o Dia Nacional de Luta contra Queimaduras que tem como finalidade propagar as medidas preventivas necessárias à redução da incidência de acidentes envolvendo queimados (BRASIL, 2019).

Devido à elevada incidência, as queimaduras são abordadas mundialmente com foco em crianças menores. Em diversos estudos foram observados que mais da metade das queimaduras sofridas por lactentes e crianças pequenas provinham de água quente e vapor. No Brasil, o perfil epidemiológico de acidentes com queimaduras em crianças com até oito anos de idade é: sexo masculino, membros superiores, cabeça e pescoço como a região do corpo mais afetada. Para crianças menores de cinco anos, prevalece a escaldadura, sendo que a maior parte das queimaduras acontece no ambiente domiciliar, principalmente na cozinha (MORAIS *et al*., 2018).

Em 2017 foram registrados um total de 217 casos por queimaduras, sendo distribuídos em faixa etária: menor 1 ano com 27 casos, de 1 a 4 anos com 81 casos, de 5 a 9 anos com 44 casos e de 10 a 14 anos com 65 casos. Em 2001 foram registrados um total de 452 casos por queimadura. Embora haja um declínio nesta amostragem, é mandatório manter postura preventiva frente às diversas ocasiões que podem gerar danos à vida das crianças (CRIANÇA SEGURA, 2018).

As queimaduras cutâneas são classificadas de acordo com a profundidade da lesão tecidual, podendo ser de primeiro, segundo e terceiro grau. A de primeiro grau atinge as camadas superficiais da pele e se apresenta como quente, vermelha e dolorosa. Nesse caso não há formação de bolhas, a pele não se desprende e a cura espontânea ocorre em 3 a 6 dias. A de segundo grau alcança mais profundamente a pele, sendo dolorosa, vermelha, com presença de edema e bolhas e há desprendimento total ou

parcial da pele afetada, sendo característica em queimaduras por líquidos quentes. A evolução do quadro depende da gravidade das lesões. Em lesões de terceiro grau há uma destruição total de todas as camadas da pele. A ferida é seca, esbranquiçada ou marrom e a dor geralmente é pequena devido aos danos nos nervos. Esta é observada com frequência nas queimaduras por chama, queimaduras químicas e elétricas. O tratamento é complexo, podendo ser necessária cirurgia plástica (SAÚDE, 2020).

Uma estimativa do tamanho da queimadura é essencial para orientar a terapia. O cálculo da extensão é determinado de acordo com a idade, usando a regra dos noves de Wallace e Pulaski, chamada Superfície Corporal Queimada (SCQ). Utiliza-se também o tamanho da palma da mão, que corresponde a 1 a 2% (MORAIS *et al.*, 2018). Uma combinação do mecanismo, profundidade, extensão e localização anatômica da queimadura auxilia na gravidade da lesão e fornece orientação para a disposição e os cuidados elegidos para esses pacientes (RICE JUNIOR & ORGILL, 2020).

As queimaduras devem ser abordadas de forma rápida para diminuir a temperatura da área queimada e o dano da pele e tecidos subjacentes. Sendo assim, em casos de queimadura de segundo ou terceiro grau, provocada por fogo, corrente elétrica ou substância química, infectada ou cobrir mais de 15% do corpo, faz-se necessário buscar por atendimento médico o mais precoce possível (SBP, 2014).

Alguns cuidados imediatos são necessários até que se tenha acesso ao atendimento de saúde, tais como, retirar a roupa que cobre a área queimada, remover anéis, pulseiras e colares devido ao edema que se desenvolve rapidamente. Coloque a área queimada debaixo da água com temperatura ambiente (e não gelada) ou coloque compressas limpas e frias sobre a queimadura, pois elas aliviam a dor e a interromper o processo de lesão que está sendo gerado pelo calor. Envolva a criança com lençol limpo, agasalhos, e encaminhe para o atendimento médico. Em queimaduras extensas ou com bolhas e/ou sinal de tecido carbonizado, cubra as lesões com compressa úmida e leve a um hospital de confiança (SBP, 2014).

Algumas medidas não podem ser feitas em caso de queimaduras, tais como, tocar a queimadura com as mãos, furar as bolhas, descolar tecidos grudados na pele queimada, retirar corpos estranhos do local queimado e nunca colocar creme dental, manteiga ou qualquer tipo de substância sobre a queimadura. Após a avaliação dos profissionais de saúde, será definido qual a melhor conduta para cada caso e paciente (SABARÁ HOSPITAL INFANTIL, 2020).

Os acidentes não ocorrem por acaso e a prevenção é essencial. Medidas simples do dia a dia podem proteger a criança contra queimaduras. Sendo assim, ao preparar o banho, mantenha a temperatura ideal da água para o conforto e a segurança do bebê, de aproximadamente 37ºC. Teste a temperatura da água com o dorso da mão e tenha certeza de que não há nenhum ponto muito quente. Não deixe a criança regular à temperatura do chuveiro sozinha. Jamais utilize o forno de micro-ondas para aquecimento de mamadeiras, pois há risco de queimaduras graves da boca e garganta. O leite pode ser dado à criança a temperatura ambiente. Banho de sol somente antes das 10 horas ou depois das 16 horas. Exposição ao sol durante períodos longos ou fora destes horários provoca queimadura. Tomadas e fios desencapados representam risco de choque elétrico: as crianças colocam objetos metálicos nas tomadas e os levam à boca, sendo assim, coloque tampas de proteção nas tomadas e substitua os fios desencapados (SBP, 2014).

Cozinha não é lugar de criança. É o local de maior risco para queimaduras. As panelas devem ficar nas bocas de trás do fogão, sempre com o cabo voltado para o fundo e longe do alcance das crianças. Evite o uso da boca dianteira para fervura de líquidos e frituras. Líquidos e alimentos quentes não devem ser manuseados com a criança no colo e devem ser mantidos longe da borda dos balcões, pias e mesas. Fósforo e isqueiro devem ficar longe do alcance das crianças, bem como ferro de passar roupa e aparelhos elétricos. Além disso, álcool líquido e outros combustíveis não devem ser mantidos em casa, pois frascos com estes produtos se inflamam na presença de chama ou faísca e provocam queimaduras muito graves. Todos os produtos de limpeza, higiene, devem ser estocados fora da vista e do alcance das crianças. Pilhas e baterias de aparelhos eletrônicos devem ser desprezadas em local seguro. Evite brinquedos com elementos de aquecimento, baterias, tomadas elétricas (CRIANÇA SEGURA, 2018).

3.4 Acidentes de trânsito

Os acidentes de trânsito são os principais responsáveis externos pela morte de crianças com idade entre 1 e 14 anos. Em 2018, 11.037 crianças entre 0 a 14 anos foram hospitalizadas devido acidente de trânsito. Em 2017, 1.190 crianças entre 0 e 14 anos foram à óbito. As recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria são de que cadeirinhas e acentos de elevação devem sempre ser utilizados respeitando os limites de

peso e idade. Além disso, o selo do INMETRO deve estar presente (CRIANÇA SEGURA, 2018).

De acordo com os protocolos de atendimento do SAMU, a avaliação primária do paciente pediátrico com suspeita de trauma deve ser realizada da seguinte forma: garantir a segurança do local, chamar por ajuda (SAMU – 192), prosseguir para a impressão inicial da cena, com observação rápida do paciente, considerando consciência, respiração, coloração da pele, responsividade. Como medidas iniciais, deve ser realizado o controle de hemorragias, a manutenção da consciência e da responsividade, a reavaliação sistemática do estado geral e de novos sinais e sintomas e a imobilização do paciente. No caso de progressão para parada cardiorrespiratória, aplicar as manobras já orientadas (BRASIL, 2016).

3.5 Afogamentos

Afogamento é a lesão respiratória que ocorre por submersão ou imersão em líquido não corporal, que gera diferentes níveis de hipóxia, podendo ou não levar o paciente ao óbito. É responsável por um grande número de mortes acidentais no mundo anualmente, sendo que no Brasil é segunda maior causa de morte na infância. Ocorre de forma rápida e silenciosa, principalmente, em momentos em que as crianças não estão sendo supervisionadas (CRIANÇA SEGURA, 2018).

Em geral, os afogamentos ocorrem predominantemente no sexo masculino e tem dois picos de incidência de acordo com a idade, sendo eles de 1 a 4 anos e em adolescentes de 15 a 19 anos (KATAYAMA; ZAMATRO, 2013). Os locais de ocorrência desse tipo de acidente podem variar de acordo com a faixa etária e dentre eles destacam-se piscinas, lagos, rios, mar e banheiras, verificando-se o aumento da frequência aos finais de semana. Não é necessário uma grande quantidade de água para que a vítima se afogue em questão de segundos, principalmente as crianças menores que, por possuírem a cabeça e troncos mais pesados, podem desequilibrar mais facilmente (SBP, 2020). Alguns desses acidentes relacionam-se com negligência ou abuso infantil (CHANDY & WEINHOUSE, 2020).

A aspiração de líquidos não corporais causa insuficiência respiratória, laringoespasmo reflexo, alterações na troca gasosa, distúrbios acidobásicos e disfunção orgânica. Essas alterações não estão relacionadas à osmolaridade da água (doce ou

salgada), mas sim aos efeitos da hipóxia e dependem principalmente da quantidade de liquido aspirado (KATAYAMA & ZAMATRO, 2013).

O prognóstico relaciona-se à diversos fatores como a temperatura da água, tempo de submersão e o modo de realização do atendimento inicial. Ações relacionadas ao suporte básico de vida, instituídas de forma precoce, auxiliam na redução da hipóxia e seus efeitos, melhorando a sobrevida e prognóstico das crianças e adolescentes (KATAYAMA & ZAMATRO, 2013). Vítimas de afogamento podem cursar com arritmias cardíacas que devem ser tratadas de acordo com os protocolos de suporte avançado de vida em pediatria. A iniciação das manobras de ressuscitação cardiopulmonar de forma imediata e segura é essencial para um desfecho favorável para a vítima (AHA, 2015).

Inicialmente deve-se checar a segurança da cena e chamar por ajuda. Caso seja possível, não entre na água. Inicialmente, tente jogar objetos que boiem e que sirvam de sustento para a vítima. No caso de entrar na cena, avise a vítima que vai ajudá-la, chegue por trás da mesma e agarre-a com um braço, envolvendo-a pelo pescoço e pegando um dos membros superiores. Se você e a vítima começarem a submergir, solte-a, mergulhe, afaste-se e tente novamente. Cheque a responsividade do indivíduo. Caso a vítima esteja em apneia, a respiração de resgate deverá ser iniciada imediatamente. Se a criança ou adolescente estiver responsivo, deve-se posicioná-lo em decúbito lateral com a cabeça em um nível acima do corpo afim de evitar broncoaspiração e manter a via aérea pérvia. Em caso de vítima inconsciente e sem pulsos palpáveis, o protocolo de ressuscitação cardiopulmonar deverá ser iniciado e, se necessário, continuar durante o transporte para o centro de referência (AHA, 2015).

Manobras de compressão abdominal não devem ser utilizadas, pois podem induzir vômitos e causar aspiração do conteúdo gástrico. É importante iniciar as medidas de aquecimento com uso de cobertores, fornecimento de oxigênio e soro aquecido o mais rápido possível, afim de evitar a hipotermia (ARDUINI *et al.*, 2013).

A prevenção é a principal medida para reduzir a prevalência dos afogamentos e a grande maioria dos casos pode ser evitável. O uso apropriado dos dispositivos pessoais de flutuação e a colocação de cercas e portões seguros em volta das piscinas é ideal. Para os adolescentes, é crucial evidenciar que o uso de álcool e drogas ilícitas na água também aumenta o risco da ocorrência de acidentes (CHANDY & WEINHOUSE, 2020).

4. CONCLUSÃO

Os acidentes são grandes causas de mortalidade infantil no Brasil e em todo o mundo, mas possuem caráter prevenível e ações simples de primeira resposta que podem melhorar o prognóstico das vítimas e diminuir as sequelas associadas. O estudo dos primeiros socorros em pediatria deve ser realizado não só por profissionais de saúde como também por leigos, sejam estes pais, cuidadores, responsáveis, ou as próprias crianças, as quais possuem grande taxa de retenção de informações a partir dos 6 anos e são capazes, como demonstrado pelas novas diretrizes da AHA de 2020, de realizarem ações básicas e eficazes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN HERT ASSOCIATION (AHA). Guidelines. Destaques das Diretrizes da American Heart Association. Atualização das diretrizes de RCP e ACE,v.1, n.1, p.1-32, 2015.

AMORIM, M.L.P.; MELLO, M.J.G.; SIQUEIRA, M.T. Poisoning in children and adolescents notified at a toxicology center in the Northeast of Brazil. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v.17, n.4, p. 765-772, 2017.

ARDUINI, R.G. *et al*. Acidentes por submersão - afogamentos na infância. In: LATORRE, Fabíola Peixoto Ferreira *et al*. Emergências em Pediatria: protocolos santa casa. Protocolos Santa Casa. Manole, v.2, n.1, p. 23-33, 2013.

BARACAT, E.C.E. Aspiração de corpo estranho. 2014. Disponível em: http://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/aspiracao-de-corpo-estranho/. Acesso em: 14 fev. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos de Suporte Básico de Vida. Secretaria de Atenção À Saúde, 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_suporte_basico_vida.pdf. Acesso em: 05 maio 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2019. 06/6 – Dia Nacional de Luta contra Queimaduras. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/ultimas-noticias/2978-06-6-dia-nacional-de-luta-contra-queimaduras-2. Acesso em: 05 maio 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Caderneta de Saúde da Criança: Passaporte da Cidadania. Brasília - DF: Ministério da Saúde, v.5, n.1, p.92, 2017.

CHANDY, D. & WEINHOUSE, G.L. Drowning (submersion injuries). 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/drowning-submersion-injuries?search=afogamento%20em%20crianças&source=search_result&selectedTitle=1~75&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 06 maio 2020.

CRIANÇA SEGURA. Apostila do curso on-line criança segura para familiares e responsáveis. São Paulo: Safe Kids Worldwide, v.1, n.1, p.77, 2018.

FRANÇA, E.B. *et al*. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 20, suppl. 1, p. 46-60, 2017.

GONZALEZ, M.M. *et al*. I Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 101, n. 2, supl. 3, p. 1-221, 2013.

KATAYAMA, D.M. & ZAMATRO, T.M.R. Submersões. In: CAMPOS JUNIOR, Dioclécio; BURNS, Dennis Alexander Rabelo; LOPEZ, Fabio Ancona. Tratado de Pediatria. SBP. Manole, v.3, n.44. p. 223-226, 2013.

MANUAL DE TOXICOLOGIA CLÍNICA: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas / [Organizadores] Edna Maria Miello Hernandez, Roberto Moacyr Ribeiro Rodrigues, Themis Mizerkowski Torres. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, v.1, n.1, p. 465, 2017.

MORAIS, M.G.L., *et al*. Causas de queimaduras em crianças atendidas em um hospital público de Alagoas. Revista Brasileira de Queimaduras, v.17, n.1, p.43-49, 2018.

RICE JUNIOR, P.L. & ORGILL, M.P. Assessment and classification of burn injury. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-classification-of-burn-injury?search=queimaduras&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H20. Acesso em: 13 maio 2020.

RUIZ, F.E. Airway foreign bodies in children. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/airway-foreign-bodies-in-children?search=sufocamento%20em%20crianças&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 13 maio 2020.

SABARÁ HOSPITAL INFANTIL. Queimaduras em Crianças – O que fazer?. Disponível em: https://www.hospitalinfantilsabara.org.br/sintomas-doencas-tratamentos/queimaduras-em-criancas-o-que-fazer/. Acesso em: 13 maio 2020.

SILVA, T.J. & OLIVEIRA, V.B. Intoxicação medicamentosa infantil no Paraná. Visão Acadêmica, v. 19, n. 1, p. 51-61. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Manual de orientação: Os acidentes são evitáveis e na maioria das vezes, o perigo está dentro de casa, 2014. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22337c-ManOrient_-_Os_Acidentes_Sao_Evitaveis__1_.pdf. Acesso em 16 de Maio de 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 36

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

AUTORES

JOÃO PEDRO DA SILVEIRA[1]
GABRIELLA SILVEIRA HERCULANO[1]
EDUARDA MEDEIROS CAMPOS[2]
BÁRBARA MARTINS MELLO DE OLIVEIRA[3]
PEDRO HENRIQUE AQUINO GIL DE FREITAS[4]
LUISA TEIXEIRA HOHL[5]
NATÁLIA NICHELE BARBOSA[6]
GABRIELA GUILHOTO CABRAL LAMONICA[7]
RAFAELLA ROSA LOBO DE ANDRADE[8]
RACHEL MOCELIN DIAS COELHO[9]
CATARINA AMORIM BACCARINI PIRES[10]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[11]
VINÍCIUS BARBOSA DOS SANTOS SALES[11]
ELISA BENETTI DE PAIVA MACIEL[3]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico(a) de Medicina, Centro Universitário das Américas -FAM, São Paulo, SP.
[2]Acadêmica de Medicina, Universidade Católica de Pernambuco - UNICAP, Recife, Pernambuco.
[3]Acadêmica de Medicina, Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES/UNIVAÇO, Ipatinga, Minas Gerais.
[4]Acadêmico de Medicina, Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Manaus, Amazonas.
[5]Acadêmica de Medicina, Universidade de Rio Verde - UniRV, Aparecida de Goiânia, Goiás
[6]Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Ingá – UNINGÁ, Maringá, Paraná.
[7]Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina de Jundiaí - FMJ, Jundiaí, São Paulo
[8]Acadêmica de medicina, Universidade de Rio Verde - UniRv, Aparecida de Goiânia, Goiás
[9]Pediatra pela Santa Casa de Misericordia de Vitoria/Hospital Infantil Francisco de Assis. Mestranda pela Universidade de São Paulo -USP
[10]Médica Pediatra Neonatologista. Professora Assistente do Instituto Metropolitano de Ensino Superior - IMES UNIVAÇO.
[11]Acadêmica(o) de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE.

1. INTRODUÇÃO

Durante o período fetal, por conta da inviabilidade pulmonar e da sua alta resistência vascular, as trocas gasosas ocorrem a partir de difusão placentária. Sendo assim, o influxo sanguíneo que vem dos capilares vilosos placentários desemboca no parênquima hepático onde ocorre uma mistura de sangue oxigenado com sangue de pouca saturação proveniente da circulação sistêmica do feto. Essa mistura sanguínea chega ao átrio direito através da veia cava inferior e, enquanto a maior parte do volume atravessa o forame oval em direção ao átrio esquerdo, o restante passa para o ventrículo direito.

Essa transposição do fluxo sanguíneo para o ventrículo esquerdo é muito importante. Devido a inatividade do pulmão e sua alta resistência vascular, é necessário pouca quantidade de sangue para irrigar as estruturas pulmonares. Pelo ventrículo esquerdo, o sangue misturado nutre todos os tecidos sistêmicos através da aorta ascendente e descendente e, ao final de toda a irrigação, seu sangue pouco oxigenado volta a placenta através das artérias umbilicais direita e esquerda.

Esse sistema circulatório é trocado imediatamente após o parto. Existem vários fatores que influenciam a troca do mecanismo de circulação dentre eles a clipagem do cordão umbilical - da qual reduz a pressão na veia cava inferior e do átrio direito - além do choro, da primeira respiração e, no caso de partos vaginais, a passagem da caixa torácica no canal vaginal materno que exerce uma pressão no pulmão. Todos esses sistemas desencadeiam uma pressão positiva no pulmão, reduzindo a sua resistência vascular e o fechamento dos *shunts*, favorecendo assim a entrada de ar aos pulmões e a mudança do padrão respiratório.

Vale ressaltar que a adaptação imediata à vida extrauterina depende essencialmente de uma adequada interação cardiopulmonar, sendo comum recém-nascidos apresentarem quadros clínicos de desconforto respiratório, que podem apresentar vários níveis de gravidade, desde leves e momentâneos até uma insuficiência letal.

O princípio do desenvolvimento pulmonar ocorre a partir do 26° dia do processo da gestação através do aparecimento de um broto ventral do intestino anterior. É a partir dele que se iniciam as ramificações para futuramente se tornar os brônquios e o restante da via aérea.

As ramificações se tornam mais intensas no período pseudoglandular, que ocorre por volta da 6° semana gestacional. Esta fase pode estar presente até a 15° semana de gestação proporcionando até 20 gerações de ramificações pulmonares com paredes ricas em glicogênio. Porém, ainda não é considerado um pulmão viável por falta de unidade de troca gasosa.

A viabilidade pulmonar tem início na fase canalicular que vai até a 25° semana gestacional. É neste estágio que as células cuboides se diferenciam em pneumócitos do tipo II, sintetizando surfactante através do aumento do nível de cortisol fetal, concomitante a isso as unidades de trocas gasosas também surgem.

A partir da fase sacular, que tem início próximo a 24° semana, e perdura até o nascimento ocorrer o amadurecimento pulmonar, que irá torná-lo cada vez mais viável para a vida extrauterina. Durante todo o período ocorre a alveolização, que é o aumento da superfície pulmonar, ocorre o desdobramento do sáculo terminal e o aumento de sua superfície.

Com o pulmão cada vez mais desenvolvido, a atuação do surfactante torna-se cada vez mais essencial visto que sua principal tarefa é a redução da tensão superficial alveolar, impedindo o seu colabamento.

Em recém-nascidos prematuros o desenvolvimento pulmonar ainda não passou por todo processo de maturação e terá que se adaptar ao novo ambiente com um sistema respiratório imaturo. Na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) os neonatos apresentam redução ou deficiência de surfactante alveolar, sendo sua principal característica fisiopatológica, como demonstrado por Avery e Mead (Avery & Mead, 1959). A fosfatidilcolina é o principal fator que reduz a tensão superficial criando uma uma interface ar-água. Quando prematuros com menor expressão dos agentes tensoativos do surfactante pulmonar respiram causam um trauma nos bronquíolos, resultando em colapso alveolar, edema, congestão vascular pulmonar e atelectasia. Todos esses eventos geram uma redução da capacidade residual funcional e perda de complacência pulmonar. Histologicamente, a lesão às células brônquicas bronquiolares forma uma membrana eosinófila característica desse trauma celular, também chamada de membrana hialina.

- **Etiologias**

Como a SDR é uma síndrome desencadeada pela inflamação exacerbada em resposta a outra doença, seja por lesão direta ou indireta no pulmão do neonato, a etiologia da SDR pode ser classificada em pulmonar ou extrapulmonar, sendo a pneumonia e a sepse os representantes mais incidentes. As causas pulmonares englobam a pneumonia, a aspiração de conteúdo gástrico, contusão pulmonar, embolia gordurosa e amniótica, toxicidade pelo oxigênio, síndrome pulmão-rim e lesão por reperfusão. Já as causas extrapulmonares englobam a sepse, choque circulatório, politrauma, politransfusões, pancreatite aguda e CIVD (EISNER *et al*., 2001).

- **Fatores de risco**

A prematuridade extrema é um fator de risco importante para a SDR. Estima-se que 95% dos em RN com idade gestacional de 24 semanas vão desenvolver essa condição de saúde, o que poderia ser evitado com medidas de prevenção do nascimento prematuro, como identificação de fatores de riscos ambientais e obstétricos para prematuridade, e intervenção em tempo hábil, como uso profilático de progesterona, tratamento de vaginoses bacterianas, suplementação nutricional etc (GOMELLA, 2013 *apud* COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—OBSTETRICS, 2013). Outros fatores de risco para Síndrome do Desconforto Respiratório são o sexo masculino, etnia branca, gemelaridade, majoritariamente gêmeos monozigóticos, diabetes materna, história familiar de irmãos com SDR, mutações de genes que alterem a produção e/ou metabolização da proteína surfactante SP-B e SP-C, malformações torácicas que cursam com hipoplasia pulmonar e condições que dificulte, de maneira aguda, a produção de surfactante, como asfixia perinatal e cesariana eletiva (GOMELLA, 2013 *apud* HICK *et al*., 2003).

2. MÉTODO

Este estudo trata-se de uma análise da literatura mais reconhecida no academicismo da área de pediatria e neonatologia, e também dos dados mais recentes publicados em artigos científicos sobre a SDRA. Os autores avaliaram a definição da

síndrome do desconforto respiratório agudo em recém-nascidos e ponderam sobre as recomendações de conduta nesses pacientes, suas complicações e desfechos clínicos.

3. DISCUSSÃO

- **Predição pré-natal**

A Maturidade Pulmonar Fetal (MPF) é avaliada pela predição pré-natal por meio de testes do líquido amniótico retirado por amniocentese, assim conhecemos o grau da maturidade e como conduzir com gestações de alto risco de trabalho de parto prematuro. Assim, os principais métodos estão descritos a seguir:

Relação lecitina-esfingomielina: a lecitina é o fosfolipídio mais abundante na composição do surfactante e sua concentração aumenta a partir de 28 semanas até o parto. A relação L/E descreve a alteração relativa na concentração de lecitina em relação à esfingomielina no líquido amniótico através da técnica de cromatografia. Como a concentração de esfingomielina se mantém constante no último trimestre de gestação, ela serve como um padrão com o qual a concentração de lecitina pode ser comparada. Assim, quanto maior a idade gestacional, maior a relação L/E, o que se correlaciona com a maturidade do pulmão fetal. O ponto de corte frequentemente usado para indicar maturidade pulmonar fetal é 2,02 (D) (CORREA JUNIOR; COURI & SOARES, 2014).

Pesquisa de corpos lamelares: O surfactante é armazenado no citoplasma do pneumócito tipo II sob a forma de corpos lamelares, que são secretados no espaço alveolar. A similaridade do tamanho dos corpos lamelares (1,7 a 7,3 fL) com as plaquetas (5 a 7 fL) permite o uso de um contador automático de células hematológicas para quantificar os corpos lamelares no líquido amniótico (D). O líquido amniótico não deve ser centrifugado para a análise, pois diminui a contagem de corpos lamelares (CL) (D). Acima de 50.000/µL sugere maturidade, e abaixo de 15.000/µL, sugere imaturidade. Para valores intermediários, sugere-se o uso de um teste secundário para auxiliar na decisão do parto (geralmente a relação L/E) (D) (CORREA JUNIOR; COURI & SOARES, 2014).

Relação surfactante-albumina: O ensaio TDx-FLMII usa luz polarizada para quantificar a ligação competitiva de uma sonda à albumina e ao surfactante no líquido amniótico, através de um analisador automático, sendo uma medida direta da

concentração de surfactante (D). A polarização é alta quando a sonda se liga à albumina e baixa quando se liga ao surfactante (D). O resultado é expresso em miligramas de surfactante por grama de albumina. Uma taxa elevada tem sido correlacionada com a presença de maturidade pulmonar fetal, embora a presença de sangue e/ou mecônio no líquido amniótico possa interferir com a interpretação. O limiar para maturidade pulmonar é maior ou igual a 55 mg/g; medida menor que 40 mg/g pode ser considerada como imatura e níveis de 40 a 54 mg/g podem ser considerados indeterminados, requerendo um teste secundário para decidir se deve ou não prosseguir com o parto (D) (CORREA JUNIOR; COURI & SOARES, 2014).

Percentual de fosfatidilglicerol: O fosfatidilglicerol (FG) é um constituinte do surfactante que começa a aumentar algumas semanas após o aumento da lecitina (D). É o último surfactante a aparecer no pulmão fetal, com 36 semanas e aumentando com a idade gestacional (D). Como o fosfatidilglicerol aumenta a dispersão dos fosfolípides através do alvéolo, sua presença indica um estado avançado de desenvolvimento e função pulmonar do feto (CORREA JUNIOR; COURI & SOARES, 2014).

Índice de estabilidade da espuma, *Shake test* ou Teste de Clements: A capacidade de o surfactante manter a estabilidade da espuma é uma função da tensão superficial da interface ar-solvente. Clements *et al*. (1972), relataram um procedimento envolvendo a adição de líquido amniótico em um mesmo volume de etanol a 95%. Depois, a mistura era balançada (*shaked*) e um anel de bolhas se formava, indicando maturidade. Um ano depois da sua descrição, o shake test foi modificado por Edwards e Baillie, que usaram etanol 100%, alterando o volume final de etanol até 47,5 a 50%. Enquanto o método de Clements apresentava resultados falso-maduros em pacientes que desenvolviam SDR, o método de Edwards e Baillie demonstrou 100% de sensibilidade. O índice de estabilidade da espuma diferencia do shake test por utilizar múltiplos volumes de etanol, apresentando excelente sensibilidade (98%), porém com especificidade de 85%. Adiciona-se 0,5 de líquido amniótico em frascos contendo diluições seriadas de etanol. O teste indica maturidade pulmonar quando a estabilidade da espuma persiste utilizando uma diluição de etanol a 47% ou mais (CORREA JUNIOR; COURI & SOARES, 2014).

O entendimento da fisiologia do surfactante e dos testes ajuda na escolha para confirmação da maturidade pulmonar fetal. A presença de sangue ou mecônio na amostra de líquido amniótico pode interferir nos resultados de maturidade e alguns

testes não devem ser realizados na presença de um desses dois contaminantes, sendo o teste de fosfatidilglicerol o único teste que normalmente não é afetado por presença de mecônio e/ou sangue. Alguns testes não possuem custo benefício positivo, como a relação L/E que é considerado um padrão-ouro da predição, porém possui alto custo e requer muita tecnologia. Já a contagem de corpos lamelares, se faz mais usual por utilizar um procedimento presente diariamente. Por questões de tempo, alguns deles se tornam inviáveis para submeter a uma amniocentese.

Os fatores de risco não só demonstram a necessidade de predição como também a prescrição de uma terapia antenatal com corticosteroides, sendo recomendado no intervalo de 24 a 34 semanas de gestação, nas gestações de alto risco de parto prematuro espontâneo ou induzido. Essa conduta não só induz a produção de surfactante para maturação pulmonar fetal, como acelera a maturação de outros tecidos fetais, diminui o risco de morte neonatal, síndrome de desconforto respiratório, hemorragia intraventricular como também a incidência de enterocolite necrotizante, de necessidade de suporte ventilatório, de admissão em Unidade de Cuidado Intensivo Neonatal e de infeções sistêmicas neonatais nas primeiras 48 horas pós-parto. O seu maior benefício é atingido quando o intervalo de tempo entre o início da terapêutica e o nascimento é superior a 24 horas e até 7 dias depois (AREIA *et al.*, 2018). A ação do hormônio no pulmão fetal possui ação que muda os aspectos anatômicos, fisiológicos e bioquímicos, como respectivamente: aumento do espaço aéreo potencial, devido ao crescimento das células alveolares, além de provocar o estreitamento dos septos interalveolares; maior distensibilidade, auxiliando a estabilidade de deflação e a produção precoce do surfactante e promoção da indução enzimática; e o pulmão passa a produzir os fosfolipídeos ativos na superfície de cada revestimento alveolar, dessa forma os glicocorticoides antecipam o desenvolvimento pulmonar (RODRIGUES, 2016).

- **Quadro clínico, diagnóstico e exames subsidiários.**

O diagnóstico pós-natal de SDR consiste numa tríade básica da história materna com sinais e sintomas do recém-nascido e uma radiografia simples de tórax. A detecção de alguns sintomas e sinais que se manifesta no recém-nascido prematuro logo após o nascimento: pioram progressivamente nas primeiras 48 horas e melhoram gradativamente após 72 horas de vida. Os sinais e sintomas comumente detectados são:

taquipneia, dispneia ou bradipnéia, retração esternal e tiragens intercostais, batimentos das asas do nariz, gemência e cianose. Dependendo da evolução do recém-nascido, em casos mais graves os sinais clínicos se acentuam, com surgimento de crises de apneia e piora dos estados hemodinâmico e metabólico. A gasometria arterial característica indica hipoxemia e hipercapnia. O achado radiológico torácico típico, são pulmões com infiltrado reticulo-granular difuso (vidro moído), presença de broncogramas aéreos e aumento do líquido pulmonar, esse padrão pode ter intensidade variada, classificada em graus descritos na Figura 1 e caracerizados na Figura 2 a seguir:

Figura 1. Classificação do achado radiológico torácico.

Grau I – aspecto reticulo-granular leve, quantidade mínima de broncogramas aéreos, com visualização completa da área cardíaca; **Grau II** – aspecto reticulo-granular moderado, os broncogramas aéreos se estendem para fora do mediastino, mantendo a visualização completa da área cardíaca; **Grau III** – aspecto reticulo-granular considerável (grave), broncogramas aéreos se estendem para fora do mediastino e alcançam a periferia. Nesse grau a área cardíaca torna-se pouco perceptível; **Grau IV** – opacificação total dos campos pulmonares, sem visualização da área cardíaca.

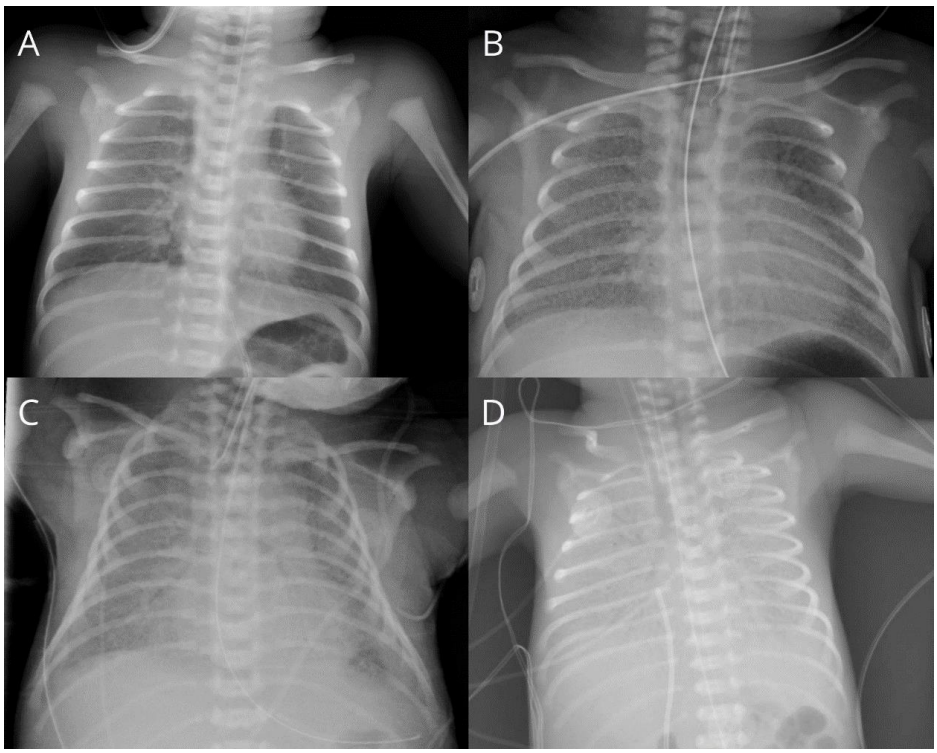
Fonte: Adaptado de https://radiopaedia.org/

Apesar dos quadros clínicos e radiológicos serem bem definidos, comumente há erros de diagnóstico principalmente em casos mais leves, assim devemos levar em consideração algumas manifestações que esclarecem a SDR: evidências de prematuridade e imaturidade pulmonar, início do desconforto respiratório nas primeiras 3 horas de vida, evidências de complacência pulmonar reduzida, CRF diminuída e trabalho respiratório aumentado, necessidade de oxigênio inalatório e/ou suporte ventilatório não invasivo ou invasivo por mais de 24 horas para manter os valores de gases sanguíneos dentro da normalidade, radiografia de tórax mostrando parênquima pulmonar com velamento reticulo-granular difuso e broncogramas aéreos entre 6 e 24 horas de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

As perspectivas futuras para uma rápida avaliação de maturidade pulmonar em recém-nascidos são apresentadas num estudo sobre teste das microbolhas estáveis feito

no aspirado bucal. Resumidamente, o estudo em neonatos prematuros que desenvolveram SDR apresentaram uma contagem das microbolhas significativamente menor em comparação com os neonatos sem sinais de insuficiência respiratória, nos aspirados bucais e gástricos. Concluindo uma futura opção confiável para a predição da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (RIBEIRO *et al*., 2019).

Figura 2. Imagens radiográficas das classificações de intensidade da SDR.



Legenda: A: Grau I. Fonte: Case courtesy of Dr Shailaja Muniraj, Radiopaedia.org, rID: 50267. B: Grau II. Fonte: Grau II Case courtesy of Dr Jeremy Jones, Radiopaedia.org, rID 23921. C: Grau III. Fonte: Case courtesy of Dr Jeremy Jones, Radiopaedia.org, rID 23896. D: Grau IV. Fonte: Case courtesy of Radswiki, Radiopaedia.org, rID 11510.

3.1 CONDUTA PRINCIPAL

- **Oxigenioterapia**

O suporte ventilatório consiste um elemento de elevada importância no tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). A oxigenoterapia deve ser usada criteriosamente e tem sido considerada eficaz na maioria dos casos de SDRA leve. O seu objetivo é manter uma oxigenação adequada (PaO_2 entre 50-80 mmHg e saturação de O_2 90-95%), evitar a hipocapnia ou hipercapnia severas e manter

o pH acima de 7,22. O seu uso está relacionado com a prevenção de complicações relevantes como a retinopatia da prematuridade e a displasia broncopulmonar.

- **Uso de Pressão Positiva Contínua nas vias aéreas**

O CPAP ("*Continuous Positive Airway Pressure*") é uma técnica que cria uma pressão de ar constante, o que força a circulação e a passagem do ar pelas vias respiratórias. Ou seja, é um dispositivo que fornece uma mistura de oxigênio e de ar comprimido sob pressão contínua nas vias aéreas durante a fase expiratória. O seu uso está sendo muito estimulado com o intuito de reduzir lesões pulmonares, pois, exerce um importante papel na melhora da complacência pulmonar e na redução da resistência das vias aéreas, o que auxilia inclusive a manter o surfactante exógeno, se for administrado. O uso de CPAP precoce está relacionado com a menor necessidade de Ventilação Mecânica Assistida (VMA), com a redução do tempo de internação e com a melhor evolução clínica do RN.

Quanto a sua administração, deve ser utilizada uma PEEP inicial de pelo menos 6 cm H_2O e FiO_2 inicial de 21-30% em RN com mais de 28 semanas de idade gestacional, ou 30% nos RN com menos de 28 semanas de idade gestacional. Depois, deve ser levada em conta a resposta clínica e, por meio da determinação da saturação de oxigênio contínua pela oximetria de pulso, ou pelo uso de gasometria, para a modificação desses parâmetros. O uso do CPAP está contraindicado em casos de hérnia diafragmática, onfalocele, gastrosquise e de pneumotórax.

- **Manejo de Surfactante**

O surfactante é um composto formado por mistura complexa de fosfolipídios e de proteínas que evita o colapso dos alvéolos que começa a ser produzido entre 20-22 semanas do RN, só estando suficientemente disponível entre 32-34 semanas. É o responsável por formar uma camada finíssima na parede dos alvéolos reduzindo a tensão superficial e consequentemente diminuindo a pressão necessária para manter o alvéolo inflado. Logo, sem sua presença os alvéolos colabam ao fim da expiração e o esforço inspiratório para permitir a reabertura deles seria muito maior.

O surfactante exógeno já é considerado efetivo e seguro para o tratamento da SDR, e sua administração garante efeitos imediatos no tratamento. Seus efeitos são a

melhora da oxigenação em poucos minutos cursando com um aumento da capacidade residual funcional pelo recrutamento de alvéolos atelectasiados e melhora rápida da complacência pulmonar pela diminuição da pressão de abertura e maior estabilidade na expiração. Existem tipos de surfactante e o que apresenta melhor resultado atualmente é o natural, tendo o porcino vantagem sobre o bovino.

O Ministério da Saúde (portaria nº 139 do Diário Oficial da União), legalizou a inclusão do surfactante exógeno na tabela de reembolso do SIH – SUS, dessa forma, a administração de surfactante exógeno é um direito de qualquer recém-nascido. Mas para isso, é exigida uma equipe com pediatra, enfermeiro e fisioterapeuta com habilidades para manejo de RNs instáveis hemodinamicamente e com necessidade de suporte ventilatório invasivo ou não.

As indicações para o recebimento de surfactante exógeno de forma terapêutica serão descritas a seguir: RN que requer intubação para a estabilização ainda na sala de parto; RN < 26 semanas que precisam de FiO_2 > 0,3 ou FiO2 > 0,4 principalmente se a genitora não recebeu corticoide antenatal; RN com indicação de VMA; RN com SDRA graus III e IV no RX de tórax. A dose recomendada é 100-200 mg/kg preferencialmente nas primeiras 6-12 horas de vida, podendo ser repetida até 12 horas depois. Quanto a via que deve ser utilizada, a endotraqueal é a única que se demonstrou eficaz com uma distribuição uniforme nos pulmões. Após a administração do surfactante, deve ser mantido decúbito plano por 6h e não aspirar as vias aéreas, como também, manter dieta suspensa neste período.

A reposição de surfactante pode ser feita de forma profilática, indicada nos RNs < 28 semanas e/ou peso < 1000 g. Não há relatos de complicações relacionadas com a aplicação de surfactante nos RNs seja ela profilática ou terapêutica.

- **Ventilação mecânica**

É um procedimento invasivo de suporte à vida que tem como objetivo otimizar as trocas gasosas e o estado clínico do paciente. Uma vez instituída, a ventilação mecânica vai limitar o volume corrente sem perder o volume pulmonar e nem precipitar uma atelectasia, para, posteriormente, desmamar o RN até a extubação. As indicações para iniciar a terapia incluem acidose respiratória com $PaCO_2$ > 55 mmHg ou

rapidamente crescente, PaO_2 < 50 mmHg ou saturação de oxigênio < 90% com FiO_2 acima de 0,50 ou apneia grave.

Contudo, o tipo de respirador mais comum utilizado em RN é um ciclado pelo tempo, limitado por pressão e de fluxo contínuo, pois as formas de ondas da pressão, a duração da inspiração e expiração e a pressão podem ser variadas de maneira independente e porque o fluxo de gás possibilita respiração espontânea desobstruída. Nesse perfil, opta-se pela ventilação mecânica intermitente sincronizada (SIMV) que se sincroniza com o esforço respiratório do neonato. A Ventilação Oscilatória de Alta Frequência (VOAF) pode ser útil para diminuir a lesão pulmonar em neonatos que necessitam de pressões inspiratórias máximas e concentrações de oxigênio altas para manter a troca gasosa adequada e para acompanhar neonatos cuja SDR é complicada por síndromes de extravasamento de ar.

Sendo assim, o procedimento inicial é através da ventilação manual – uma bolsa auto inflável e um manômetro – para ajudar na determinação das pressões ideais necessárias. Em seguida, é instituída a Ventilação Mecânica (VM) com pressão inspiratória máxima de 20 a 25 cm H_2O, Pressão Expiratória Final Positiva (PEEP) de 5 a 6 cm H_2O, frequência de 25 a 30 incursões/min, duração inspiratória de 0,3 a 0,4 s e FiO_2 previamente necessária (em geral, 0,50 a 1). Em alguns casos, devido a razão da constante de tempo pulmonar curta no início da SDR, pode-se usar frequências mais altas (40 a 60 incursões por minuto) com tempo inspiratório mais curto (0,2s). É de extrema importância avaliar a cor, os movimentos torácicos e o esforço respiratório do RN, auscultar o murmúrio respiratório e avaliar alterações na saturação de oxigênio. Se houver alguma alteração nessa observação ou na gasometria arterial, pode ser necessário algum ajuste nos parâmetros do respirador. Tal ajuste serve para manter a $PaCO_2$ na faixa de 45 a 55 mmHg, pois a acidose pode exacerbar a SDR.

Em casos de piora do RN em uso de CPAP ou VM, deve-se suspeitar de uma possível obstrução ou desalojamento do tubo endotraqueal, defeito no respirador ou extravasamento de ar. Por isso, o neonato sob terapia ventilatória deve ser avaliado e monitorado minuciosamente, com verificação dos sinais vitais, estado clínico, FiO_2, parâmetros do respirador e saturação de oxigênio. Preconiza-se que os níveis de gases sanguíneos devem ser medidos a cada 4 a 6 horas durante a doença aguda ou com maior frequência se o estado do neonato estiver mudando rapidamente, e 30 min após mudanças nos parâmetros do respirador. Quando o neonato mostra sinais de melhora,

deve tentar desmame do respirador. Geralmente, os neonatos com peso < 2 kg são mais bem desmamados para frequências do respirador de aproximadamente 20 incursões por minuto e, então, extubados se estiverem estáveis com FiO_2 < 0,30 e pressão inspiratória máxima < 18 cm H_2O, já neonatos maiores podem tolerar a extubação com parâmetros mais altos. Tais parâmetros vão depender do tamanho, o estado, o impulso respiratório e a mecânica pulmonar individual do bebê. Pode -se utilizar como apoio a CPAP por meio de prongas nasais ou tubos nasofaríngeos para estabilizar os volumes pulmonares após a extubação. Em casos de impossibilidade de desmame, deve-se estar atento a algumas complicações que podem surgir, como edema pulmonar secundário a extravasamento capilar durante os estágios agudos da doença ou pode-se desenvolver secundariamente à persistência do canal arterial, recuperação não uniforme do pulmão pós SDR, atelectasia, edema ou efisema intersticial, displasia broncopulmonar, apneia de prematuridade e edema glótico ou subglótico. A avaliação minuciosa de cada caso resultará no melhor tratamento e, em seguida extubação do bebê.

3.2 CONDUTA DE SUPORTE

- **Controle de temperatura**

O controle térmico depende diretamente de fatores como: idade gestacional e pós-natal, peso de nascimento e condições clínicas do recém-nascido. Sabe-se que quanto menor a idade gestacional e pós-natal e pior estado clínico do RN, maior será a necessidade de suporte térmico ambiental para mantê-lo normotérmico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Os cuidados especiais no que diz respeito à temperatura, almejam a estabilidade entre 36,5º a 37,5ºC em todos os momentos. Para isso, podem ser utilizadas incubadoras com o objetivo de estabelecer um ambiente neutro-térmico para esses bebês ou o envolvimento do neonato em um saco de polietileno para, depois, promover o aquecimento utilizando um aquecedor radiante e, dessa forma, evitar a perda de calor (CLOHERTY *et al*., 2015). Outra possibilidade é o Método Canguru, que quando possível, além de manter a temperatura estável também fortalece o vínculo materno-infantil. Deve-se colocar o RN com o mínimo de roupa possível para promover um maior contato pele a pele com a mãe ou com o pai, que devem estar com o tórax descoberto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Para o bebê, recomenda-se apenas o uso

de fraldas e que sejam obedecidos alguns critérios, como: peso mínimo de 1.250 gramas e estabilidade clínica. Além disso, barreiras contra a perda de calor também podem ser empregadas em alguns casos e essas incluem a utilização de gorro de algodão, cobertura oclusiva com filme ou saco de polietileno, e uso de colchão térmico. Portanto, é de suma importância que o RN tenha a sua temperatura monitorada com frequência, podendo ser obtida intermitentemente por via axilar ou por meio de um sensor abdominal quando a intenção for verificar a temperatura central e, quando periférica, deverá ser aferida nos membros.

- **Hidratação basal**

Os neonatos com SDR necessitam de hidratação intravenosa, que deverá ser iniciada com uma taxa hídrica que varia de 60 a 80 mL/kg/dia junto a solução glicosada a 10%. Porém, naqueles RN que estiverem com muito baixo peso ao nascer, por estarem suscetíveis a grandes perdas transcutâneas, essa taxa precisará ser aplicada entre 100 a 120 mL/kg/dia já que o esperado é que ocorra baixa tolerância à glicose. Já nos recém-nascidos com extremo baixo peso é necessário iniciar de 120 a 140 mL/kg/dia. É preciso ter cautela na adequação desses valores, pois uma taxa hídrica excessiva pode acarretar em edema pulmonar e, também, elevar o risco de persistência do canal arterial (CLOHERTY *et al*., 2015). Além disso, assim como a nutrição, a hidratação do RN precisa ser adaptada a realidade de cada paciente. O monitoramento deve ser frequente e rigoroso, uma vez que os valores séricos de sódio, o débito urinário e a perda de peso pós-natal precisam ser averiguados para que ajustes frequentes nas soluções de hidratação sejam feitos.

- **Nutrição**

Os recém-nascidos com SDR devem receber um plano de nutrição individualizado para promover e facilitar a sua recuperação e, dessa forma, manter o seu crescimento dentro dos padrões estipulados e esperados para a sua faixa etária e peso, atendendo às suas necessidades metabólicas (VALENTINE *et al*., 2015). Sabe-se que a nutrição enteral, quando tolerada, deverá ser utilizada preferencialmente em relação a nutrição parenteral, já que a nutrição enteral promove o movimento intestinal adequado, previne a atrofia da mucosa e mantém a integridade da barreira epitelial do intestino e,

por isso, reduz a produção de citocinas tóxicas. Dessa forma, a alimentação enteral com o leite materno deverá ser iniciada logo no primeiro dia em que o bebê estiver hemodinamicamente estável. Caso isso não seja possível, a alimentação parental precisa ser instituída respeitando a individualidade de cada paciente. Para isso, os aminoácidos devem ser introduzidos de 1 a 2 g/kg/dia desde o primeiro dia de acordo com as necessidades do RN e depois evoluir até 3,85 g/kg/dia. Os lipídios também devem ser introduzidos respeitando até 3 g/kg/dia. É importante frisar ainda que, para uma alimentação parental adequada, é preciso inserir e regular os seguintes componentes essenciais: fluidos, hidratos de carbono, aminoácidos, lipídios, eletrólitos, oligoelementos e vitaminas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Por isso, se não houver uma expectativa de nutrição enteral é necessário acrescentar sódio (2 mEq/kg/dia), potássio (1 mEq/kg/dia) e cálcio (100 a 200 mg/kg/dia) nas soluções intravenosas. Além disso, recomenda-se iniciar outros eletrólitos e vitaminas, como a vitamina B12 e vitamina K, a partir do segundo dia.

4. COMPLICAÇÕES E MANEJO

- **Infecções**

As infecções na SDRA podem ocorrer pela transmissão horizontal materna ou pela execução inadequada das medidas de segurança no manejo desses recém-nascidos, por meio da transmissão horizontal dos profissionais de saúde ou de instrumentos hospitalares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017). A sepse tardia consiste no agravamento da infecção para a infecção sistêmica/generalizada, geralmente em um tempo maior que 48 horas e tem como maiores agentes bacterianos os *Streptococcus* do grupo B, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Straptococcus pneumoniae* e bactérias gram negativas (Hermansen *et al.*, 2015). Já no caso dos agentes virais são o vírus sincicial respiratório e o rinovírus (OLABARRIETA *et al.*, 2015) e nos fúngicos a *Candida*, *Aspergillus* e *Pneumocystis jiroveci* (SHABAAN *et al.*, 2018). Em todos os casos, se houver clínica e/ou alteração nos exames, realiza-se a antibioticoterapia sistêmica de forma empírica buscando solucionar esses agentes mais comuns, reavaliando a cada 48 horas a necessidade da persistência do tratamento e a confirmação do agente pelo meio

de cultura. É recomendado ainda a realização da punção lombar para investigar meningite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

- **Pneumotórax**

O pneumotórax pode ocorrer de forma espontânea, porém é mais comum nos recém-nascidos portadores de doenças pulmonares, principalmente nos que necessitam de tratamento com ventilação mecânica, pois a pressão transpulmonar se eleva, podendo gerar distensão e ruptura de alvéolos. Além disso os danos mecânicos causados por mal posicionamento ou imperícia de tubos endotraqueais, cateteres, laringoscópios e sondas alimentares podem facilitar a passagem de ar para o espaço pleural. Em casos que o pneumotórax já esteja formado, as condutas podem ser esperar de 1 a 2 dias para o ar extrapulmonar ser absorvido pelo corpo, geralmente nos casos assintomáticos, ou realizar a toracocentese com agulha *butterfly* ou cateter intravenoso com agulha interna para os casos de pneumotórax sintomáticos, ou seja, que estejam acarretando prejuízo e que não podem esperar, e por fim a drenagem torácica para retirar pneumotórax originados em neonatos sob ventilação com pressão positiva (CLOHERTY *et al*., 2015). A utilização de surfactante diminuiu a incidência do pneumotórax em diversos estudos (MCPHERSON *et al*., 2018).

- **Enfisema**

O Enfisema Intersticial Pulmonar (EIP) é uma entidade clínica frequente nos neonatos que sofrem de SDRA e sua patogenia acontece por consequência da imaturidade pulmonar associada à ventilação mecânica. Segundo Ramesh, em sua revisão de literatura feita em 2013 cerca de 40% dos RNs que desenvolveram pneumotórax apresentavam SDRA. A sequência de eventos que acomete o RN é uma alta pressão sob os alvéolos que extravasam ar para o interstício perivascular e peribroncovascular. O raio-x de tórax revela imagens hipoatenuantes, serpentiformes e tubuliformes, com formação de coleções císticas. Os resultados dos eventos de extravasamento aéreo são uma redução da complacência pulmonar e a chance de evolução para um pneumotórax, pneumomediastino ou até mesmo pneumopericárdio.

Embora não seja uma condição que necessite tratamento imediato é um fator importante para morbimortalidade em RNs com desconforto respiratório e prematuros.

- **Hemorragia Intraventricular**

A hemorragia intraventricular é uma das complicações frequentes em neonatos, aumentando sua incidência em RNs pré-termo e mais ainda naqueles que sofrem com a SDRA. Dados dos EUA mostram que cerca de 12.000 prematuros desenvolvem a hemorragia intraventricular (IVH- *Intraventricular Hemorrhage*) (BALLABH, 2001). Tipicamente a IVH acomete a região da matriz germinativa periventricular, e essa característica é de fundamental importância para o esclarecimento da fisiopatologia desse sangramento. Esse território é altamente vascularizado, com uma grande concentração de células progenitoras neuronais. O epêndima (membrana que reveste os ventrículos cerebrais e o canal central da medula) se rompe e acontece o extravasamento do sangue também para o espaço intraventricular. A microvasculatura da matriz germinativa tem uma abundância de vasos sanguíneos angiogênicos que exibem uma escassez de pericitos. Esse processo está relacionado a uma alta concentração de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e angiopoietina-2, assim, o desenvolvimento de novos vasos promovem uma alta demanda metabólica e consumo de oxigênio pelas células dessa região, determinando por fim uma hipóxia tecidual. Estudos sugerem que um estado de hipóxia no tecido cerebral, afetará em maior parte a matriz germinativa (BALLABH, 2001). Dessa forma, um estado com menor oxigenação aumenta a expressão de angiopoietina e VEGF. Podemos citar quatro componentes que explicam a fragilidade dos vasos e fisiopatologia da IVH: componente de demanda, morfológico, maturidade e fluxo sanguíneo.

Componente de demanda: o grande substrato metabólico e de oxigênio necessário para a matriz já foi elucidado, no entanto, é necessário esclarecer o motivo que esse alta demanda corrobora com o sangramento. A tônica da compreensão deste componente atravessa a expressão dos pericitos. Estes são células neuronais responsáveis por revestir os vasos sanguíneos, desempenhando um papel importante na estabilização e no suporte desses vasos. A alta demanda estimula a formação de novos vasos, no entanto, os pericitos não acompanham esse desenvolvimento vascular. Por consequência, os vasos se tornam mais vulneráveis à pressão do sangue.

Componente morfológico: Os vasos da matriz germinativa na região coronal são de formato circular, enquanto as outras regiões bastante irrigadas como a matriz (substância branca, córtex cerebral) tem um formato mais plano. Essa característica morfológica indica uma fragilidade da matriz. As ramificações terminais do astrócito que terminam nos vasos sanguíneos dão integridade estrutural para os vasos e funcionam como uma barreira cerebral. No entanto, novamente comparando a matriz germinativa com o córtex cerebral e substância branca, foi constatado que ela possui menor expressão de uma proteína do ramo terminal do astrócito: GFAP. Essa proteína confere ao astrócito uma formatação e força mecânica. Essa redução de expressão pode ser um dos indicativos de menor integridade dos vasos na matriz.

Componente de maturidade: Quatro sistemas ligante-receptor regulam o recrutamento de pericitos e a maturação dos vasos (TGF-B, PDGF-B, angiopoietina e S1P1). Qualquer deficiência desses ligantes/receptores resulta em dilatação irregular dos vasos com propensão à hemorragia. Na matriz germinativa de bebês prematuros a expressão de TGF-B está diminuída.

Componente de fluxo sanguíneo: este é o fator que mais se relaciona diretamente com a SDRA em neonatos. Os recém-nascidos que desenvolveram essa angústia respiratória tem muita dificuldade em manter um padrão estável do fluxo sanguíneo cerebral. Todos os casos têm um padrão respiratório desordenado, o que acarreta uma instabilidade no fluxo sanguíneo que chega à região da matriz germinativa. O Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) flutuante apresenta alterações contínuas da velocidade do fluxo sistólico e diastólico.

Para avaliação do fluxo sanguíneo cerebral e verificação do extravasamento sanguíneo o método mais utilizado é a ultrassonografia com *Doppler*. A velocidade do fluxo é estimada por um sonograma - representação gráfica da velocidade de distribuição dos eritrócitos - que indica um padrão flutuante em RN com risco aumentado para IVH. A maioria dos prematuros com hemorragia peri/intraventricular permanecem assintomáticos, no entanto uma abordagem precoce nesses casos é de extrema importância para evitar qualquer dano neurológico ao neonato.

- **Persistência do canal arterial**

O Canal Arterial (CA) é um vaso que comunica a artéria pulmonar com a aorta no feto, ou seja, comunica a circulação pulmonar à sistêmica. Desse modo, faz com que

o sangue ejetado pelo ventrículo direito seja direcionado à aorta, e consequentemente, ocorre chegada de maior volume à placenta, explicitando sua importância. No entanto, o CA deve ser fechado no recém-nascido a termo em dois tempos: o fechamento funcional deve ocorrer, na grande maioria das vezes, nas primeiras 15 horas de vida, pela alta concentração de PaO_2 e diminuição de prostaglandinas. Após a primeira etapa, ocorre diminuição do fluxo e hipóxia local, inibição da produção de prostaglandina e de óxido nítrico, favorecendo o fechamento permanente, que geralmente ocorre dentro da primeira semana de vida, podendo persistir até a terceira semana. Nesta segunda etapa, há destruição do endotélio e formação do tecido conjuntivo, de modo que haja a obliteração completa da luz do canal.

No Recém-Nascido Pré-Termo (RNPT), ocorre a persistência desse canal por período mais prolongado, sendo sua incidência proporcional à prematuridade do recém-nascido e inversamente proporcional ao peso ao nascer. O mecanismo ainda não foi elucidado, porém acredita-se que ocorra pela imaturidade funcional e pela concentração elevada de prostaglandina E2 no prematuro. Outros fatores precipitantes são: stress respiratório, como a SDRA, o uso de surfactante exógeno, ou de furosemida, o aporte hídrico excessivo nos primeiros dias de vida e a sepse neonatal.

As modalidades de tratamento são: medidas de suporte, uma vez que o CA pode ter seu fechamento espontâneo; tratamento medicamentoso ou fechamento cirúrgico. O tratamento deve ser individualizado, de acordo com as necessidades de cada paciente, e instituído o mais precoce possível, de modo a garantir bom prognóstico. Ainda, é relevante ressaltar que o fechamento do canal arterial reduz risco de hemorragia pulmonar, hemorragia cerebelar, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, enterocolite necrosante e morte. O uso de furosemida, diurético de alça, deve ser evitado, pois aumenta a síntese de prostaglandina E2 renal, reduzindo a probabilidade de encerramento espontâneo do CA. São utilizados inibidores da síntese de prostaglandinas como indometacina ou ibuprofeno, os quais conseguem induzir o fechamento do CA na maioria dos casos. A indometacina tem maior eficácia quando administrada na primeira semana de vida e pode, ainda, reduzir o risco de hemorragia intracraniana e de disfunção renal. No entanto, tem menor resultado em neonatos mais prematuros e pode aumentar o risco de doença pulmonar crônica. O ibuprofeno tem eficácia semelhante à indometacina, mas também pode aumentar risco de doença pulmonar crônica e hipertensão pulmonar. O tratamento cirúrgico se mostra muito eficaz e com baixos

índices de mortalidade para o fechamento de grandes canais com repercussão hemodinâmica importante. Porém, por ser um procedimento invasivo, não é isento de complicações. Como profilaxia, devem ser usados corticosteroides no período antenatal de forma a auxiliar a maturação pulmonar do feto.

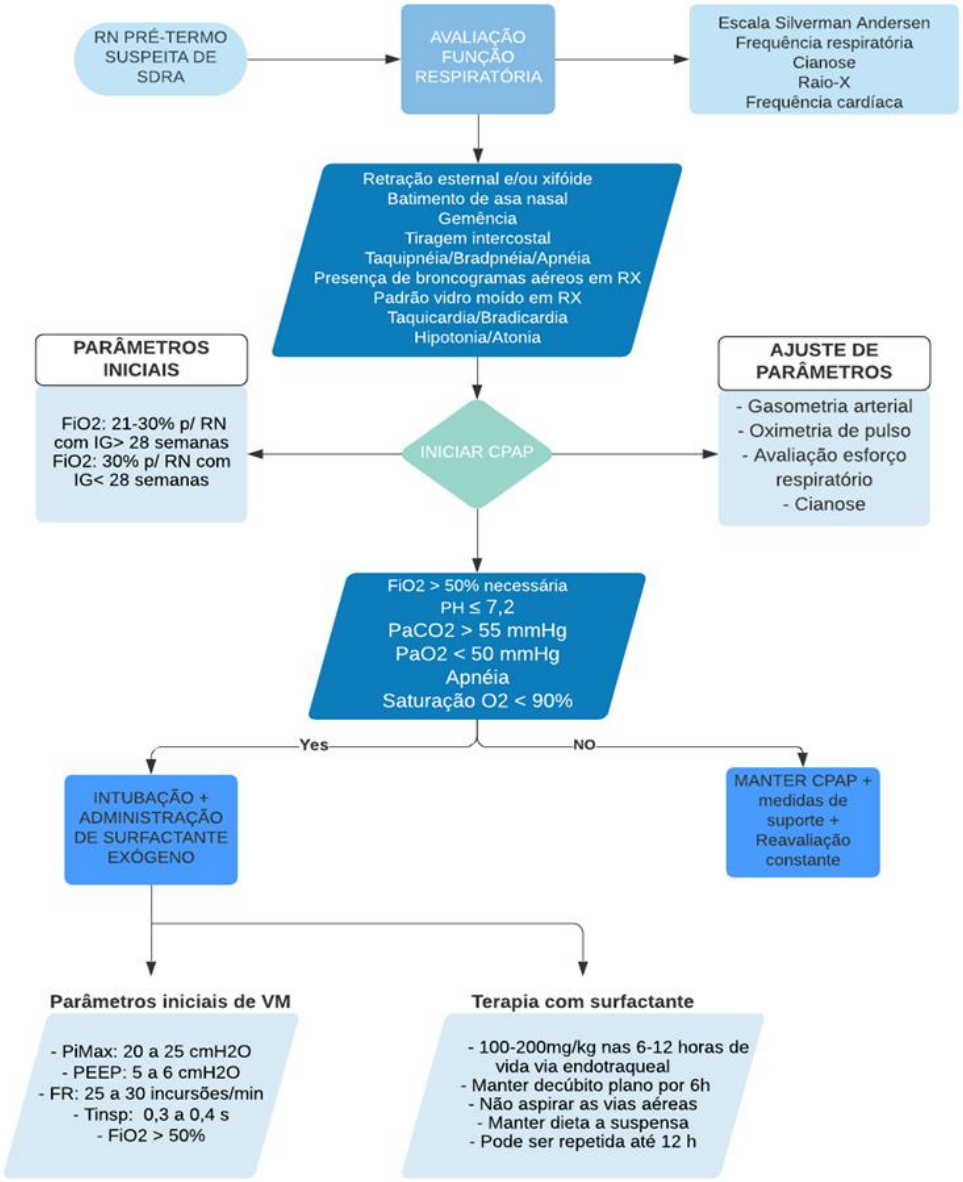
- **Broncodisplasia**

A Broncodisplasia Pulmonar (BDP) é um distúrbio relacionado às intervenções (oxigenioterapia e ventilação mecânica) realizadas em recém-nascidos prematuros com síndrome do desconforto respiratório. Os pulmões do prematuro são mais vulneráveis à inflamação decorrente da ventilação mecânica. Consequentemente, há formação de cicatrizes pulmonares, interferindo no desenvolvimento normal dos pulmões e dificultando a respiração do lactente. A BDP é diretamente proporcional ao grau de prematuridade e inversamente proporcional ao peso do recém-nascido prematuro ao nascimento. Ocasiona hospitalizações frequentes e prolongadas, com altos índices de mortalidade e alterações do crescimento pôndero-estatural e desenvolvimento neuropsicomotor.

Os fatores de risco mais importantes incluem prematuridade, ventilação mecânica, toxicidade pelo oxigênio e infecções. Podem apresentar diferentes graus comprometimento pulmonar, com dificuldade para respirar, taquidispneia, fadiga, dependência de oxigênio (O_2), hipercapnia, chiado no peito e tosse. O diagnóstico é realizado em pré-termos com IG 32 semanas que apresentam dependência de O_2 com 28 dias de vida e alterações típicas na radiografia dos pulmões. Na criança muito prematura (IG < 32 semanas), o diagnóstico é realizado quando a idade gestacional corrigida é de 36 semanas, pois a dependência prolongada de O_2 pode refletir problemas de força muscular. As alterações típicas na radiografia de tórax incluem enfisema, cicatrizes pulmonares e atelectasias. O tratamento envolve uso de suplementos nutricionais, restrição líquida, uso de oxigênio e/ou suporte ventilatório, medicamentos e prevenção de infecções, abordados de acordo com as necessidades individuais. O uso de oxigênio deve ser de forma contínua, incluindo durante o sono e alimentação. A oxigenação inadequada pode resultar em desnutrição e problemas cardíacos secundários (hipertensão pulmonar). No entanto, o excesso de oxigênio pode causar danos principalmente à retina e pulmões. Os medicamentos que devem ser prescritos são

diuréticos a fim de evitar que haja acúmulo de água no pulmão; broncodilatadores de modo que melhore a passagem de ar para os pulmões; e corticosteroides, que diminuem a inflamação pulmonar, mas sempre pesando os riscos oferecidos. Outros fármacos podem ser necessários, dependendo da condição e comorbidades do lactente.

5. FLUXOGRAMA DE MANEJO DO NEONATO SUSPEITO DE SDRA



5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMOEDO, M.K. *et al*. Pulmonary interstitial emphysema: a case report and review of the literature. Radiologia Brasileira, v.46, n.5, p.317–319, 2013.

AREIA, A.L. *et al* . Corticoterapia para maturação pulmonar fetal. Acta Obstetric Ginecology Portuguesa, Coimbra, v. 12, n. 4, p. 311-313, 2018.

AVERY, M.E. & MEAD, J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. The American Journal of Diseases of Children, v.2, n.1, p.97:517, 1959.

BALLABH, P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatric Research, v.1, n.67, p.1-8, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Avaliação dos cuidados neonatais sob a perspectiva da atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: relatório técnico: Método Canguru, 2005. Disponível em: www.saude.gov.br/criança. Acesso em: 14 de novembro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido : guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília : Ministério da Saúde, v.2, 2014.

BRASIL. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, v.2, 2012.

CLOHERTY, J.P. *et. al* Manual de neonatologia / editores John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark.; tradução Cláudia Lúcia Caetano de Araújo e outros; revisão técnica Silvano Figueira de Cerqueira. Guanabara Koogan, v.1, n.7, 2015.

COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—OBSTETRICS. *et al*. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. Obstetrics and gynecology, v. 120, n. 4, p. 964, 2012.

CORREA JUNIOR, M.D; COURI, L.M; SOARES, J.L. Conceitos atuais sobre avaliação da maturidade pulmonar fetal. Femina: Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia., v. 42, n. 3, p. 141-148, 2014.

COSTA, A.M. *et al.* A função pulmonar no período neonatal. O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar. Editora FIOCRUZ, 2004.

EISNER, M.D. *et al.* Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine, v. 164, n. 2, p. 231-236, 2001.

FANAROFF, A.A. *et. al.* Klauss & Fanarrof: alto risco em neonatologia / Avroy A. Fanaroff, Jonathan M. Fanaroff ; tradução Adilson Dias Salles e outros. Elsevier, v.1, n.6, 2015.

GIL, B.M.K. *et al.* Avaliação da maturidade pulmonar fetal pela contagem dos corpos lamelares no líquido amniótico. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 32, n. 3, p. 112-117, 2010.

GOMELLA, T.L. *et al.* Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. New York: McGraw-Hill Education Medical, 2013.

HERMANSEN, C.L. *et al.* Newborn respiratory distress. american family physician, v. 92, n. 11, p. 994-1002, 2015.

HICKS, M.J.; LEVY, M.L.; ALEXANDER, J. Subcutaneous fat necrosis of the newborn and hypercalcemia: case report and review of the literature. Pediatric Dermatolology, v. 10, n. 3, p. 271-276, 2003.

IYER, R. & BANSAL, A. What do we know about optimal nutritional strategies in children with pediatric acute respiratory distress syndrome? Annals of Translational Medicine, v. 7, n. 19, p. 1-8, 2019.

MCPHERSON, C. *et al.* Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. Neonatal Network, v. 37, n. 3, p. 169-177, 2018.

MHAIRI, G. *et. al.* Avery neonatologia, fisiopatologia e tratamento do recém-nascido/tradução Sylvia Elgg, revisão técnica Lilian Sadeck. Guanabara Koogan, v.7, n.2, 2018.

OLABARRIETA, I. *et al.* Hospital admission due to respiratory viral infections in moderate preterm, late preterm and term infants during their first year of life. Allergologia Et Immunopathologia, v. 43, n. 5, p. 469-473, 2015.

POLIN, R.A. *et. al.* Neonatologia prática / Richard A. Polin, Mervin C. Yoder; tradução Camila Nogueira. Elsevier, v.5, n.2, 2016.

RAMESH, B.Y. & RAMDAS, V. Predisposing factors, incidence and mortality of pneumothorax in neonates. Minerva Pediatric, v.65, n.4, p.383, 2013.

RIBEIRO, M.A.S. *et al*. Diagnóstico rápido da síndrome do desconforto respiratório por aspirado bucal em recém-nascidos prematuros, Jornal de Pediatria, v. 95, n. 4, p. 489-494, Aug. 2019.

RODRIGUES, É.F. Glicocorticoterapia na indução da maturidade pulmonar fetal. Monografia (Bacharelado em Farmácia.) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Rio Verde, p.59, 2016.

SHABAAN, A.E. *et al*. Role of serum (1,3)-β-d-glucan assay in early diagnosis of invasive fungal infections in a neonatal intensive care unit. Jornal de Pediatria, v. 94, n. 5, p. 559-565, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Tratado de Pediatria. 4. ed. São Paulo: Manole, p.2471, 2017.

SOUZA, A.B.G. *et. al*. Unidade de Terapia Intensiva neonatal: cuidados ao recém-nascido de médio e alto risco / autora e organizadora Aspásia Basile Gesteira Souza. Editora Atheneu, 2015.

TRATADO DE PEDIATRIA: Sociedade Brasileira de Pediatria. Manole, v.1, n.2, 2010.

VALENTINE, S.L. *et al*. Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatric Critical Care Medicine. v. 16, n. 5, p. 73-85, 2015.

WONG, J.J. *et al*. Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. v. 20, n. 10, p. 1-7, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Thermal protection of the newborn: a practical guide. Geneva: World Health Organization, p. 17–22, 1997.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 37

ACNE PEDIÁTRICA

AUTORES

ANA CECÍLIA DE MENÊZES NÓBREGA[1]
GABRIEL DANTAS LOPES[1]
GLEIDE MARIA GATTO BRAGANÇA[3]
ÍRIS GABRIELA SANTOS TAVARES[2]
IZAILZA MATOS DANTAS LOPES[4]
LARISSA DANTAS SOBRAL[1]
MARIA ALICE MENEZES MOURA[1]

FILIAÇÃO

[1]Estudante de Medicina da Universidade Tiradentes – UNIT.
[2]Estudante de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS.
[3]Especialista em Pediatria pela SBP, Especialista em Dermatologia pela SBD, Mestre em Saúde e Ambiente pela Universidade Tiradentes - UNIT, Professora de Dermatologia da Universidade Tiradentes- SE, Preceptora de Dermatologia Pediátrica da Residência de Pediatria do Hospital Universitário de Sergipe.
[4]Especialista em pediatria pela SBP, Mestre e Doutoranda em saúde e Ambiente, docente da Universidade Tiradentes - UNIT, Supervisora do Internato da UNIT e coordenadora da Residência de Pediatria do Hospital e Maternidade Santa Isabel.

1. INTRODUÇÃO

A acne é uma dermatose inflamatória crônica caracterizada pelo distúrbio da unidade polissebácea e se caracteriza pela presença de comedões abertos e fechados, e lesões inflamatórias como pápulas, pústulas, nódulos, abscessos e fístulas (POOLE & MCNAIR, 2020). As lesões se distribuem de acordo com a maior concentração de unidades pilossebáceas, como na fronte e porção central da face, mas também podem acometer o pavilhão auricular, as regiões anterior e posterior do tórax, a região cervical, os braços e o couro cabeludo (POOLE & MCNAIR, 2020). Este capítulo apresenta grande importância por se tratar da mais prevalente desordem cutânea em adolescentes e possuir grande potencial para causar efeito psicológico negativo longo e duradouro nos pacientes acometidos (SAKIYAMA & ABAGGE, 2020; ZAENGLEIN, 2018).

2. EPIDEMIOLOGIA

Consiste em um assunto de relevância na pediatria, visto que 80% a 90% dos casos ocorrem em adolescentes e adultos jovens. Afeta ambos os sexos, possuindo, geralmente, maior gravidade em homens e maior persistência nas mulheres. Apresenta-se frequentemente em adolescentes, cerca de 85% das pessoas entre 12 e 24 anos, sendo relativamente incomum a acne infantil, com menos de 2% dos casos (ZAENGLEIN, 2018; EISENSTEIN *et al.*, 2018).

3. ETIOPATOGENIA

De caráter benigno e etiologia multifatorial, um conjunto de fatores hormonais, ambientais e genéticos (autossômico dominante) predispõem a sua patogenia (EISENSTEIN *et al.*, 2018).São quatro os fatores implicados e inter-relacionados na fisiopatogênese da acne: aumento da produção de sebo, hiperqueratinização folicular, presença e atividade da bactéria *Cutibacterium acnes* e liberação de mediadores inflamatórios na pele (OGÉ *et al.*, 2019).

O aumento da produção de sebo ocorre pela estimulação das glândulas sebáceas aos níveis de andrógenos adrenais em bebês do sexo feminino e andrógenos adrenais e testiculares no sexo masculino, seja por excesso de andrógenos ou por uma sensibilidade aumentada das glândulas aos níveis hormonais normais (POOLE & MCNAIR, 2020).

Além do amadurecimento do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas na puberdade, que leva à hipertrofia da glândula e alteração da composição do sebo, há o aumento da descamação das células queratinizadas, dando origem à hiperqueratinização e formação de uma espécie de "rolha", que faz a obliteração acroinfundibular por ceratose e dificulta a drenagem do sebo, tendo assim formado o comedão. (AZULAY *et al.*, 2019; EISENSTEIN *et al*., 2018).

Devido à retenção do sebo há multiplicação de diversos microrganismos – *Cutibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis* e *Malassezia furfur* – componentes do microbioma da pele. O *Cutibacterium acnes* possui lipases que agem sobre os triglicerídeos, liberando ácidos graxos responsáveis pela irritação, e apresenta mecanismos de quimiotaxia e de ruptura do comedão, levando à formação de pápulas, pústulas e nódulos inflamatórios (AZULAY *et al.*, 2019; BAGATIN, 2010; OGÉ *et al*., 2019).

Fatores externos, como dieta hiperglicêmica, estilo de vida, fármacos, cosméticos e o acúmulo de substâncias tóxicas e químicas no ambiente, também corroboram com a fisiopatogenia da acne. Tais fatores, em particular a dieta hiperglicêmica e hábitos de vida não saudáveis, somado a fatores genéticos, podem levar ao hiperinsulinismo, com consequente desenvolvimento de uma resistência à insulina. Como reflexo, há um aumento da liberação de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) – estimulação da proliferação de queratinócitos e sebócitos e a produção de ácidos graxos e andrógenos gonadais, aumentando também a sensibilização dos seus receptores periféricos – e uma diminuição da atividade da IGFBP3 (proteína ligadora de IGF-I tipo 3), diminuindo a apoptose dos queratinócitos e corneócitos. A alta ingestão de laticíneos compartilham do mesmo mecanismo fisiopatológico, associando-se à acne moderada a grave, e alimentos que contenham ácidos graxos polinsaturados ômega 6, capazes de estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, também influenciam no desenvolvimento da acne (AZULAY *et al.*, 2019; DAI *et al*., 2018).

4. QUADRO CLÍNICO

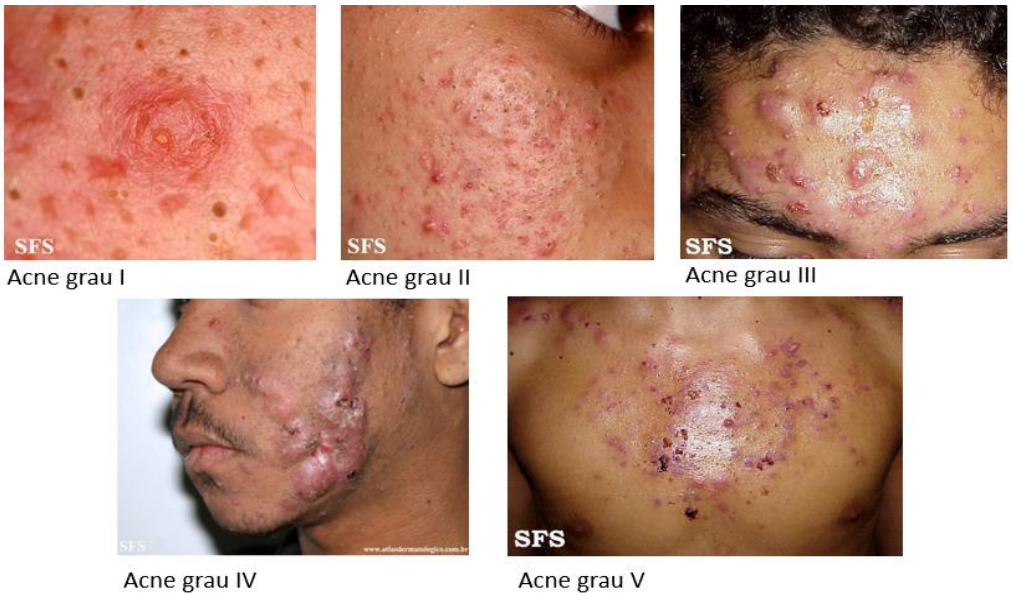
A acne pediátrica caractetiza-se pela presença de lesões primárias – comedões abertos e fechados, pápulas, pústulas e nódulos – e secundárias, nos casos de

cicatrização e alteração da pigmentação. As lesões se distribuem de acordo com a maior concentração de unidades pilossebáceas como na fronte e porção central da face, mas também podem acometer o pavilhão auricular, as regiões anterior e posterior do tórax, a região cervical, os braços e o couro cabeludo (YAN, 2010; MENDOZA *et al*., 2019).

A classificação da acne abrange tanto a idade de início de acometimento, em acne neonatal, acne infantil, acne pré-adolescente e acne do adolescente ou vulgar, quanto o seu caráter inflamatório e não inflamatório, conforme o número e gravidade das lesões (Figura 1): acne grau I ou comedoniana, não inflamatória com predomínio de comedões; acne grau II ou pápulo-pustulosa, inflamatória com presença de lesões pápulo-pustulosas além dos comedões; acne grau III ou nódulo-abscedante, inflamatória com presença de nódulos; acne grau IV ou conglobata, forma grave inflamatória, com mútiplos nódulos, abcessos, fístulas e presença de lesões secundárias; e acne grau V ou fulminante, com lesões inflamatórias necrotizantes predominantes em tronco (EISENSTEIN *et al.*, 2018; POOLE & MCNAIR, 2020).

Na acne de período neonatal (Figura 2), apesar de ser geralmente autolimitada, é importante realizar o diagnóstico diferencial com outras afecções, como a pustulose cefálica benigna neonatal (Figura 3), dermatose pápulo-pustular, eritemato-escamosa e heterogênea, normalmente sem comedões, relacionadas à *Malassezia spp* e de acometimento facial (MENDOZA *et al*., 2019).

Figura 1. Classificação da acne conforme a presença de inflamação.



Fonte: Acervo fotográfico do Dermatology Atlas; Fotos do Dr. Samuel Freire da Silva.

Figura 2. Acne neonatal

Figura 3. Pustulose cefálica benigna

Fonte: Acervo fotográfico do Dermatology Atlas; Fotos do Dr. Samuel Freire da Silva.

5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico para a acne pediátrica é clínico e geralmente fácil, por ter um quadro típico: lesões características na face, no dorso e no tórax anterior, sem manifestações sistêmicas (EISENSTEIN *et al.*, 2018).

5.1. Acne neonatal

Na acne neonatal, deve-se fazer o diagnóstico diferencial, afastando dermatoses com erupções pustulosas que aparecem entre a primeira e a quarta semana de vida no RN, como a melanose pustulosa transitória neonatal, a miliária, a foliculite pustulosa eosinofílica e, especialmente, a pustulose cefálica neonatal benigna (Tabela 1). Além dessas afecções é preciso também diferenciar essa patologia de outras condições mais graves, tranquilizando os pais sobre a benignidade da acne neonatal, que geralmente desaparece espontaneamente, sem deixar cicatrizes (ZAENGLEIN *et al.*, 2017).

As erupções são auto-limitadas, mas se for necessário tratamento, pode ser feito com peróxido de benzoíla a 2,5% ou um antibiótico tópico (eritromicina ou clindamicina), em casos mais leves (MENDOZA *et al.*, 2019). Nos raros pacientes em que as erupções apareçam a partir dos 18 meses até os 7 anos de idade (conhecida como "*Mid-Childhood Acne*", ou Acne da segunda infância), deve-se pensar em disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com uma profunda avaliação endocrinológica para descartar a hiperplasia adrenal congênita ou tumores - sinais de virilização, puberdade

precoce e anormalidades de crescimento apontam para tal diagnóstico (PICARDO *et al.*, 2017).

Tabela 1. Pústula neonatal cefálica versus acne neonatal.

	Pústula neonatal cefálica	Acne Neonatal
Epidemiologia	Comum: >20-50% em RN a termo Masculino:feminino = 1:1	Rara Masculino > feminino
Fatores patogênicos prováveis	Reação inflamatória a *Malassezia spp.*	Produção androgênica
Idade típica de início	~5 dias a 3 semanas	~6 semanas a 1 ano
Duração típica	Semanas a 3 meses	6 a 18 meses
Morfologia das lesões	Pápulas e pústulas	Comedões abertos e fechados, pápulas, pústulas e, ocasionalmente, nódulos
Distribuição	Bochechas, testa, olhos, queixo > pescoço, couro cabeludo, tórax	Principalmente bochechas
Cicatrizes	Ausentes	Ocasionalmente presentes
Tratamento	Em geral, não é necessário; Imidazólico tópico ou hidrocortisona	Necessário de forma mais frequentemente; Retinóides tópicos, peróxido de benzoíla, antibióticos; menos frequente, antibióticos e retinóides orais.
Outras patologias associadas	Ocasionalmente, dermatite seborreica	Raramente, uma desordem endócrina. Deve-se considerar quando a afecção dermatológica for severa e acompanhada de sinais e sintomas característicos (como virilização e crescimento anormal); Aumento da probabilidade de desenvolver acne severa na adolescência.

Fonte: Zaenglein *et al.* (2017).

5.2. Acne na adolescência

No adolescente, o diagnóstico de acne vulgar é feito de forma mais minuciosa e detalhada. Ao exame físico, avalia-se o tipo, o número e a localização dessas alterações para determinar o grau de gravidade, de 1 a 5. É preciso verificar a sensibilidade da pele e a tendência para formação de cicatrizes. Para essa faixa etária, os principais diagnósticos diferenciais divergem dos da neonatal, como por exemplo: as foliculites, a rosácea, a dermatite perioral, as erupções acneiformes e os tumores benignos (hiperplasia sebácea, siringoma e angiofibromas da esclerose tuberosa). É necessário salientar que, na consulta pediátrica de adolescentes, a acne seja abordada, ainda que ela

não seja a queixa, pois muitos acreditam que a acne é esperada na adolescência, e que não necessita de tratamento ou cuidados. Além disso, é importante que haja a educação do adolescente e dos familiares ou acompanhantes sobre a fisiopatologia, os fatores de melhora e de piora (enfatizando a influência de hábitos alimentares, a utilização de medicamentos, anabolizantes e determinados cosméticos na condição dermatológica), além de buscar desmistificar algumas concepções sobre tratamentos caseiros que possam agravar a situação (EISENSTEIN *et al.*, 2018).

Em relação ao tratamento, existe uma gama de opções entre tópicos e sistêmicos. Busca-se aquele que mais se adeque ao grau de gravidade, à eficácia, e observando os efeitos adversos e o custo-benefício. Os produtos tópicos (sabonetes esfoliantes com enxofre ou ácido salicílico, géis com peróxido de benzoíla, ácido salicílico, nicotinamida, retinoide e ácido azelaico) são essenciais para a pele com acne, e podem ser usados isoladamente, nas formas leves a moderadas, ou associados à terapia sistêmica em formas mais avançadas. O protetor solar livre de óleo, em gel ou toque seco deve ser usado diariamente e reaplicado de acordo com seu fator de proteção, para evitar o aparecimento ou agravamento de novas manchas. Os efeitos adversos mais comuns da terapêutica tópica são xerose, eritema, descamação e fotossensibilidade (BRAGANÇA, 2017).

O tratamento sistêmico baseia-se na administração de antibióticos orais, como a eritromicina ou tetraciclina (contraindicado para menores de 12 anos), que agirão sobre a infecção mais intensa, normalmente a partir da acne grau II moderada. Para adolescentes do sexo feminino com menor resposta à terapia convencional – por excesso de produção ou hipersensibilidade a hormônios androgênicos, em quadros de acne associada ao hirsutismo, seborreia e alopécia – utiliza-se o tratamento hormonal, com os contraceptivos orais, espironolactona e ciproterona. Deve-se atentar e esclarecer à paciente sobre os diversos efeitos colaterais sistêmicos que podem surgir com essa linha de tratamento. No caso de correção de cicatrizes, utilizam-se técnicas terapêuticas como microcirurgias, dermoabrasão, *peelings*, laser e preenchimentos (EISENSTEIN *et al.*, 2018).

5.2.1. Principais Tratamentos

Nos tópicos abaixo, são listadas mais detalhadamente as opções terapêuticas relacionadas aos fatores fisiopatológicos responsáveis pelo desenvolvimento da acne (BRAGANÇA, 2017; GRABER *et al*., 2015).

Hiperqueratinização folicular e descamação anormal

1. Retinoides tópicos: tanto na acne comedoniana quanto na acne inflamatória, normalizam a hiperqueratose folicular e previnem a formação do microcomedo. Podem ser usados como monoterapia na acne comedoniana.
2. Terapia hormonal: os androgênios estimulam a produção do sebo, fator contribuinte para a formação da acne. É voltado especialmente à mulheres com acne leve a moderada, mesmo na ausência de estado hiperandrogênico.
3. Ácido azelaico: tem propriedades antimicrobianas, comedolíticas e anti-inflamatórias. Também inibe a tirosinase e pode reduzir a hiperpigmentação pós-inflamatória.
4. Retinoide oral: eficaz no tratamento da acne grave. Na prática clínica, também é usado para acne moderada resistente a outros tratamentos ou associada a cicatrizes significativas. O uso de retinoides orais deve ser feito em monoterapia, e os riscos de efeitos adversos, como a teratogenicidade, devem ser cuidadosamente explicados à paciente do sexo feminino para que faça uso de anticoncepcional oral durante e até dois meses após o término do tratamento. Deve ser assinado o em termo de consentimento livre e esclarecido mensalmente e fazer acompanhamento com exames específicos para utilização desta medicação.

Opções que atuam sobre o aumento de produção de sebo

1. Isotretinoína oral.
2. Terapias hormonais.

Opções que atuam na proliferação de *C. acnes*

1. Peróxido de benzoíla: usado na acne inflamatória com o benefício de terapia antimicrobiana, levando à redução do número de *C. acnes* que coloniza a pele. Se combinado com antibióticos orais, há provavelmente melhor resultado.
2. Antibióticos tópicos e orais: na acne moderada à inflamatória severa, os pacientes precisam de um tratamento mais agressivo. Os antibióticos orais, cuja classe mais usada é a dos macrolídeos (tetraciclina, clindamicina, minociclina e eritromicina), possuem propriedades antibacteriana e anti-inflamatória. Os tópicos mais usados são a eritromicina e a clindamicina.
3. Ácido azelaico.

Opções que atuam na inflamação

1. Isotretinoína oral.
2. Tetraciclinas orais.
3. Retinoides tópicos.
4. Ácido azelaico.

Na abordagem terapêutica, os esquemas abaixo podem auxiliar o pediatra a escolher a terapêutica de acordo com o grau de gravidade da acne (Tabela 2).

Tabela 2. Abordagem terapêutica de acordo com a classificação de gravidade da acne.

	Abordagem terapêutica
Acne grau I ou comedoniana	Retinoide tópico ou ácido azelaico (noite)
Acne grau II ou pápulo-pustulosa	Antimicrobiano tópico (peróxido de benzoíla isolado ou associado a um antibiótico tópico) pela manhã e retinoide tópico (noite)
Acne grau II ou pápulo-pustulosa moderada	Peróxido de benzoíla (manhã), antibiótico sistêmico (eritromicina ou tetraciclina), retinoide tópico (noite)
Acne grau III ou nódulo-abscedante	Isotretinoína oral
Acne grau IV ou conglobata/severa	Isotretinoína oral
Acne grau V ou fulminante	Isotretinoína oral

Fonte: Tabela adaptada de Graber *et al.* (2015).

No adulto jovem e especialmente no adolescente, existem maiores questões de curso emocional e psicossocial, visto que, nessa fase, há uma grande necessidade de pertencimento e encaixe social. A insatisfação com a aparência, a vergonha e a perda da

própria confiança ligadas a essa dermatose podem gerar estresse, ansiedade e até mesmo depressão, afetando significativamente a qualidade de vida do paciente, como é avaliado sistematicamente por questionários validados, como o *Children Dermatology Life Quality Index* (CDLQI). Assim, além do diagnóstico precoce e dos tratamentos farmacológicos que previnam lesões secundárias, é importante que o médico faça uma boa escuta e procure sinais de ansiedade e baixa autoestima, analisando a necessidade de um encaminhamento a psicólogos, trabalhando com um olhar integral e multidisciplinar, visando à recuperação da autoestima e da qualidade de vida do paciente. Deve-se ainda ressaltar a possibilidade de remissões e exacerbações entre períodos de melhora, para que o paciente não abandone o tratamento, posto que a baixa adesão é uma das principais causas de falha terapêutica (BRAGANÇA, 2017; OLSEN *et al*., 2016).

6. CONCLUSÃO

A acne é uma patologia que afeta não só o aspecto físico e o estético, mas que também interfere negativamente na percepção do indivíduo sobre si mesmo e sobre como os outros o veêm, gerando danos de cunho mental e social.

Além de um bom olhar clínico, o profissional deve ter uma postura empática e atenta a sinais que extrapolem a inspeção da pele, buscando trazer, associados à resolutividade clínica, o apoio psicológico, a fim de recuperar a autoestima e melhorar a qualidade de vida do paciente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZULAY, V.; BALDISSERA, T.P.; MANELA, A.M. Diet influence on skin diseases. Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana, v. 47, n. 2, p. 103-108, 2019.

BAGATIN, E. Acne e erupções acneiformes. In: Walter BJ, Nilton Di C, Criado PR (eds.). Tratado de dermatologia. Atheneu, v.1, n.1, p.561-81, 2010.

BONETTO, D.V. Acne na adolescência . Adolesc Saude, v. 1, n. 2, p. 10-13, 2004.

BRAGANÇA, G.M.G. ACNE. *In*: Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria, Manole, v.4, n. 9, p. 599-603, 2017.

DAI, R. *et al*. The effect of milk consumption on acne: a meta-analysis of observational studies. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 32, n. 12, p. 2244-2253, 2018.

EISENSTEIN, E. *et al.* Acne na adolescência. *In:* SBP (org.), Departamento Científico de Adolescência. Guia Prático de Atualização da Sociedade Brasileira de Pediatria, v.2, n. 9, p. 1-13, 2018.

GRABER, E. *et al*. Treatment of acne vulgaris. UpToDate. 2015. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acne-vulgaris/print#subscribeMessage. Acesso em: 19/11/2020.

MENDOZA, K.M. *et al*. Acné neonatal. Dermatologia revista mexicana, v. 63, n. 1, p. 101-103, 2019.

OGÉ, L.K.; BROUSSARD, A.; MARSHALL, M.D. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. American Family Physician, v. 100, n. 8, 2019.

OLSEN, J.R. *et al*. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis. British Journal of Dermatology, v. 174, n.1, p. 853–861, 2016.

PICARDO, M.; EICHENFIELD, L.F.; TAN, J. Acne and Rosacea. Dermatology and Therapy, v. 7, n. 1, p. 43–52, 2017.

POOLE, C.N. & MCNAIR, V. Acne Infantil. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020.

RODRIGUES NETO, E. M. *et al*. Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. Boletim Informativo Geum, v. 6, n. 3, p. 59-66, 2015.

SAKIYAMA, R.R.; ABAGGE, K.T. Dermatoses na infância: perfil dos pacientes atendidos no mutirão de dermatologia pediátrica. Residência Pediátrica, v. 0, 2020.

SILVA, S.F. Acne neonatal. Acervo fotográfico do Dermatology Atlas. Disponível em: http://www.atlasdermatologico.com.br/img?imageId=50 . Acesso em: 19, novembro 2020.

SILVA, S.F. Pustulose cefálica benigna. Acervo fotográfico do Dermatology Atlas. Disponível em: http://www.atlasdermatologico.com.br/img?imageId=11228 . Acesso em: 19, novembro 2020.

SILVA, S.F. Acne Grau I. Acervo fotográfico do Dermatology Atlas. Disponível em: http://www.atlasdermatologico.com.br/img?imageId=27 . Acesso em: 19, novembro 2020.

SILVA, S.F. Acne Grau II. Acervo fotográfico do Dermatology Atlas. Disponível em: http://www.atlasdermatologico.com.br/img?imageId=23 . Acesso em: 19, novembro 2020.

SILVA, S.F. Acne Grau III. Acervo fotográfico do Dermatology Atlas. Disponível em: http://www.atlasdermatologico.com.br/img?imageId=17 . Acesso em: 19, novembro 2020.

SILVA, S.F. Acne Grau IV. Acervo fotográfico do Dermatology Atlas. Disponível em: http://www.atlasdermatologico.com.br/img?imageId=10147 . Acesso em: 19, novembro 2020.

SILVA, S.F. Acne Grau V. Acervo fotográfico do Dermatology Atlas. Disponível em: http://www.atlasdermatologico.com.br/img?imageId=21 . Acesso em: 19, novembro 2020.

YAN, A.C. Acne e doenças relacionadas. In: Pride HB, Yan AC, Zaenglein AL (eds.). Dermatologia pediátrica. Elsevier, v.1, n.1, p. 29-4, 2010.

ZAENGLEIN, A.L.; GRABER, E.M.; THIBOUTOT, D.M. Acne Vulgaris. In: BOLOGNIA, J. L.; SCHAFFER, J.V.; CERRONI, Lorenzo. Dermatology. Elsevier Saunders, v.4, n.1, p. 545-560, 2017.

ZAENGLEIN, A.L. Acne Vulgaris. The New England Journal of Medicine, v. 379, n. 14, 2018.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS

Editora Pasteur

CAPÍTULO 38

TABAGISMO NA INFÂNCIA: UMA ABORDAGEM SISTEMÁTICA

AUTORES

PEDRO SADDI DE CARVALHO[1]
CLARICE MARQUES MOTTA ANDRADE[1]
DANIELA TEIXEIRA BARREIROS[1]
HELOISA DE MATOS ANTUNES[1]
MARCELO DOS SANTOS MOURÃO[1]
MARIA LUIZA MOTA VIDAL[1]
ISAAC PÊGO SANTOS[2]

FILIAÇÃO

[1]Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH).
[2]Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte. MG.

1. INTRODUÇÃO

O tabaco, mesmo que nos últimos anos tenha sofrido declínio entre quantidade de usuários nas áreas urbanas em uma escala mundial, ainda se apresenta como um problema de saúde pública muito importante, especialmente em relação a classe pediátrica, foco deste capítulo. É comprovado que o tabaco pode causar danos em quase todos os órgãos do corpo (PETERSON & HECHT, 2017). Os danos causados pela exposição ao tabagismo, seja ele passivo ou ativo, na população pediátrica, em todas as suas diferentes fases, contribuem para diversos efeitos nocivos à saúde dessa população em específico, visto que o consumo ativo por jovens tem aumentado significativamente desde o ano de 2012, dados apontam que cerca de 1,78 milhões de estudantes norte americanos já tiveram contato com o tabagismo, em especial suas novas apresentações, como os e-cigarretes (SIQUEIRA, 2017), o que aumenta a preocupação em relação ao processo do uso crônico por essa jovem população, em especial pela nicotina, como pelos problemas no desenvolvimento tanto físico quanto mental do jovens, o que evidencia o tabagismo como um problema também na área da pediatria, o que será abordado de maneira mais profunda no capítulo a seguir.

Este capítulo tem o objetivo de apresentar uma abordagem sistemática sobre as implicações da exposição ao tabagismo na população pediátrica. Será dissertado acerca da epidemiologia desse hábito, os efeitos do tabagismo na gestação, nos recém-nascidos, nas crianças e nos adolescentes, assim como as repercussões na saúde. Para isso, será abordado a fisiopatologia das substâncias do cigarro no organismo, incluindo o tabagismo passivo, e expor a intenção e o alvo da indústria do tabaco ao apresentar os variados tipos de cigarros existentes no mercado atual. Além disso, esse capítulo vai tratar sobre o papel do pediatra em situações relacionadas ao tabagismo na faixa etária infantil.

2. MÉTODO

Realizou-se busca na base de dados PubMed com os descritores "*pediatric and tobacco*" e "*pediatric and nicotine*", foram priorizados os artigos de revisão dos últimos 5 anos, na língua inglesa, voltado para recém-nascidos, crianças e adolescentes.

Para aproximarmos o estudo da realidade do Brasil, foi necessário a inclusão de materiais do Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA) e Sociedade Brasileira de Pediatria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Epidemiologia

O tabagismo é considerado um grave problema de saúde pública e seus impactos estão além da área da saúde, com destaque também para a econômica, ambiental e social. Alguns fatores são preditivos para o início e manutenção desse hábito, com destaque para idade, sexo, condição econômica e também escolaridade. Tabaco se mantém como a principal causa reversível de morbi mortalidade nos EUA (MAKADIA*et al.*, 2017). Embora represente um problema em escala global, dados epidemiológicos demonstrados pela Sociedade Brasileira de Pediatria revelam significativa redução de tabagistas em áreas urbanas a uma escala mundial, sendo que o Brasil tem adotado a mesma postura, com uma queda de cerca de 35% no número de fumantes entre os anos de 1989 para 2003. Segundo dados do INCA, no ano de 2019, a porcentagem de total de fumantes com 18 anos nas 27 capitais brasileiras é de 9,8%, sendo 7,7% entre as mulheres e 12,3% entre os homens. Ao se analisar esses dados, percebe-se que o vício acomete mais a faixa inferior aos 25 anos ou após os 65 anos e o nível de escolaridade está relacionado diretamente com seu considerável aumento, visto que a quantidade de entrevistados com até 8 anos de escolaridade (21,1% entre os homens e 12,2% entre as mulheres) excede quase ao dobro em relação aos entrevistados com mais de 12 anos de escolaridade. Ainda de acordo com o INCA,em relação às gestantes, foi realizada pesquisa com mães de crianças com idades que variam entre o nascimento aos seis meses matriculadas em programas de puericultura em unidades básicas de saúde de Ribeirão Preto indicam que 19,2% são tabagistas ativas, 28,2% passivas e 16,8% ativas e passivas, mostrando uma alta prevalência nessa população e que evidencia o tabagismo como um problema pediátrico.

Segundo a última Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) (BENFAM, 1996), aproximadamente 13% das mulheres que tiveram filhos nos cinco anos que antecederam a pesquisa não haviam realizado nenhuma consulta de pré-natal.

Dessas, 9% eram residentes nas regiões urbanas e 32% no meio rural. A menor cobertura de pré-natal foi encontrada no Nordeste (75%) e a maior no Estado do Rio de Janeiro (96%). Essa pesquisa demonstra que o acesso à assistência pré-natal é um problema significativo para a população rural, principalmente nas regiões Norte e Nordeste.

3.2 Gestantes e Recém-nascidos

Os efeitos do tabagismo durante a gestação causam complicações à saúde materna e também a saúde fetal, os malefícios são tantos, que justificam dizer que o feto é um fumante passivo; que inala a fumaça de cigarro involuntariamente em um ambiente aéreo. A mulher, quando fuma durante a gestação, expõe seu feto não apenas aos componentes da fumaça do cigarro que cruzam a placenta, mas também às alterações na oxigenação e metabolismo placentário, e às mudanças no seu próprio metabolismo, secundárias ao fumo. Torna-se evidente que o hábito de fumar no período gestacional é responsável por aumento nas taxas de aborto espontâneo, de parto pré termo e, até mesmo, de morte perinatal (MCGRATH-MORROW *et al*., 2020).

A exposição pré e perinatal à nicotina tem sido relacionada a alterações da cognição, desenvolvimento psicomotor e outros efeitos biológicos. A exposição fetal aos componentes do tabaco também compromete o crescimento dos pulmões e leva à redução das pequenas vias aéreas, implicando em alterações funcionais respiratórias na infância, que persistem ao longo da vida. O desenvolvimento pulmonar modificado pode estar associado ao aumento do risco futuro de doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica, câncer de pulmão e doenças cardiovasculares (MCEVOY & SPINDEL, 2016).

3.3 Crianças

De acordo com a legislação brasileira, Lei 8.069, de 13 de Julho de 1990 artigo 2º, por meio do Estatuto da Criança e do Adolescente considera-se criança a pessoa que possui até 12 anos de idade incompletos.

Sabe-se que as crianças têm muitos direitos, dentre eles possuir uma saúde plena, integral e de qualidade. Apesar disso, alguns fatores agem negativamente sobre a

saúde da criança. É imperioso citar que um dos grandes malefícios que afetam essa faixa etária é o tabagismo.

As crianças podem demonstrar manifestações mais graves no que tange à exposição ao tabaco devido ao período de desenvolvimento, podendo ser mais susceptíveis ao aparecimento e agravos de comorbidades, principalmente respiratórias e neurológicas, mas que também podem afetar a grande maioria dos sistemas do corpo (MAKADIA *et al*., 2017).

Não existe um nível seguro ou uma quantidade livre de risco de exposição e inalação à fumaça do cigarro, muitas crianças são submetidas ao contato desde cedo, em contextos como uma mãe que fumou durante toda a gestação ou um pai que fuma em casa e o filho acaba se tornando um tabagista passivo, exemplos bastante comuns e frequentes em muitas famílias brasileiras (PETERSON & HECHT, 2017).

Sintomas como tosse, coriza, sibilo, dispneia, exacerbação de quadros clínicos já estabelecidos como asma e até mesmo casos mais graves como morte infantil súbita, podem ser demonstrados por crianças que são fumantes passivas. Essa passividade tabágica pode ser comprovada pelos níveis metabólicos de nicotina, mesmo que em níveis reduzidos (PETERSON & HECHT, 2017).

3.4 Adolescentes

Considera-se como adolescente o indivíduo na faixa etária entre 13 a 18 anos. Esses são os mais propensos ao tabagismo precoce, por inúmeros fatores, como, por exemplo, amigos e familiares fumantes, por influência de terceiros (PROKHOROV *et al*., 2016), o marketing, a divulgação em filmes e séries, além da diversidade de apresentações destes produtos.

Em artigo da *American Academy of Pediatrics*, há a comprovação que o adolescente fumante está 16 vezes mais propenso a se tornar um adulto fumante (SIQUEIRA *et al*., 2017). Apesar disso, o adolescente tabagista possui maior chance de utilizar álcool e drogas ilícitas (CAMENGA & KLEIN, 2016), além de poder se enquadrar em transtornos relacionados ao uso do tabaco.

Os cigarros eletrônicos despertaram a curiosidade de inúmeros adolescentes, havendo um aumento significativo do uso de tais dispositivos devido a grande variedade de formas, aromas e sabores (SIQUEIRA, 2017; PETERSON & HECHT, 2017;

PROKHOROV *et al*., 2016) gerando a falsa ideia que não há presença de nicotina. Com isso, em 2019, nos Estados Unidos da América foi descoberto o EVALI (*E-cigarrete or Vapping, product use-Associated Lung Injury*) conhecida como "doença do cigarro eletrônico", tendo como prevalência, adolescentes e jovens adultos. Contudo, McGrath-Morrow, correlacionou o aumento das taxas de suicídio e tentativas de ingerir "*pods*" de nicotina entre adolescentes e jovens adultos com o maior risco de desenvolvimento de transtornos mentais nos que fazem uso de cigarros eletrônicos.

3.5 O Papel do pediatra

Em vista dos dados da OMS de que cerca de 10% das pessoas que morrem em decorrência do tabagismo são as fumantes passivas, nessa estatística inclui-se bebês e crianças, se faz necessário uma intervenção por parte do pediatra para ajudar na alerta aos pais e responsáveis sobre como a exposição passiva ao cigarro pode trazer inúmeros malefícios para o desenvolvimento e também para a saúde em geral das crianças. E ainda de acordo com a OMS, 90% dos casos de tabagismo se iniciam antes dos 19 anos, muito devido a exposição diária e entendimento de que esse ato quando feito por pais e responsáveis pode ser perpetuado pelos mesmos, portanto se enquadrada como doença pediátrica. É necessário um olhar mais aprofundado do pediatra para identificar uma possível exposição ao tabagismo na rotina do seu paciente e trabalhar para erradicar esse foco.

3.6 Fisiopatologia

A fumaça do cigarro é composta por mais de 4.700 substâncias químicas, sendo em torno de 200 tóxicas, entre elas: monóxido de carbono, alcatrão, nicotina e aldeído (PISCIOTTA *et al*., 2018). Dentre os compostos presentes nessa fumaça, mais de 60 estão relacionadas com o câncer, como o de laringe, cavidade nasal, pulmão e esôfago.

Fumar está relacionado com o aumento de processos inflamatórios, por elevar proteína C reativa (PCR), e com o fator de necrose tumoral *alfa* (NUNES & CASTRO, 2011). Quando inalada, a fumaça do cigarro leva à ativação de células de defesa, como os macrófagos e os neutrófilos, e ao aumento de substâncias oxidantes no organismo, entre elas as espécies reativas de oxigênio (PRETTO *et al*., 2016).

Um dos principais fatores que causam as alterações é o processo oxidativo, mas, em um primeiro momento, o organismo tenta combatê-lo por meio de enzimas do sistema antioxidante, como a catalase e glutamina peroxidase. Quando o organismo perde essa capacidade de sobrepor os compostos oxidantes, as alterações se instalam e começam a causar prejuízo funcional ao indivíduo, como: aumento de células caliciformes e crescimento hipertrófico das células mucosas (PRETTO *et al*., 2016). Essas alterações e o aldeído levam à diminuição do transporte de muco e, por consequência, ao seu acúmulo, favorecendo o desenvolvimento de processos inflamatórios na mucosa e, assim, maior predisposição a doenças respiratórias (PISCIOTTA *et al*., 2018; PRETTO *et al*., 2016).

A nicotina é a principal responsável pela dependência química do tabagismo, levando cerca de 7 segundos para chegar ao Sistema Nervoso Central e promover a sensação de prazer (PISCIOTTA *et al*., 2018). O mecanismo de ação dessa via é por meio da ligação com receptores colinérgicos nicotínicos, que estão presentes no cérebro, mas existem vários receptores envolvidos no mecanismo de ação neurobiológico da nicotina (SIQUEIRA, 2017).

O monóxido de carbono por sua vez prejudica a oxigenação no organismo humano por formar uma ligação estável com a hemoglobina sérica, formando o composto chamado de carboxihemoglobina, impedindo a troca gasosa nos tecidos e, assim, diminuindo a capacidade aeróbica e podendo causar elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial (PISCIOTTA *et al*., 2018; BRASIL, 2015).

Visto isso, pode-se inferir que a fisiopatologia relacionada ao tabagismo é multifatorial e extensa, causando danos à fisiologia do organismo humano e, consequentemente, à saúde do tabagismo.

3.7 O tabagismo passivo e suas implicações

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que o tabaco é responsável pela morte de 8 milhões de pessoas por ano, sendo que cerca de 1,2 milhão é o resultado de não-fumantes expostos ao fumo passivo. O tabagismo passivo é a inalação da fumaça de derivados do tabaco por indivíduos não fumantes, que convivem com fumantes respirando as mesmas substâncias tóxicas que esse inala. A fumaça vinda do cigarro que se difunde no ambiente, contém em média três vezes mais nicotina e monóxido de

carbono e até 50 vezes mais substâncias cancerígenas do que a fumaça que o fumante ativo inala, sendo assim, a preocupação com os efeitos do tabagismo passivo é oportuno, já que pessoas expostas ao tabagismo ambiental têm maior chance, em relação às não expostas, de desenvolver doenças (INCA, 2020).

Entre os fumantes passivos, as crianças são as mais afetadas, por passarem mais tempo expostos à fumaça, especialmente quando o fumante é a mãe ou cuidador e por serem impotentes na mudança desta situação. Fumar durante a gravidez traz sérios riscos para a saúde da mulher e do feto, tais como: abortos espontâneos, nascimentos prematuros, bebês de baixo peso, mortes fetais e de recém-nascidos, complicações com a placenta e sangramento. Além disso, a gestante que fuma apresenta mais intercorrências durante o parto e tem o dobro de chances de ter um bebê de baixo peso e baixa estatura, comparando-se com a gestante que não fuma. Tais complicações devem-se, principalmente, aos efeitos do monóxido de carbono e da nicotina exercidos sobre o feto, após a absorção pelo organismo materno. Durante o aleitamento, quando a mãe é fumante, principalmente naquelas que consomem vinte ou mais cigarros por dia, a criança recebe nicotina através do leite, podendo resultar intoxicações resultando em agitação, vômitos, diarréia e taquicardia (MCEVOY & SPINDEL, 2017).

As crianças fumantes passivas apresentam uma grande chance de adquirir enfermidades respiratórias como bronquite, pneumonia, e bronquiolite, em relação àquelas cujos familiares não fumam (INCA, 2020). É, portanto, fundamental que os adultos tenham a consciência de não fumarem em locais em que estejam crianças, para que elas não sejam transformadas em fumantes passivos, pois devido ao seu organismo ainda se encontrar em desenvolvimento, as crianças, especialmente as mais novas, são mais vulneráveis aos efeitos da exposição à fumaça do tabaco (BRASIL, 2015). Vale ressaltar a importância do pediatra nessa luta contra a extinção do tabagismo passivo da vida das crianças, devendo estar atento e ser agente importante na identificação e orientação dos riscos (SBP, 2017).

3.8 As repercussões na saúde

A repercussões à saúde são causadas por substâncias como nicotina, monóxido de carbono, componentes químicos, alcatrão, entre outros (SIQUEIRA, 2017), os quais

comprometem diferentes sistemas e não apenas o respiratório como se acreditava anteriormente.

O tabagismo gera ao seu usuário, maior risco de desenvolver cânceres em diversos órgãos como, pulmão, esôfago, pâncreas (SIQUEIRA, 2017), cólon, reto, laringe, fígado, entre outros (PETERSON & HECHT, 2017).

No sistema nervoso, a nicotina eleva a concentração de cortisol, reduz percepção da dor e gera disfunção no ciclo sono-vigília; além de agir no sistema cardiovascular, onde se em altas doses de nicotina, gera hipotensão e redução da frequência cardíaca. Ainda sobre o impacto no sistema cardiovascular, poderá ocorrer a predisposição à doenças coronarianas e periféricas, maior risco de ocorrer um acidente vascular encefálico e aterosclerose (SIQUEIRA, 2016; MCGRATH-MORROW *et al.*, 2020).

A nicotina possui ação na alteração do apetite e do metabolismo, mas varia de acordo com seu uso, em casos agudos, gera redução do apetite e aumento da taxa metabólica, enquanto que em uso crônico, essa situação se opõe (SIQUEIRA, 2016).

Em relação ao sistema respiratório, poderá haver redução da função pulmonar, aumento de infecções do trato respiratório inferior, tosses, dispneia, sibilos e maior risco de doenças como, asma, bronquiolite, rinite alérgica (PETERSON & HECHT, 2017).

Além de todos os efeitos citados, há os transtornos relacionados ao uso de tabaco e a abstinência do mesmo, que são caracterizados como transtornos psiquiátricos e podem gerar grande impacto na vida dos usuários (CAMENGA & KLEIN, 2016).

3.9 A indústria x pediatria

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) foi elaborado pelo Ministério da Saúde (MS) em conjunto com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) na década de 1980 e tem como um de seus objetivos a prevenção de iniciação do tabagismo entre as crianças e adolescentes (INCA, 2020). Somado a esse Programa, tem-se a Lei Nº 9.294 de 1996 que restringia a propaganda relacionada à produtos tabágicos e em 2011, após modificações e leis federais, passa a proibir(SZKLO *et al.*, 2020). Apesar dessas e de outras políticas brasileiras existentes de combate ao tabagismo, a indústria do tabaco encontra meios de atrair crianças e adolescentes a consumirem seus produtos(INCA, 2020), por meio de brechas na lei ou pelo

redirecionamento para mídias de difícil controle da fiscalização, como propaganda por celular, videogames e influenciadores digitais (SZKLO *et al.*, 2020; WHO, 2019).

No cenário contemporâneo, as inovações dos produtos para atrair o público jovem tem sido feito com base na adição de sabores, como o mentol, e na correlação com a tecnologia, com o novo cigarro eletrônico (CAMENGA & KLEIN, 2016). Além disso, é feito investimento em embalagens coloridas e modernas e em aditivos, que tem como objetivo amenizar a sensação de irritabilidade e aspereza e aumentar a umidade na cavidade oral (FERNANDES *et al.*, 2014). A saborização com o mentol torna o cigarro mais preferível por proporcionar, além de um gosto bom, uma sensação anestésica e analgésica. O que a indústria não expõe é que essa inovação dos cigarros aumenta a chance de causar dependência (WHO, 2019; SIQUEIRA, 2018).

3.10 Tipos de cigarro

O tabaco é uma planta (*Nicotiana tabacum*) cujas folhas são utilizadas na confecção de- diferentes produtos que têm como princípio ativo a nicotina, a principal causadora de dependência. Há diversos produtos derivados de tabaco, como: cigarro, charuto, cachimbo, cigarro de palha, cigarrilha, bidi, tabaco para narguilé, rapé, fumo-de-rolo e dispositivos eletrônicos para fumar (INCA, 2020).

Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), dentre eles: cigarros eletrônicos, cigarros aquecidos, vaporizadores de ervas secas e produtos híbridos, são aparelhos que funcionam com bateria e têm diferentes formas e mecanismos, podendo ter formato de cigarros, canetas e *pen drives.* Em sua maioria contêm aditivos com sabores, substâncias tóxicas e nicotina, que além de causar a dependência, gera adoecimento e morte (MCGRATH-MORROW *et al.*, 2020). Os fabricantes têm convicção de que o primeiro contato dos adolescentes com o cigarro é repulsivo pelo efeito aversivo da nicotina e do sabor desagradável do tabaco. Com isso, a indústria do tabaco nos últimos anos introduziu diversos tipos de aromas e sabores, desenvolvendo produtos com aditivos para dar sabores adocicados aos cigarros, tais como açúcar, mel, cereja, tutti-frutti e chocolate, buscando tornar o primeiro contato com o cigarro menos aversivo para esse grupo, mascarando o gosto ruim e facilitando a primeira tragada (PETERSON & HECHT, 2017).

Sendo assim, os aditivos aumentam a absorção de nicotina e seus efeitos no Sistema Nervoso Central além de reduzirem o sabor desagradável e a sensação de irritação da fumaça, podendo encorajar ou reforçar o uso do tabaco e, assim, contribuir para o aumento das taxas de iniciação e do tabagismo entre jovens.

4. CONCLUSÃO

É notório que o cigarro e outras formas de tabaco são prejudiciais à saúde de todos, infere-se nesse capítulo que seus malefícios são evitáveis com uma ação: cessação do tabagismo, por isso devem ser feitas políticas de conscientização e intervenções da população de forma mais ativa e eficaz, permitindo com que mulheres grávidas, crianças e adolescentes evitem o uso e o contato com a nicotina, evitando assim agravos e desenvolvimento de doenças. Desde cedo devem ser propostas mudanças de hábitos e principalmente estabelecer que o ambiente intrafamiliar é importante para a formação do indivíduo, ou seja a família é a matriz de transmissão de valores e comportamentos, portanto sua influência de hábitos como fumar, pode ser transmitidas de forma direta ou indireta para as crianças, o que deve ser evitado a todo custo para que meninos e meninas não sejam alvos precoces, e nem consequentemente futuros consumistas da indústria do tabaco.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Lei Nº9294, de 15 de Julho de 1996. Dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumígeros, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9294.htm. Acesso em: 20 Out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Tabagismo passivo: Você conhece os riscos? Blog da Saúde. Disponível em: http://www.blog.saude.gov.br/index.php/35553-tabagismo-passivo-voce-conhece-os-riscos. Acesso em: 20 Out. 2020.

CAMENGA, D.R.; KLEIN, J.D. Tobacco Use Disorders. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, v. 25, n. 3, p. 445–460, 2016.

DALY, J.B. *et al.* Interventions by Health Care Professionals Who Provide Routine Child Health Care to Reduce Tobacco Smoke Exposure in Children: A Review and Meta-analysis. JAMA pediatrics, v. 170, n. 2, p. 138–147, 2016.

FERNANDES, J.M.*et al.* Fatores Socioambientais e Mídia: Exposição e Influência ao Tabagismo e Uso de Drogas na Infância. Cadernos de Educação, Saúde e Fisioterapia, v. 1, n. 2, 2014. Disponível em: http://revista.redeunida.org.br/ojs/index.php/cadernos-educacao-saude-fisioter/article/view/345. Acesso em: 20 Out. 2020.

INCA. Aditivos em cigarros / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Comissão Nacional para a Implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco e de seus Protocolos. - 2ª reimpressão - Rio de Janeiro : Inca, 2014.

INCA. Crianças, adolescentes e jovens. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tabagismo/criancas-adolescentes-jovens. Acessoem: 20 Out. 2020.

MARQUES, A.C.P.R.& LARANJEIRA, R.R. Tabaco: um problema pediátrico. Revista Paulista de Pediatria, v. 27, n. 4, p. 352–353, 2009.

MAKADIA, L.D. *et al.* Tobacco Use and Smoke Exposure in Children: New Trends, Harm, and Strategies to Improve Health Outcomes. Current Allergy and Asthma Reports, v. 17, n. 8, p. 55, 2017.

MCEVOY, C.T.& SPINDEL, E.R. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. Pediatric Respiratory Reviews, v. 21, p. 27–33, 2017.

MCGRATH-MORROW, S.*et al.* The Effects of Nicotine on Development. Pediatrics, v. 145, n. 3, 2020.

NUNES, S.O.V.; CASTRO, M.R.P.; CASTRO, M.S.A. Tabagismo: Tabagismo, Comorbidades e Danos à Saúde. In: NUNES, Sandra Odebrecht Vargas; CASTRO, Márcia Regina Pizzo (org.). Tabagismo: Abordagem, Prevenção e Tratamento. Eduel, p. 17-38, 2011.

O CIGARRO E OS SEUS MALEFÍCIOS. Fiocruz.br. Disponível em: http://www.iff.fiocruz.br/index.php/8-noticias/471-cigarro-maleficios#:~:text=N%C3%A3o%20existe%20n%C3%ADvel%20seguro%20de,fuma%C3%A7a%20que%20o%20fumante%20inala. Acesso em: 20 Out. 2020.

PETERSON, L.A.& HECHT, S.S. Tobacco, E-Cigarettes and Child Health. Current Opinion in Pediatrics, v. 29, n. 2, p. 225–230, 2017.

PISCIOTTA, A. B. S. *et al*. EFEITOS NOCIVOS DO TABAGISMO NO SISTEMA RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO DA LITERATURA. Pesquisa e Ação, Online, v. 4, n. 2, p. 1-10, nov./2018.

PRETTO, C.R. *et al*. O Tabagismo e o Estresse Oxidativo na Fisiopatologia da Doença Pulmonar e Obstrutiva Crônica. Jornal de Pesquisa - Ciências da Saúde: Salão do Conhecimento UNIJUÍ. 2016.

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DO TABAGISMO. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo. Acesso em: 20 Out. 2020.

PROKHOROV, A.V.*et al*. Nicotine and Tobacco Use Prevention among Youth and Families. Seminars in Oncology Nursing, v. 32, n. 3, p. 197–205, 2016.

QUAIL, M. Thomas. Nicotine Toxicity: Protecting Children from E-cigarette Exposure. Nursing, v. 50, n. 1, p. 44–48, 2020.

SANTOS, R.A.M.*et al*. Uso de tabaco entre adolescentes: revisão de literatura. SMAD. Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas, v. 6, n. 2, p. 350–364, 2010.

SIQUEIRA, L.M. Committee On Substance Use And Prevention. Nicotine and Tobacco as Substances of Abuse in Children and Adolescents. Pediatrics, v. 139, n. 1, 2017.

SZKLO, A.S.*et al*. Interferência da Indústria do Tabaco no Brasil: a Necessidade do Ajuste de Contas. Revista brasileira de cancerologia, p. 1–10, 2020.

TABAGISMO. INCA - Instituto Nacional de Câncer.Tabagismo: O Papel do Pediatra. Sociedade Brasileira de Pediatria - Departamento Científico de Pneumologia. SBP, n.2, p. 1 - 7, 2017.

WHO. Report on the Global Tobacco Epidemic. World Health Organization. 2019.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 39

ACOMPANHAMENTO DO RECÉM-NASCIDO DE ALTO RISCO

AUTORES

ELISA BENETTI DE PAIVA MACIEL[1]
NAHIMAN ASSAD FERREIRA SALEH [2]
THAYSER NAYARAH ESTANISLAU SOUSA[3]
MARIA LUIZA RODRIGUES NASCIMENTO[4]
RAFAELLA ROSA LOBO DE ANDRADE[5]
TAINÁ BATISTA ARRUDA[6]
BÁRBARA MARTINS MELLO DE OLIVEIRA[7]
JULIANA FERNANDES SAAR GARCIA[8]
LORENA RODRIGUES DE CARVALHO[9]
NATÁLIA ARAÚJO BARRETO[10]
JAIRA VANESSA DE CARVALHO MATOS[11]
ANA JOVINA BARRETO BISPO[12]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[13]
GABRIELLA SILVEIRA HERCULANO[4]
VINÍCIUS BARBOSA DOS SANTOS SALES[13]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (Univaço/IMES), Ipatinga-MG.
[2]Acadêmica da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília-SP.
[3]Acadêmica da Faculdade de Medicina de Rio Verde - FAMERV/UniRV, Rio Verde-GO.
[4]Acadêmica do Centro universitário das américas - FAM, São Paulo – SP.
[5]Acadêmica da Faculdade de Medicina de Rio Verde - UniRv, Aparecida de Goiânia - GO.
[6]Acadêmica do Centro universitário das américas - FAM, São Paulo – SP.
[7]Acadêmica do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (Univaço/IMES), Ipatinga-MG.
[8]Acadêmica do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (Univaço/IMES), Ipatinga-MG.
[9]Acadêmica da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG.
[10]Acadêmica da Universidade de Tiradentes, Aracaju-SE.
[11]Acadêmica da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-SE.
[12]Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-SE.
[13]Acadêmica(o) da Universidade Federal de Sergipe, Lagarto-SE.

1. INTRODUÇÃO

O Recém-Nascido de Alto Risco (RNAR) é definido como aquele exposto a situações em que há maior risco de evolução desfavorável e maior morbimortalidade comparada à média geral. Para o ministério da saúde, crianças com baixo peso ao nascer, prematuridade, asfixia grave (Apgar < 7 no quinto minuto de vida), internamento ou intercorrência na maternidade, mãe adolescente, mãe com menos de oito anos de estudo, residência em área de risco e história de mortes de crianças menores de cinco anos na família são considerados fatores de risco e a apresentação de um deles é suficiente para classificar estas crianças como recém-nascidos de risco. Dentre estes critérios, os que exercem maior impacto sobre a morbimortalidade infantil são a prematuridade e o baixo peso ao nascer (FORMIGA; SILVA & LINHARES, 2018).

O nascimento prematuro atinge anualmente um número próximo a 15 milhões de Recém-Nascidos (RN) no mundo. No Brasil, representa cerca de 10 a 15% dos nascidos vivos, contabilizando, aproximadamente, 360 mil por ano, o que equivale a quase mil novos prematuros por dia no país. As principais causas de óbitos neonatais destes bebês são evitáveis e estão relacionadas à gestação, ao parto e à assistência neonatal. A sistematização da assistência à mãe e ao RN é essencial para a abordagem rápida e eficiente dos fatores de risco, assim como para a promoção da participação ativa do pediatra (SBP, 2018).

O objetivo deste estudo foi rever e fortificar os protocolos de atendimento ao RNAR, desde a preparação para a alta da UTI (Unidade de Terapia Intensiva) neonatal até o acompanhamento ambulatorial com a puericultura especializada.

2. MÉTODO

Este estudo é caracterizado como revisão narrativa de literatura, englobando estudos publicados na área da Pediatria para correto manejo dos RNAR. Foram considerados resultados em português e inglês, e preferidos documentos publicados por Sociedades como a Brasileira de Pediatria e o Ministério da Saúde.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Preparando o RNAR para a alta hospitalar

O primeiro passo para a boa saúde do recém-nascido de alto risco, após seu nascimento e cuidados hospitalares, é a alta hospitalar adequada. A mesma deve ser organizada uma a duas semanas antes da alta de fato, visto que este processo depende de fatores como: estabilidade fisiológica; pais e/ou cuidadores treinados para prestar cuidados básicos ao bebê; plano de alta concluído; e garantia de seguimento ambulatorial para a monitorização do crescimento, do desenvolvimento e para a realização de intervenções que venham a ser necessárias preventiva e terapeuticamente (SILVEIRA, 2012).

As 3 competências fisiológicas fundamentais para a alta deste recém-nascido são: ser capaz de alimentar-se exclusivamente por via oral, sem apresentar dificuldades (cianose, dispneia ou engasgo) em quantidade suficiente para garantir crescimento adequado; ser capaz de manter sua temperatura corporal normal; e ter função cardiorrespiratória estável e fisiologicamente madura, isto é, sem apneia ou bradicardia por no mínimo 8 dias (SILVEIRA, 2012).

Os profissionais de saúde devem demonstrar aos pais e/ou cuidadores os cuidados básicos de saúde que deverão ser ministrados ao bebê, solucionar dúvidas e entregar todas as orientações por escrito junto à caderneta de saúde da criança. Os pais deverão ser capazes de reconhecer sinais e sintomas que necessitem de atendimento médico, como hipoatividade, mudança de coloração da pele, apneia e febre. O aleitamento materno deve ser estimulado sempre, orientando a mãe sobre pega correta e ordenha. A vacinação do recém-nascido prematuro, que entra na classificação de alto risco, possui algumas peculiaridades, a saber: aqueles internatos em unidade neonatal não devem receber vacinas com vírus vivo atenuado (como BCG, rotavírus e poliomielite oral); a BCG é apenas indicada após a alta, quando a criança atingir ao menos 2000 gramas; sendo que o mesmo vale para a vacina do rotavírus. O esquema recomendado de consultas de puericultura segue o seguinte calendário: 1ª consulta de 7 a 10 dias após a alta; revisões mensais até os 6 meses de idade corrigida; revisões bi ou trimestrais dos 6 aos 12 meses; revisões trimestrais dos 13 aos 24 meses; revisões semestrais dos 2 aos 4 anos de idade cronológica e anuais dos 4 anos até a puberdade.

Uma equipe multiprofissional também é essencial neste acompanhamento, reforçando a importância do cuidado e sempre praticando uma boa relação com o paciente e sua família (BRASIL, 2011).

3.2 Nutrição após a alta

3.2.1 Aleitamento Materno

O leite materno é sempre a primeira escolha para todos os lactentes, de forma exclusiva até os 6 meses de vida e de forma complementar dos 6 meses até 2 anos ou mais. O início da produção láctea, que pode começar no terceiro trimestre de gestação, gera o colostro, leite rico em proteínas. Sua concentração muda ao longo dos dias: após 1 semana é chamado de leite de transição, e 2 semanas após o parto, de leite maduro, rico em imunoglobulinas, em especial a IgA. Apesar de o leite de mães de prematuros aparentar ser diferente do de mães de RNs a termo, ambos possuem composição semelhante e carregam os nutrientes essenciais para o desenvolvimento da criança, independente da idade gestacional ao parto. Quando necessário, fórmulas lácteas são alternativas ao aleitamento materno e podem, ainda, ser empregadas em conjunto ao mesmo (aleitamento misto) (SILVEIRA, 2012; BRASIL, 2015).

3.2.2 Fórmulas

Quando há impossibilidade de aleitamento materno, deve-se buscar alternativa adequada. Nesse caso, recomenda-se o uso das fórmulas de partida até o sexto mês de vida e para de seis a doze meses, as fórmulas de seguimento. As fórmulas são adaptadas de acordo com a necessidade do lactente e, no caso de prematuros, podem ainda ser preparadas com quantidade maior de proteínas, sódio, potássio, fósforo, cálcio e vitaminas. No caso de RNAR com deficiência primária de lactase, galactosemia, ou alergia à proteína do leite de vaca, fórmulas específicas podem ser utilizadas na dieta (SILVEIRA, 2012).

3.2.3 Introdução da dieta complementar

A partir de 6 meses de vida, recomenda-se a introdução de alimentos complementares sem a interrupção do aleitamento materno. É importante ressaltar que a

introdução de outros alimentos depende da maturidade neurológica do lactente de risco, podendo ser necessária a consideração da idade corrigida como parâmetro em detrimento da idade cronológica (BRASIL, 2015).

3.2.4 Suplementação

Dependendo das condições clínicas, a suplementação pode ser iniciada já na UTI neonatal, sendo as vitaminas com 10 dias e o ferro entre 15 e 2 meses de vida. A suplementação de Vitamina D é altamente recomendável sendo a profilaxia de 400 UI/dia a partir da primeira semana de vida até 12 meses e de 600 UI/dia dos 12 aos 14 meses, inclusive para os em aleitamento materno exclusivo. A Vitamina K1 é dada ao nascer para a prevenção de sangramentos na dose de 0,5 a 1 mg por via intramuscular. A suplementação de vitamina A é indicada para regiões com alta prevalência de deficiência, na dose de 100.000 UI para RN de 6 a 12 meses e 200.000 UI para os de 12 a 72 meses. A deficiência do zinco pode causar déficits de crescimento, desse modo, sua suplementação melhora o crescimento do prematuro e pode ser iniciado com 36 semanas até o sexto mês de idade corrigida, com sulfato de zinco na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia aumentando até a dose máxima de 5 mg/dia (SILVEIRA, 2012).

A suplementação profilática de ferro está indicada para todos lactentes, como descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Suplementação profilática de ferro.

Situação	Recomendação para a suplementação de ferro
RN a termo, peso ideal, em aleitamento materno exclusivo ou uso de menos que 500 mL de fórmula infantil por dia	A partir do 3º mês até os 24º mês de vida na dose de 1 mg de ferro elementar/kg/dia
RN a termo com peso inferior a 2500 g	A partir de 30 dias durante 1 ano a dose de 2 mg/kg/dia Seguido por 1 ano na dose de 1 mg/kg/dia
RN pré termo com peso entre 2500 g e 1500 g	A partir de 30 dias durante 1 ano a dose de 2 mg/kg/dia Seguido por 1 ano na dose de 1 mg/kg/dia
RN pré termo com peso entre 1500 g e 1000 g	A partir de 30 dias durante 1 ano a dose de 3 mg/kg/dia Seguido por 1 ano na dose de 1 mg/kg/dia
RN pré termo com peso inferior a 1000 g	A partir de 30 dias durante 1 ano a dose de 4 mg/kg/dia Seguido por 1 ano na dose de 1 mg/kg/dia

Fonte: Adaptada de: SBP, Diretrizes de Nutrologia e Hematologia-Hemoterapia.

3.3 Triagem neonatal

3.3.1 Biológica

Os testes de triagem neonatal permitem o diagnóstico precoce de patologias congênitas e/ou infecciosas que, apesar de assintomáticas no período neonatal, envolvem um rol de sequelas que interferem na qualidade de vida e no desenvolvimento da criança. A detecção por meio dessa triagem biológica permite interferência terapêutica rápida e diminuição ou eliminação das consequências do quadro (BRASIL, 2002).

O Programa Nacional de Triagem Neonatal engloba o reconhecimento de seis doenças: o hipotireoidismo congênito, as hemoglobinopatias, a fenilcetonúria, a fibrose cística, a deficiência de biotinidase e a hiperplasia adrenal congênita. A orientação para a coleta do Teste do Pezinho é que esta seja realizada preferencialmente entre o terceiro e quinto dia de vida. Para Recém-Nascidos (RNs) de risco, a amostra deve ser obtida por punção venosa periférica por três vezes: na admissão da UTI neonatal, antes do início de medidas medicamentosas, de nutrição ou de transfusão; entre 48 e 72 horas de vida; e no momento da alta ou, no caso de RN que permanece internado, durante o seu 28º dia de vida. RNs nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional e história de transfusão sanguínea devem realizar uma quarta amostragem aos 4 meses de idade cronológica (BRASIL, 2002).

3.3.2 Auditiva

Realizada por meio da Triagem Auditiva Neonatal (TAN), também conhecida como Teste da Orelhinha, deve ser realizada nos primeiros dias de vida, preferencialmente entre 24 horas e 48 horas, na maternidade, ou, no máximo, durante o primeiro mês de vida (exceto nos casos em que a saúde da criança não permita a realização dos exames). Além disso, deve ser organizada em duas etapas: teste e reteste (BRASIL, 2012).

Os indicadores de risco para a deficiência auditiva (Irda) é que orientam o protocolo a ser utilizado (BRASIL, 2012):

- **Neonatos e lactentes sem Irda:** Utiliza-se primeiramente o exame de Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE). Caso não se obtenha resposta satisfatória (falha), repetir o teste de EOAE, ainda nesta etapa de teste. Caso a falha persista, realizar de imediato o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (Peate-Automático ou em modo triagem).
- **Neonatos e lactentes cem Irda:** Utiliza-se primeiramente o teste de Peate-A ou em modo triagem, devido à maior prevalência de perdas auditivas retrococleares não identificáveis por meio do exame de EOAE.

No caso de constatação de perda auditiva condutiva, a criança permanece em acompanhamento otorrinolaringológico e audiológico. Ademais, aqueles neonatos e lactentes com malformação de orelha, mesmo que em apenas uma delas, deverão ser encaminhados diretamente para diagnóstico otorrinolaringológico e audiológico (BRASIL, 2012).

3.3.3 Visual

Realizada por meio do Teste do Reflexo Vermelho (TRV), também conhecida como Teste do Olhinho, o qual deve ser feito nas primeiras 24 horas de vida do bebê, ainda na maternidade. Se trata de uma luz direcionada ao olho da criança a uma distância de 20 cm, que deve refletir uma cor vermelha. Cor opaca, branca ou amarelada, significa a presença de alguma patologia (SÃO PAULO, 2018).

No entanto, em algumas doenças, não é possível observar o reflexo ou sua qualidade é ruim, esbranquiçada. Em caso de reflexo alterado ou suspeito, o paciente deve ser encaminhado para o médico oftalmologista (BRASIL, 2013; SÃO PAULO, 2018).

Ademais, a comparação dos reflexos dos dois olhos também fornece informações importantes, como diferenças de grau entre olhos ou o estrabismo (SÃO PAULO, 2018).

O TRV é uma ferramenta de rastreamento de alterações que podem comprometer a transparência dos meios oculares ou serem prejudiciais à saúde, tais como: Catarata; Glaucoma; Toxoplasmose; Retinoblastoma; e descolamentos de retina tardios (BRASIL, 2013; SÃO PAULO, 2018).

3.4 Acompanhamento do crescimento

Em sua primeira infância, o lactente apresenta um progressivo aumento da atividade celular. Nesse estágio, carências nutricionais e processos infecciosos podem rapidamente afetar o crescimento do RN, sobretudo quando prematuros (GRIFFIN, 2007). Na atualidade, há pouca precisão nos estudos que demonstram o padrão de crescimento ideal para um lactente prematuro, incluindo as consequências cardiovasculares, neurológicas e metabólicas após um extenso período (GIULIANI *et al*., 2015). Durante a monitorização do crescimento, deve-se priorizar as particularidades e vulnerabilidades de cada neonato, afim de se conduzir uma correta aplicação nutricional de acordo com cada idade (SILVEIRA & PROCIANOY, 2019).

A gestão do crescimento do RNAR deve ser realizada desde a sua alta na UTI neonatal. Desse modo, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomenda o uso das curvas de crescimento da *Intergrowth* para pré-termos de 33 semanas, até a 64 semana de concepção. Em seguida, preconiza a aplicação das curvas da Organização Mundial de Saúde. Neonatos prematuros com menos de 32 semanas, devem ser submetidos a avaliação que não se restrinja a dados percentis, mas sim a um ganho satisfatório e constante nos parâmetros de peso e crescimento (SBP, 2017).

3.5 Acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor

O conceito de desenvolvimento é amplo e refere-se a uma transformação complexa, contínua, dinâmica e progressiva, que inclui, além do crescimento, maturação, aprendizagem e aspectos psíquicos e sociais. Por essa razão, a avaliação do desenvolvimento da criança vai muito além do crescimento, sendo essencial analisar o desenvolvimento físico juntamente com o cognitivo e psicossocial, a partir do acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Os fatores de risco para problemas de desenvolvimento podem incluir condições genéticas, biológicas e/ou ambientais (fatores familiares, de ambiente físico e sociais) (RAPPAPORT, 1981).

O baixo peso ao nascer e a prematuridade são eventos que aumentam o risco da criança para alterações globais em seu desenvolvimento, tais como: distúrbios de linguagem, de motricidade, de aprendizagem e atraso neuropsicomotor, podendo, contudo, evoluir durante os primeiros dois anos de vida para padrões de normalidade na

maioria dos casos. As maiores taxas de deficiência ocorrem nas menores faixas de peso e idade gestacional, tendo correlação com a incidência de complicações no período neonatal (OLIVEIRA; LIMA & GONÇALVES, 2003).

Bebês muito prematuros (VPT), nascidos antes de 33 semanas de gestação (GW) correm um risco particularmente alto de uma série de deficiências de desenvolvimento neurológico, incluindo Paralisia Cerebral (PC) e deficiências sensoriais, cognitivas e comportamentais. Verifica-se também que atrasos neurológicos no RN pré-termo e na criança com 1 ano de idade predizem alterações futuras nas habilidades neuromotoras, na função cognitiva e nos indicadores educacionais, comportamentais e psiquiátricos (MARRET *et al.*, 2013).

O Teste de Triagem de Desenvolvimento de Dever (TTDD), foi criado com o objetivo de acompanhar o DNPM de crianças desde do nascimento até os seis anos. O teste de Denver II é considerado adequado para avaliar o DNPM de crianças de zero a seis anos de idade, possui 125 itens divididos em quatro domínios: pessoal-social (aspectos da socialização da criança dentro e fora do ambiente familiar), motor fino-adaptativo (coordenação e manipulação de pequenos objetos), linguagem (produção de som, compreensão e uso da linguagem) e motor grosseiro (controle motor corporal, sentar, caminhar e pular). Esses itens são registrados por meio de observação direta da criança e para alguns deles pode-se solicitar que o responsável informe se a criança realiza ou não determinada tarefa (MORAES, 2010).

O tratamento de uma criança com distúrbio do desenvolvimento poderá ser individualizado ou ser feito em grupo e depende muito de sua complexidade. O adequado manejo poderá variar, podendo ser feito mediante orientações aos pais, realização de exames complementares e tratamento imediato de doenças associadas, como a toxoplasmose ou o hipotireoidismo congênito. O tratamento funcional deve ser instituído a todos os casos independentemente de sua etiologia, assim como a estimulação familiar desde o início da vida da criança (OPAS, 2005).

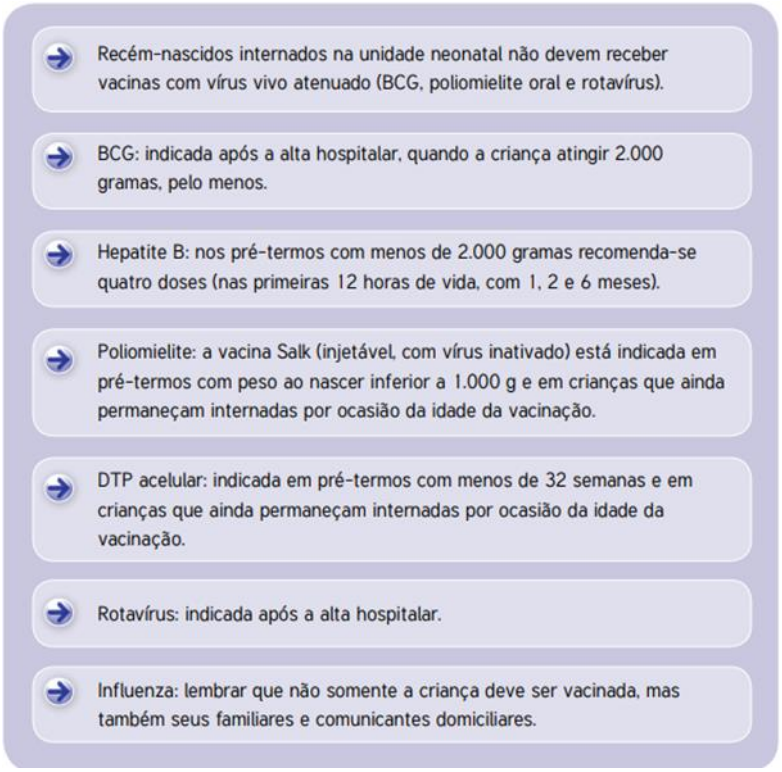
3.6 Imunizações

Uma das atribuições do pediatra durante as consultas de puericultura é a observância do status vacinal do paciente. Os calendários e recomendações a serem seguidas devem ser aquelas presentes no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do

Ministério da Saúde do Brasil e aquelas disponíveis nas notas técnicas da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e da Associação Brasileira de Imunizações (SBIm). O ato de vacinar é tido como responsabilidade social de proteção coletiva, e sua negativa deve ser considerada como negligência. Em casos especiais como os de recém-nascidos de alto risco, a imunização torna-se ainda mais relevante uma vez que este grupo, do ponto de vista imunológico, encontra-se mais susceptível a doenças (CARVALHO & FARIA, 2014).

Algumas orientações gerais a serem seguidas são: não deve-se perder a oportunidade em relação à vacinação; vacina aplicada não necessita ser refeita desde que documentada, ainda que se tenha ultrapassado os prazos indicados para as doses subsequentes; esquemas devem ser reiniciados a partir da interrupção; se houver documentação perdida sem possibilidade de recuperação, deve-se reiniciar todo o esquema de vacinação, adaptando-o de acordo com a idade e respeitando-se os intervalos e as vacinas recomendadas (CARVALHO & FARIA, 2014). Algumas particularidades da imunização do RNAR estão descritas a seguir:

Figura 1. Particularidades da imunização do RNAR.



Fonte: Silveira (2012).

3.7 Manejo de patologias frequentes

3.7.1 Retinopatia da prematuridade

A retina fetal é avascular até a 16ª semana gestacional, quando as células mesenquimais fusiformes iniciam a formação de cordões sólidos que migram da papila do nervo óptico até a ora serrata. Estes cordões sólidos se canalizam para formar a vascularização retiniana madura, a qual alcança o polo nasal na 36ª semana gestacional e o lado temporal termina de vascularizar-se entre a 42ª e 45ª semana pós gestacional. Considerando que os prematuros de baixo peso possuem retinas imaturas em decorrência da baixa idade gestacional, o processo de vascularização retiniana normal sofre interferência, há proliferação de tecido fibrovascular anormal na borda da retina vascular e avascular, e comprometimento do desenvolvimento correto de sua vascularização. De etiologia variada, os principais fatores estão diretamente ligados àqueles que definem o RN como alto risco (CLOHERTY *et al*., 2015).

A RP é diagnosticada por exame da retina com oftalmoscopia indireta; o exame deve ser realizado por oftalmologista treinado na triagem de Retinopatia da Prematuridade (RP). A recomendação atual é pela triagem de todos os recém-nascidos com peso < 1.500 g ou idade gestacional < 30 semanas. Após diagnosticada e classificada, a RP poderá ser manejada por meio de terapia a laser, crioterapia, tratamento antifator de crescimento endotelial vascular e refixação da retina. A melhor indicação varia com cada caso e visa uma melhor qualidade de vida para a criança, visto que, ainda não há estudos que comprovem formas de prevenção contra a RP (CLOHERTY *et al*., 2015).

3.7.2 Displasia broncopulmonar

A Displasia Broncopulmonar (DBP) é uma doença crônica pulmonar resultante de ações realizadas no tratamento do recém-nascido prematuro, com Idade Gestacional (IG) entre 22 e 28, que possui um sistema pulmonar ainda imaturo (LEONE, 2010). Ações como toxicidade pulmonar pelo O_2; ventilação mecânica, volutrauma e barotrauma; edema pulmonar; infecção pulmonar podem causar uma agressão ao pulmão que resulta em cicatrizes pulmonares. Estas podem evoluir para reparação e

restauração das estruturas pulmonares ou para fibrose, a qual interfere diretamente no desenvolvimento pulmonar (SILVA FILHO, 2007).

Para o diagnóstico da DBP, a crianças devem apresentar dependência de oxigênio com 28 dias de vida e alterações típicas na radiografia dos pulmões, como hiperinsuflação pulmonar com espessamento brônquico, atelectasias, traves opacas de fibrose, opacidade intersticial difusa relacionada à presença de liquido pulmonar e/ou inflamação, enfisema pulmonar e em casos graves, aumento da área cardíaca. O tratamento será realizado por meio de oxigenioterapia, restrição hídrica, oferta calórica, cafeína, vitamina A, diuréticos, broncodilatadores e corticoesteroides (LEONE, 2010).

3.7.3 Doença metabólica óssea

A Doença Metabólica Óssea (DMO) em recém-nascidos ocorre, principalmente, pelas quantidades inadequadas e insuficientes de cálcio, fósforo e vitamina D, que podem acarretar em osteopenia da prematuridade, ou raquitismo, devido ao conteúdo mineral ósseo diminuído. Os neonatos com osteopenia são acometidos por um armazenamento mineral inadequado, que leva à desmineralização óssea. Já o raquitismo que ocorre em RNs, é uma consequência da deficiência de vitamina D (MACDONALD & SESHIA, 2018).

A etiologia da DMO é multifatorial, porém as características do RNAR podem predispor essa condição (SBP, 2012). A investigação laboratorial precisa ser iniciada na UTI neonatal e deverá incluir exames que quantifiquem marcadores bioquímicos no soro e na urina: fosfatase alcalina, paratormônio, níveis séricos de 1,25 Hidroxi-Vitamina D e 25-Hidroxivitamina D, e uma análise da concentração de cálcio e fósforo. Os exames de imagem mais utilizados para diagnóstico são: radiografia simples e ultrassom quantitativo, sendo a osteopenia facilmente detectada por radiografia, em que são evidenciados ossos finos e fraturas. O ultrassom, por sua vez, revela dados a respeito da densidade e da estrutura óssea (LITTNER *et al.*, 2003).

De acordo com o Ministério da Saúde (2014), as necessidades nutricionais do recém-nascido variam entre 120-230 mg/kg de cálcio por dia e 60-140 mg/kg de fósforo, sendo devidamente suplementados quando necessário. Nos recém-nascidos com peso menor que 1000 g, é preciso iniciar a nutrição parenteral fornecendo os minerais necessários como profilaxia da DMO. Quando a alimentação enteral for

estabelecida, a suplementação deverá ser mantida respeitando a interação entre o leite materno e/ou a fórmula específica. Já a vitamina D, deverá ser suplementada em 400 UI na alimentação enteral e em 40-160 na parental. Os níveis de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina devem ser monitorados com frequência nos recém-nascidos em puericultura de alto risco, sendo analisados semanalmente em pacientes usuários de nutrição parental e a cada três meses nos demais (SBP, 2012).

4. CONCLUSÃO

A morbimortalidade que envolve o RNAR desde o momento pré-natal pode sofrer interferência de diversos fatores. De uma forma geral, a assistência integrada, multiprofissional e sistematizada desses recém-nascidos é essencial para garantir um crescimento e desenvolvimento favoráveis e com qualidade de vida para a criança.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Editora MS, p.120, 2011.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. Brasília: Editora MS, p.90, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde da Criança: Aleitamento Materno e Alimentação Complementar. Brasília: Editora MS, p.85, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas e Departamento de Atenção Especializada. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: detecção e intervenção precoce para prevenção de deficiências visuais. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia prático para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, v.2, 2014.

CARVALHO, A.P. & FARIA, S.M. Artigo de revisão: vacinação da criança e adolescente. Residência Pediátrica, v. 4, n. 3, p. 10-22, 2014.

CLOHERTY, J.P. *et al.* Manual de neonatologia. Guanabara Koogan, v.7, n.1, p.1033, 2015.

FORMIGA, C.K.M.R.; SILVA, L.P.; LINHARES, M.B.M. Identificação de fatores de risco em bebês participantes de um programa de Follow-up. Rev. CEFAC, v. 20, n. 3, p. 333-341, 2018.

GIULIANI, F. *et al.* Systematic review of the methodological quality of studies designed to create neonatal anthropometric charts. Acta Paediatrica, v. 104, n.1, p. 987-996, 2015.

GRIFFIN, I.J. Nutritional Assessment in Preterm Infants. In: Nestlé Nutrition Workshop Pediatric Program,vKarger, v. 59, p.177-192, 2007.

LEONE, C.R. Displasia Broncopulmonar. In: MARCONDES, E.; *et al*. Pediatria Básica: pediatria geral e neonatal. Sarvier, v.1, n.5, p.408-411, 2010.

LITTNER, Y. *et al*. Bone ultrasound velocity curves of newly born term and preterm infants. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. v. 16, n. 1, p. 43-47, 2003.

MACDONALD, M.G. & SESHIA, M.M.K. Avery Neonatologia: fisiopatologia e tratamento do recém-nascido. Guanabara Koogan, v.7, n.1, 2018.

MARRET, S. *et al*. Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during Childhood: The EPIPAGE Cohort Study. Wang K, editor. PLoS One [Internet]. v. 8, n. 5, p. 62-68, 2013.

MORAES, M.W. *et al*. Teste de Denver II: avaliação do desenvolvimento de crianças atendidas no ambulatório do Projeto Einstein na Comunidade de Paraisópolis. Einstein , v. 8, n. 2, p. 149-153, 2010.

OLIVEIRA, L.N.; LIMA, M.C.M.P.; GONÇALVES, V.M.G. Acompanhamento de lactentes com baixo peso ao nascimento: aquisição da linguagem. Arquivos de Neuropsiquiatria, v. 61, n. 3B, p. 2-7, 2003.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Manual para a vigilância do desenvolvimento infantil no contexto do AIDPI. Washington: OPAS, 2005.

RAPPAPORT, C. R. Psicologia do Desenvolvimento: teoria do desenvolvimento - conceitos fundamentais. EPU, v. 1, n.1, 1981.

SÃO PAULO. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Linha de cuidado da criança: manual de neonatologia. SES/SP, 2018.

SILVA FILHO, L.V.R.F. Displasia broncopulmonar. 2007. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Disponível em: https://www.spsp.org.br/2008/01/24/displasia_broncopulmonar/. Acesso em: 19 nov. 2020.

SILVEIRA, R.C. Manual seguimento ambulatorial do prematuro de risco. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Pediatria, v. 1, 2012.

SILVEIRA, R.C.; PROCIANOY, R. S. Padrões de crescimento pós-natal do recém-nascido prematuro: como avaliar. Jornal de Pediatria, v. 95, n.1, supl. 1, p.42-48, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP), Departamento Científico de Neonatologia. Monitoramento do crescimento de RN pré-termos. Rio de Janeiro, n.1, 2017. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/03/Neonatologia-Monitoramento-do-cresc-do-RN-pt-270117.pdf. Acesso em: 22 de novembro de 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica. Departamento Científico de Nutrologia e Hematologia - Hemoterapia, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Nascimento seguro. 2018. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Neonatologia_-_20880b-DC_-_Nascimento_seguro__003_.pdf. Acesso em: 18 nov. 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 40

O MANEJO DA CRIANÇA FEBRIL

AUTORES

HANNAH BRYSKIER GLEITZMANN[1]
NAIANE CRISTINA FERREIRA MENDES[2]

FILIAÇÃO

[1]Médica Pediatra, Alergista e Imunologista, Hospital Municipal Jesus, Rio de Janeiro, RJ.
[2]Medica Residente, Hospital Municipal Jesus, Rio de Janeiro, RJ.

1. INTRODUÇÃO

A febre é o aumento controlado da temperatura corpórea ocasionado pelo centro termorregulador no hipotálamo; seu aparecimento é uma das principais queixas nas consultas emergenciais de pediatria e, apesar de indicar, na maioria das vezes, uma doença viral autolimitada, ela também pode ser o primeiro sinal de uma patologia de maior gravidade como meningite, pielonefrite, pneumonia e bacteremia.

Assim, frente a uma queixa frequente, devemos nos questionar: como deve ser manejado um paciente com febre?

Este estudo tem como objetivo (i) descrever o caso de um recém-nascido (RN) com quadro febril cuja condução adequada auxilia na obtenção de resultados otimizados e (ii) analisar as peculiaridades que os pediatras devem estar atentos ao consultar um paciente febril.

2. CASO

R.B.B, sexo masculino, nascido a termo por parto cesáreo (devido a diástole e a cesárea prévia) com bolsa rota no ato, líquido amniótico claro sem grumos, boa vitalidade ao nascimento com APGAR 8/9, peso de 3852 g, comprimento de 45 cm e perímetro cefálico de 35 cm.

Na história materna gestacional: mãe hígida, G II P IIA 0, irmão saudável, pré-natal com 8 consultas e sorologias negativas; como intercorrência pré-natal, apresentou infecção urinária tratada sem urinocultura de controle. Ao nascer, o paciente foi submetido a dois rastreios infecciosos sem alterações.

O paciente, aos vinte e sete dias de vida, foi levado por sua mãe, estando com o calendário vacinal completo para idade, a uma unidade de pronto atendimento com história de dois dias de febre de 38ºC, diarreia, recusa alimentar, vômitos e queda do estado geral. No manejo, coletaram exame de sedimento urinário por cateter vesical que evidenciou de 15 a 20 piócitos por campo. Por conseguinte, o RN foi dispensado com prescrição de cefalexina oral.

No dia seguinte, em vigência de antibiótico, retornou à unidade, devido a piora do quadro apresentando taquipneia, taquicardia, desidratação grave, pulsos finos, fontanela anterior deprimida, irritabilidade, choro inconsolável, acidose metabólica, leucocitose de 18.000 com desvio para esquerda e PCR de 8,4. Desta maneira, recebeu

ressuscitação volêmica, antibioticoterapia empírica com ampicilina e gentamicina e, consequentemente, foi transferido para unidade de cuidados intensivo com diagnóstico de sepse urinária. Foi realizada radiografia de tórax, hemocultura e urinocultura — que apresentaram, posteriormente, resultados negativos.

Posteriormente, o RN evoluiu de forma satisfatória, recebendo alta após 10 dias de internação com encaminhamento para acompanhamento ambulatorial pediátrico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pode-se afirmar que a febre é uma queixa comum nos prontos atendimentos pediátricos e motivo de grande apreensão por parte dos cuidadores. Ela é definida pelo o aumento da temperatura corpórea acima de 37,8°C mediada pelo centro termorregulador no hipotálamo em resposta a determinados mediadores inflamatórios (POWELL, 2009). Em contrapartida, a condição designada por hipertermia resulta da elevação da temperatura corpórea, não mediada pelo centro termorregulador, advinda de uma dificuldade do corpo em perder calor de forma eficaz como quando há excesso de roupa, ambiente excessivamente aquecido ou ainda pela produção aumentada de calor, como durante a prática de exercícios físicos (SILVESTRINI *et al.*, 2014).

Diante um paciente pediátrico com febre, é de primordial relevância uma anamnese detalhada e um exame físico minucioso, pois, por meio destes, é possível, na maioria dos casos, identificar a origem da febre e, a partir do diagnóstico, traçar uma conduta (BERKOWITZ, 2014).

Quando a febre dura menos de 7 dias e tem causa não detectada após anamnese e exame físico cuidadoso, a denominamos como febre sem sinais localizatórios (FSSL). Na grande maioria das vezes, a FSSL decorre de uma doença viral benigna e autolimitada, contudo ela também pode indicar uma doença bacteriana grave como pneumonia, meningite, artrite séptica, osteomielite e bacteremia oculta — que é definida pela presença de uma bactéria patogênica no sangue num indivíduo com FSSL. (BERKOWITZ, 2014).

Na bacteremia oculta, os patógenos mais envolvidos são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*. Nos lactentes até 60 dias também são encontrados *Streptococcus agalactie* e *Escherichia coli* (TROTTA & GILIO, 2001). Felizmente, com o desenvolvimento de vacinas e uma ampla

campanha de vacinação, a incidência de bacteremia oculta e de doença bacteriana grave vem reduzindo consideravelmente (BERKOWITZ, 2014).

Diante da possibilidade da febre poder indicar uma doença com potencial de gravidade, tornou-se necessária a criação de diretrizes que ajudem a conduzir o manejo desses pacientes.

Na ocasião em que a criança apresenta febre associada a sinais de toxemia, como alteração de perfusão periférica, alteração do estado de consciência, prostração intensa, letargia, irritabilidade, taquidispnéia, taquicardia desproporcional a febre, hipotensão, redução significativa de ingestão de líquidos, oligúria ou evidência de coagulopatia (como petéquias), há grandes indícios de doença grave. Deste modo, receberá o diagnóstico presuntivo de sepse, devendo ser tratada com medidas de suporte, coleta de hemocultura, urocultura, hemograma completo, sedimento urinário, provas de fase aguda (PCR), análise e cultura de líquor e introdução de antibioticoterapia empírica (TROTTA & GILIO, 2001).

O paciente com febre portador de uma doença pré-existente debilitante — como imunodeficiência, anemia falciforme, neoplasia e desnutrição grave — tem maior risco de bacteremia e complicações, por isso, muitas vezes, precisa de uma avaliação mais extensa e, frequentemente, dependendo da condição imunológica, ser submetido a uma internação hospitalar com antibioticoterapia empírica (PINTO, 2012; POWELL 2009).

Em contrapartida, para o manejo da FSSL num paciente previamente hígido, é importante considerar a faixa etária do mesmo.

Nos lactentes até os noventa dias de vida, a identificação da causa da febre por meio do exame físico é um grande desafio, pois os sinais e sintomas que ajudam a localizar o foco infeccioso, assim como os que indicam gravidade, podem não estar evidentes ou se apresentar de forma sutil como, por exemplo, perda de peso, recusa alimentar, hipoatividade e/ou irritabilidade isolada (POWELL, 2009; BERKOWITZ, 2014).

Além disso, os pacientes nesta faixa etária, em razão da imaturidade imunológica e por ainda não ter recebido grande parte das vacinas, possuem um risco aumentado de evolução para infecção bacteriana grave — aproximadamente 12-32% nos RN de até 4 semanas de vida, bem como de 15–21% naqueles entre 1 e 3 meses de vida (BERKOWITZ, 2014).

Em consequência aos motivos expostos, os pacientes entre 0-28 dias com febre necessitam ser hospitalizados, investigados por meio de hemocultura, hemograma completo, sedimento urinário, urinocultura, análise e cultura de líquor com início de antibioticoterapia empírica sendo, nestes pacientes, a associação de ampicilina com gentamicina o esquema mais comumente utilizado (PEREIRA & BEREZIN, 2013).

No que diz respeito aos lactentes entre 4 e 12 semanas de vida com febre, a literatura demonstra diferentes possibilidades de manejos.

Uma forma de se conduzir estes pacientes é com a solicitação inicial de hemograma completo e sedimento urinário — amostra obtida por sondagem vesical ou punção suprapúbica. E, diante de resultados normais, num paciente que se encontra em bom estado geral, pode se optar pelo acompanhamento clínico com revisão em 24 horas sem a necessidade de prescrição de antibioticoterapia. Já, se houver alteração no sedimento urinário com piúria e/ou bacteriúria, assume-se o diagnóstico de infecção urinária, realiza-se o prosseguimento da investigação com urinocultura, com início de antibioticoterapia até a confirmação ou afastamento do diagnóstico (PINTO, 2012).

Se no hemograma evidenciar leucocitose (> 15.000/mm^3), leucopenia (< 5.000/mm^3) ou desvio para a esquerda (> 1.500 bastões/mm^3 ou uma relação de neutrófilos jovens / totais > 0,2), o risco de bacteremia grave eleva-se tornando necessário realização de internação hospitalar, punção lombar, culturas de sangue, urina, líquor e início imediato de antibioticoterapia venosa, enquanto aguarda os resultados das culturas (PINTO, 2012).

Outra possibilidade no manejo nesta faixa etária é por meio de uma investigação inicial ampla com hemograma completo, sedimento urinário, hemocultura e urinocultura — com ou sem análise e cultura do líquor, dependendo do caso — e início de antibioticoterapia empírica com ceftriaxona 50 mg/kg/dia até os resultados de cultura (PEREIRA & BEREZIN, 2013; BERKOWITZ, 2014).

Em crianças entre 3 a 36 meses de vida, para o manejo, divide-se em dois grupos, o primeiro com aquelas que apresentam febre acima de 39°C pelo maior risco para bacteremia e, no segundo, com as que apresentam temperatura corpórea abaixo deste valor (PEREIRA & BEREZIN, 2013; BERKOWITZ, 2014).

Nos pacientes que se encontram no primeiro grupo, recomenda-se a coleta de hemograma completo para todos e EAS junto a urinocultura àqueles com maior propensão a infecção do trato urinário — meninas abaixo de 2 anos, meninos não

circuncidados menores de 12 meses e meninos circuncidados menores de 6 meses. Em caso de leucocitose acima de 20.000/mm^3, uma radiografia de tórax deve ser realizada pelo risco de pneumonia oculta. Quando uma infecção bacteriana for identificada e o menor estiver em bom estado geral com aceitação de líquidos, a antibioticoterapia pode ser administrada a nível domiciliar com recomendação do uso de ceftriaxona (50 mg/kg/dia) IM ou IV no primeiro dia de tratamento (PEREIRA & BEREZIN, 2013; BERKOWITZ, 2014; FOX, 2016).

Já nos pacientes do segundo grupo, que se apresentam em bom estado geral, não se indica exames complementares. Eles devem seguir apenas com medicamentos sintomáticos e seguimento clínico diário até a resolução do quadro. A mesma conduta também se aplica aos pacientes do primeiro grupo cujo exames laboratoriais não venham a sugerir infecção bacteriana (PEREIRA & BEREZIN, 2013; BERKOWITZ, 2014).

Em relação ao resultado da hemocultura, sempre que ela positivar e a criança persistir com febre ou se o agente identificado for *N. meningitidis*, o tratamento obrigatoriamente deve ser hospitalar com antibioticoterapia venosa. Já, se o agente positivo for o Pneumococo e a criança estiver com boa evolução clínica e afebril, é possível continuar tratamento ambulatorialmente (BERKOWITZ, 2014).

As crianças que receberam uma dose ou menos da vacina pneumocócica estão mais suscetíveis a infecções bacterianas graves e, por isso, caso a contagem de leucócitos for maior que 15.000/mm3 ou, no caso da contagem absoluta de neutrófilos for maior que 10.000/mm3, se recomenda ampliar a investigação com coleta de líquor, hemocultura e urinocultura além do início de antibioticoterapia com ceftriaxona enquanto se aguarda os resultados de cultura (BERKOWITZ, 2014).

As crianças acima de três anos apresentam menor risco de bacteremia, comunicam-se melhor e são mais colaborativas durante o exame. Sendo assim, a avaliação por meio do exame físico torna-se mais confiável possibilitando ao pediatra uma conduta mais individualizada. Os rastreios infecciosos, em geral, são reservados para os pacientes que apresentam sinais de gravidade (BERKOWITZ, 2014).

Na investigação de FSSL, outros exames complementares se fazem necessário dependendo da suspeita clínica como análise do líquor no caso de primeiro episódio convulsivo, radiografia de tórax nos sintomas de desconforto respiratório, coprocultura em caso de diarreia com muco e/ou sangue, entre outros. Os testes rápidos de detecção

viral, quando disponíveis, também podem ser auxiliares ao diagnóstico (BERKOWITZ, 2014; FOX, 2016).

A literatura questiona a real necessidade da solicitação dos reagentes de fase aguda como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), pois apesar deles estarem comumente elevados nas infecções severas, ao serem comparados com a análise do hemograma completo e a contagem absoluta de neutrófilos, não tem se mostrado como um melhor preditor de bacteremia oculta (BERKOWITZ, 2014).

Por fim, toda vez que se for optado por conduta ambulatorial, é fundamental que os pais e/ou os cuidadores sejam capazes de reconhecer os sinais e sintomas de alarme assim como garantir a reavaliação médica diária e/ou a qualquer momento necessário. Caso contrário, o paciente deve ser hospitalizado (TROTTA & GILIO, 2001).

4. CONCLUSÃO

Diante de todo o exposto, o paciente descrito neste capítulo, desde o primeiro atendimento, já havia preenchido os critérios para internação hospitalar com investigação abrangente da febre, de modo que o desfecho poderia ter tornado mais favorável com menor probabilidade de complicações, custos emocionais e financeiros.

Cada profissional deve, sempre considerando as particularidades do paciente e o seu cenário de saúde, se adaptar para promover a melhor assistência médica, além de desenvolver corretamente o diagnóstico, tratamento e acompanhamento médico aos pacientes (TROTTA & GILIO, 2001).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERKOWITZ, C. D. Pediatrics: a primacy care approach, v.5, 2014.

FILHO, E.M. & CARVALHO, W.B. Manejo atual da bacteremia oculta do lactente. Jornal de Pediatria, v. 91, n.2, p. 6, 2015.

FOX, D. *et al*. Problemas pediátricos gerais comuns. In: Current: Diagnóstico e Tratamento, AMGH editora, v22, n. 9. p. 488 – 491, 2016.

INFANTS AND CHILDREN: ACUTE MANAGEMENT OF FEVER. North Sydney. NSW department of health. Second Edition, 2010.

PEREIRA, M.F.B & BEREZIN, E.N. Febre sem sinais de localização. In: Emergências em Pediatria, Protocolos da Santa Casa, Editora Manole, v.2, n. 36, p. 419 – 424, 2013.

PINTO, L.A.M. Febre no lactente. Revista de Pediatria SOPERJ, v. 13, p. 61, 2012.

POWELL, K.R. Febre de origem indeterminada. In: Tratado de Pediatria: Nelson, Elsevier, v.18, n.174 e 175. p. 1086-1095, 2009.

SILVESTRINI, W.S. *et al.* Queixas Frequentes em Ambulatório. In: Tratado de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria, Editora Manole, v.3, n.4. p. 2463 – 2472, 2014.

TROTTA, E.A. & GILIO, A.E. Febre aguda sem sinais de localização em crianças menores de 36 meses de idade. Jornal de Pediatria, v. 2, n.1, p. 214, 2001.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 41

A HIPOTERMIA TERAPÊUTICA COMO MANEJO DA ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA NEONATAL

AUTORES

MIRELLY GRACE RAMOS CISNEIROS[1]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[2]
MAYARA RAQUEL DE JESUS CASTRO[1]
PEDRO REGES PEREIRA MEIRA[3]
ANA CECÍLIA DE MENÊZES NÓBREGA[1]
ÍRIS GABRIELA SANTOS TAVARES[4]
LARISSA DANTAS SOBRAL[1]
MARIA ALICE MENEZES MOURA[1]
ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA[5]

FILIAÇÃO

[1]Graduandas em Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.
[2]Graduandos em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE.
[3]Médico, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.
[4]Graduanda em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE.
[5]Médica Pediatra, Professora Titular I do Curso de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE.

1. INTRODUÇÃO

A asfixia perinatal é uma condição secundária causada ao Recém-Nascido (RN) e uma das principais causas de morbimortalidade em RN pré-termo e a termo. Isso acontece devido a uma má oxigenação e/ou perfusão dos tecidos, podendo ocorrer antes, durante e após o parto, apresentando diversas etiologias, tais como: interrupção do fluxo sanguíneo umbilical, troca de gases pela placenta insuficiente, perfusão placentária inadequada do lado materno, feto comprometido que não tolera o estresse do trabalho de parto e, ainda, falha em inflar os pulmões logo após o nascimento (PROCIANOY & SILVEIRA, 2011; YILDIZ *et al.*, 2016).

Essa condição faz com que haja uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e sistêmico e, por consequência, uma diminuição do abastecimento de oxigênio e glicose no sistema nervoso central. Isso faz com que o metabolismo local altere de aeróbico para anaeróbico, diminuindo a produção de energia e gerando apoptoses com danos neuronais permanentes. Por isso, a Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI) é uma das principais manifestações clínicas mais graves da asfixia perinatal (GLASS, 2018; NOVAK, *et al.*, 2018; PAPAZIAN, 2018).

A EHI consiste em uma síndrome clínica com alterações neurológicas com início no primeiro dia de vida. Apresenta uma incidência de 1 a 2/1.000 nascidos a termo e próximo ao termo (SAMPAIO *et al.*, 2010; WASSINK *et al.*, 2019; YILDIZ *et al.*, 2016).

Convulsões, depressão do estado de consciência, diminuição do tônus e dos reflexos primitivos e, ainda, dificuldade em começar e manter a respiração são os principais sinais e sintomas da EHI em neonatos. É importante ressaltar que o escore de Apgar, como critério único, não é indicativo de asfixia, seja em RN pré-termo ou a termo (PAPAZIAN, 2018; PROCIANOY & SILVEIRA, 2011; SAMPAIO *et al.*, 2010).

Uma das principais condutas na EHI, atualmente, é a hipotermia induzida, considerada um dos maiores avanços nas práticas neonatais. Isso porque ela melhora a sobrevivência sem deficiência até a primeira infância e reduz significativamente o risco de sequelas mais graves, como a paralisia cerebral (GLASS, 2018; WASSINK *et al.*, 2019).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi demonstrar como acontece a hipotermia terapêutica e sua importância no manejo de neonatos com encefalopatia hipóxico isquêmica.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa. Foi realizada uma busca na base de dados em saúde: PubMed. A estratégia de busca foi realizada com os seguintes descritores em inglês, *"Hypothermia" AND "Hypoxia-Ischemia, Brain"*.

Foram considerados elegíveis estudos publicados em inglês, português e espanhol, nos últimos cinco anos e disponível em formato eletrônico. Trabalhos duplicados na base de dados e que não tratem sobre homocistinúria e a triagem neonatal em seus objetivos foram excluídos.

O processo de revisão consistiu em dois níveis de triagem, a revisão de título e resumo e a revisão do texto na íntegra. Para o primeiro nível, os títulos e resumos foram lidos e analisados para identificar artigos potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os artigos foram lidos na íntegra para determinar se atendem aos critérios de elegibilidade.

Todas as referências foram revisadas por completo e extraído fragmentos relevantes para o trabalho em forma de citação. Desta maneira, não houve necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, por não se tratar de estudo experimental em seres humanos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram encontradas 1.588 produções científicas com os descritores "*Hypothermia" AND "Hypoxia-Ischemia, Brain*". Destas, foram selecionadas 1.501 produções que apresentavam o texto na íntegra, disponível online. Apenas 567 atenderam aos critérios de elegibilidade relativo ao ano da publicação. Ao limitar a busca para espécie humana, restaram 442 artigos. Destes, 436 atenderam aos critérios de elegibilidade. Apenas 8 produções foram selecionadas para esse estudo.

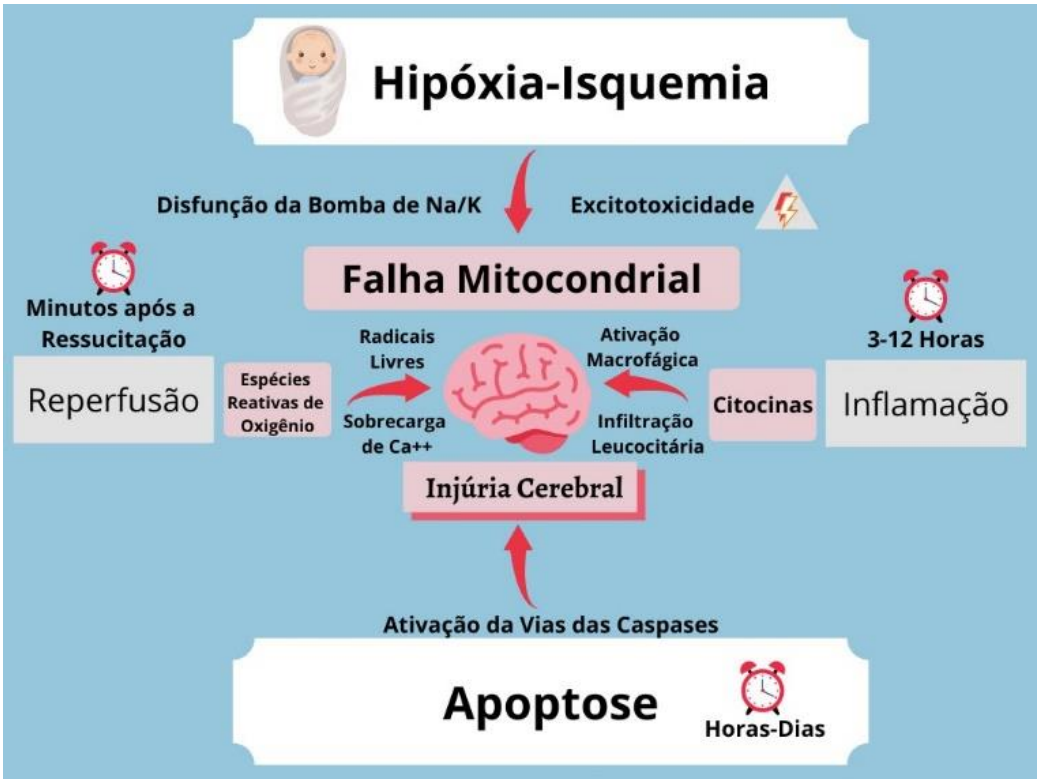
3.1 ENTENDENDO A ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é decorrente de uma asfixia que interrompe o suprimento de oxigênio e a produção de adenosina trifosfato (ATP) pelos neurônios e ocorre em duas fases. Na primeira, há uma conversão do metabolismo aeróbico para o anaeróbico como resposta do cérebro a asfixia. O acúmulo de apoptose celular e neurotransmissores excitatórios ocorre na segunda fase, que, ao ser iniciada, a lesão cerebral é considerada irreversível (LEITE *et al.*, 2020; MOTA *et al.*, 2020; PAPAZIAN, 2018; PROCIANOY & SILVEIRA, 2011; SAMPAIO, *et al.*, 2010).

A membrana celular utiliza um transporte ativo de íons contra o seu gradiente de concentração, com gasto de energia, sendo a bomba de sódio (Na) e potássio (K) a principal forma. Há uma falha nesse mecanismo em decorrência da falta de ATP e o Na é difundido para o interior da célula, levando a despolarização e tumefação. Os canais de cálcio voltagem dependentes são abertos em decorrência da despolarização e estimula alguns processos: ativação das proteases que levam a apoptose, liberação da cicloxigenase que sinaliza a inflamação, liberação do glutamato na fenda sináptica que causa os impulsos nervosos (Figura 1) (LEITE *et al.*, 2020; MOTA *et al.*, 2020; PAPAZIAN, 2018; SAMPAIO *et al.*, 2010).

A fase de reperfusão ou janela terapêutica ocorre quando o fluxo de oxigênio é restabelecido, momento em que é possível interromper o processo de lesão neuronal através da hipotermia terapêutica. A fase secundária ocorre entre 6 a 15 horas após a injúria hipóxica, sendo o momento mais crítico para o dano neuronal. Durante esta fase, há aparecimento de inflamação, edema citotóxico secundário, produção excessiva de neurotransmissores excitatórios, falência mitocondrial e apoptose (LEITE *et al.*, 2020; PAPAZIAN, 2018; PROCIANOY & SILVEIRA, 2011; SAMPAIO *et al.*, 2010)**.**

Figura 1. Imagem ilustrativa da fisiopatologia da encefalopatia hipóxico-isquêmica.



Legenda: Ca: cálcio; K: potássio; Na: sódio. Fonte: Elaborado pelos autores com dados extraídos de Yildiz *et al*. (2016).

A EHI pode ser classificada como leve, moderada e grave, de acordo com o escore de Sarnat e Sarnat, que leva em consideração: nível de consciência, tônus muscular, postura, reflexos tendinosos, presença ou ausência de miociclinas e alterações das funções anatômicas. Além de uma classificação do grau de acometimento, o escore citado possui grande valor na predição do prognóstico em longo prazo (ALONSO-ALCONADA & CÁNOVAS-AHEDO, 2019; TAKAZONO & GOLIN, 2013).

A encefalopatia leve, além dos sinais, pode apresentar alteração no comportamento, como falta de apetite, irritabilidade, choro excessivo ou sonolência. Na encefalopatia grave, as convulsões ocorrem cedo e frequentemente (ALONSO-ALCONADA & CÁNOVAS-AHEDO, 2019; TAKAZONO & GOLIN, 2013).

A prevenção de sequelas a longo prazo, devido a um quadro de EHI, acontece nos cuidados neonatais, já que intervenções obstétricas preventivas não tem se mostrado eficaz. Isso acontece porque esse tipo de encefalopatia não ocorre de forma aguda no período periparto, tendo como agir preventivamente, mas ocorre antes mesmo do início do trabalho de parto. As principais práticas neonatais capazes de prevenir as sequelas a

longo prazo são a hipotermia induzida terapêutica e a administração de eritropoietina (GLASS 2018; NOVAK *et al.*, 2018; PAPAZIAN, 2018).

3.2 A HIPORTERMIA TERAPÊUTICA E SUAS INDICAÇÕES

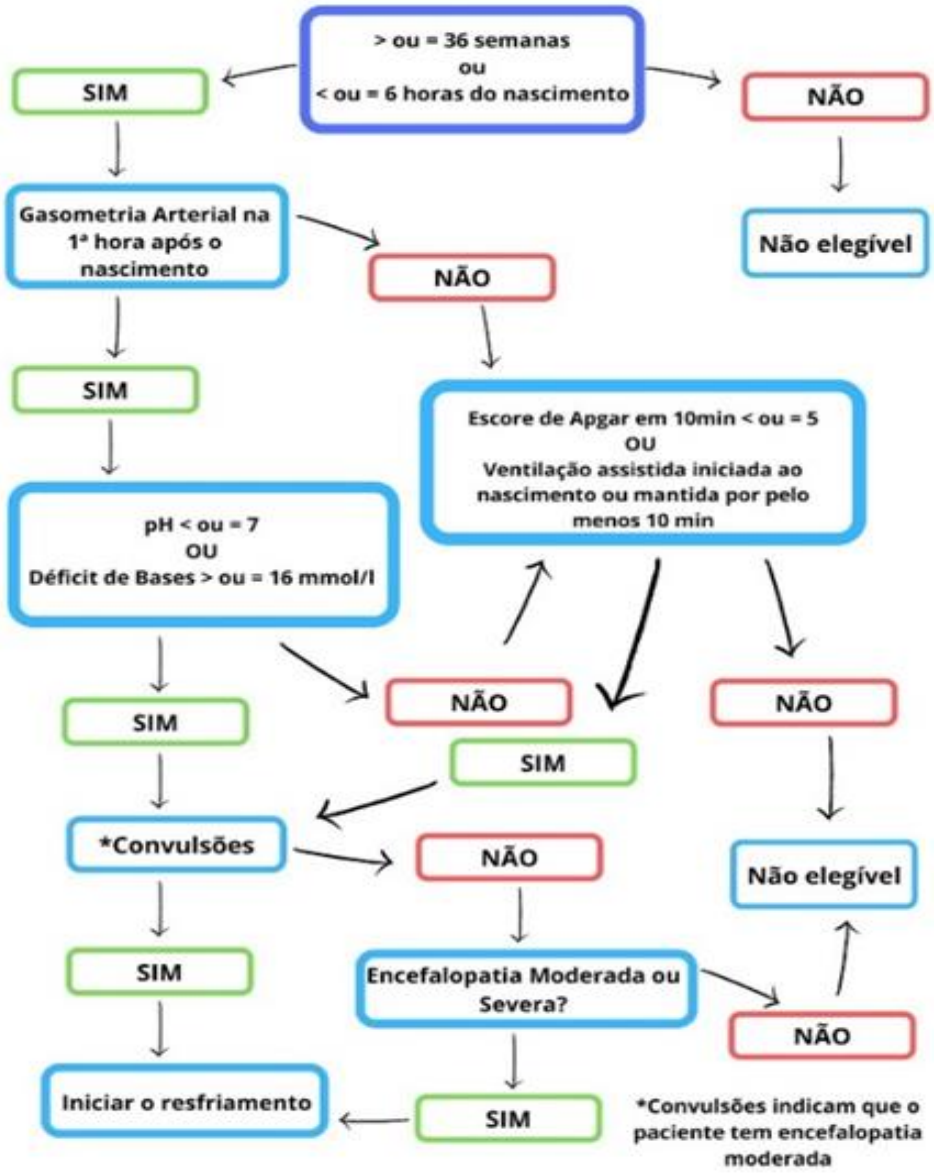
A hipotermia terapêutica é uma das principais formas de manejo da EHI em bebês em estado de moderado a grave que é responsável por aumentar sobrevida a longo prazo sem deficiência. Ela pode ser realizada em todo o corpo ou apenas na cabeça, possuindo a mesma eficácia (HUUN *et al.*, 2018; NOVAK *et al.*, 2018).

Essa prática corresponde a uma redução do metabolismo cerebral em aproximadamente 5% para cada diminuição de 1°C na temperatura corporal, o que retarda a despolarização das células anóxias e bloqueia a via pró-inflamatória. Então, a neuroproteção reside justamente na supressão da apoptose neuronal, na redução da inflamação e, ainda, uma redução na gravidade da convulsão (GLASS, 2018).

Essa terapêutica é indicada quando o pH for menor que 7 ou Base Excess for menor que -15 - em sangue do cordão umbilical ou primeira hora de vida -, evento agudo perinatal, escore de Apgar menor ou igual a 5 em 10 minutos ou necessidade de ventilação pressão positiva maior que 10 de vida, idade pós-natal de até 6 horas de vida, idade gestacional maior ou igual a 35 semanas, peso maior que 1800 g, ausência de malformações congênitas complexas, ausência da necessidade de cirurgia nos três primeiros dias de vida e ausência de PCR pós natal. Como critérios de exclusão estão o RN em pré-óbito e RN com anormalidades genéticas em cuidados paliativos (Figura 2) (PAPAZIAN, 2018).

As consequências de um manejo tardio são altamente deletérias e possivelmente fatais, podem estar associadas a depressão respiratória perinatal, convulsões neonatais, paralisia cerebral, logo, a hipotermia terapêutica é de extrema importância na diminuição da lesão cerebral e dos riscos de possíveis complicações e na melhora do prognóstico dos recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica, além da redução da mortalidade (PAPAZIAN, 2018).

Figura 2. Quadro de inclusão para hipotermia terapêutica entre neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica.



Fonte: Elaborado pelos autores com dados extraídos de Chiang *et al.* (2017).

3.3 A TÉCNICA DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

A técnica da hipotermia terapêutica consiste no resfriamento prévio do colchão a ser colocado o recém nascido até atingir uma temperatura média de 4ºC. Associado a isto, faz-se necessário o aquecimento do termômetro retal e água morna. Para o início da aplicação da técnica, o neonato deve ser colocado no berço ou em uma incubadora desligada. Posteriormente, aplica-se o termômetro, já aquecido, no reto do RN, em torno

de 5 cm, e espera-se a temperatura do paciente atingir, aproximadamente, 33,5ºC. Além disso, é importante o uso de um lençol entre o colchão e o paciente e a mobilização constante, de 3 em 3 horas, para prevenir lesões por pressão (Figura 3) (UCIPED, 2020).

Figura 3. Imagem ilustrativa da técnica da hipotermia terapêutica.

Fonte: Elaborado pelos autores com dados extraídos Manual de Hipotermia Terapêutica no Recém-Nascido com Asfixia Perinatal (2020).

Uma outra técnica que pode ser aplicada, o chamado “resfriamento artesanal”, é por meio da colocação de bolsas de gelo resfriadas (*gelpacks*), cobertas com algodão, ou outro tecido equivalente, evitar o contato direto do *gelpack* com a pele do recém-nascido), dispostas no dorso ou na lateral do corpo do neonato até atingir a temperatura de 33,5ºC (UCIPED, 2020).

O uso desta segunda técnica é de menor sensibilidade quanto ao controle do resfriamento, em relação à primeira técnica anteriormente descrita (UCIPED, 2020).

É importante ressaltar que durante todo o procedimento de hipotermia, deve ser monitorado os sinais vitais, glicemia, estado neurológico, nutrição, frequência cardíaca,

pressão arterial, saturação de oxigênio, frequência respiratória, balanço hídrico e energético, além de manejar a dor, avaliar exames laboratoriais e ultrassom transfontanela, além do manejo de possíveis crises convulsivas. Se disponível, pode-se fazer o uso do cardioscópio para avaliação contínua do traçado eletrocardiográfico, todavia, se o serviço não oferecer, é importante a realização do ECG após 24 horas de vida (UCIPED, 2020).

3.4 A IMPORTÂNCIA DA PRÁTICA DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

A hipotermia terapêutica, portanto, trata-se de uma prática neonatal que requer cuidados intensivos, uma boa assistência da equipe médica para um bom prognóstico do paciente. É um procedimento de grande importância no manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica porque melhora a sobrevivência sem deficiência até a primeira infância e reduz significativamente o risco de sequelas mais graves, como a paralisia cerebral (GLASS, 2018; WASSINK *et al.*, 2019).

4. CONCLUSÃO

Esse capítulo reuniu as informações mais recentes e relevantes sobre a hipotermia terapêutica como manejo da encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal. Diante das informações discorridas, conclui-se que a hipotermia terapêutica apresenta diversos benefícios e é um método eficaz na redução da morbimortalidade neonatal. Vale ressaltar que é fundamental para o uso dessa modalidade terapêutica o treinamento dos profissionais de saúde e aplicação de protocolo com vistas possibilitar melhor resposta e preservação da segurança aos RNs.

As evidências demonstram resultados animadores com o uso dessa terapêutica os quais significam uma vida melhor para o paciente e para a família. É essencial conhecer a hipotermia terapêutica e divulgas sua importância uma vez que há indicação formal de sua utilização precoce em casos de EHI.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO-ALCONADA, D. & CÁNOVAS-AHEDO, M. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. In: Anales de Pediatría, v.1, n.1, p.1, 2019.

CHIANG, M. *et al*. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatrics & Neonatology, v. 58, n.1, p. 475, 2017.

GLASS, H.C. Hypoxic-ischemic encephalopathy and other neonatal encephalopathies. Lifelong Learning in Neurology, v. 24, n.1, p. 57, 2018.

HUUN, M.U. *et al*. Regional differences of hypothermia on oxidative stress following hypoxia-ischemia: a study of DHA and hypothermia on brain lipid peroxidation in newborn piglets. Journal of Perinatal Medicine, v. 47, n.1, p. 82, 2018.

LEITE, P.N.M. *et al*. Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal: revisão integrativa. Revista Enfermagem UERJ, v. 28, n.1, p. 42281, 2020.

MOTA, S.K. *et al*. Hipotermia terapêutica em neonatos. Revista GepesVida, v. 6, n.2, p.10, 2020.

NOVAK, C.M. *et al*. Perinatal brain injury: mechanisms, prevention, and outcomes. Clinics in perinatology, v. 45, n.1, p.357, 2018.

PAPAZIAN, Oscar. Encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. Revista Medicina, v. 78, n.1, p. 36, 2018.

PROCIANOY, R.S. & SILVEIRA, R.C. Síndrome hipóxico-isquêmica. Jornal de Pediatria, v. 77, n.2, p.63-70, 2001.

SAMPAIO, I. *et al*. Hipotermia induzida na encefalopatia hipóxico-isquêmica: da evidência científica à implementação de um protocolo. Acta Pediatriática Portuguesa, v. 41, n.1, p. 184, 2010.

TAKAZONO, P.S. & GOLIN, M.O. Asfixia Perinatal. Revista Neurociências, v. 21, n.2, p. 108, 2013.

UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICO E NEONATAL. Manual de Hipotermia Terapêutica no Recém-Nascido com Asfixia Perinatal. EBSERH, p.12, 2020.

WASSINK, G. *et al*. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 19, n.1, p. 2, 2019.

YILDIZ, E.P. *et al*. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. Expert Review of Neurotherapeutics, v. 17, n.3, p. 449, 2017.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 42

IDADE GESTACIONAL E PESO AO NASCIMENTO: CLASSIFICAÇÃO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

AUTORES

LUIZA GABRIELA NORONHA SANTIAGO[1]
VITÓRIA REZENDE ROCHA MONTEIRO[1]
NICOLLE FRAGA COELHO[1]
ANNA LUISA LUPI VENTURA DE ASSIS[1]
RAFAELLA RANGEL BARBOSA[1]
LETÍCIA THAIS DE OLIVEIRA ALVES[1]
LETÍCIA MACHADO COUTO[1]
MARIA EDUARDA RODRIGUES FERREIRA[1]
MARIA EDUARDA LIMA DIAS[1]
LARISSA CAMARGOS GUEDES[2]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicas do curso de Medicina da Universidade Federal de São João Del-Rei Campus Centro-Oeste "Dona Lindu".
[2]Médica Pediatra pelo Hospital da Baleia em Belo Horizonte, médica Alergista e Imunologista pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1. INTRODUÇÃO

O período gestacional exerce grande influência sobre o crescimento e desenvolvimento do feto e do Recém-Nascido (RN). Implicações nesse período podem resultar em alterações das dimensões corporais como baixo peso ao nascer ou sobrepeso e, assim, repercutir em indicadores de morbimortalidade. Nesse sentido, fatores inerentes à mãe como doenças crônicas, infecções, estado nutricional ou fatores externos como hábitos de vida e assistência pré-natal adequada devem ser monitorados a fim de se propiciar o melhor cenário intraútero (NELSON, 2009).

Além da gestação, as condições de nascimento e o período neonatal repercutem não somente na infância, mas também na vida adulta do indivíduo, sendo discutido na literatura a relação significativa dessas fases com doenças crônicas como diabetes, obesidade, patologias cardiovasculares e psíquicas, entre outras comorbidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

No Brasil, os notórios avanços tecnológicos associados ao fortalecimento da Atenção Básica, por meio da promoção de campanhas de vacinação, do estímulo ao aleitamento materno e da criação de programas de nutrição infantil, resultaram em melhorias na assistência em saúde para os RNs e, assim, na redução da morbimortalidade. Cuidados especiais devem ser fornecidos a essa população, visto que a mortalidade neonatal representa mais de 50% das mortes infantis no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Tendo em vista que o baixo peso (< 2500 g) ao nascer é o principal fator de risco isolado para mortalidade neonatal, além de determinante significativo na mortalidade pós-natal e morbidade infantil, a avaliação desse marcador é de grande valia para o estabelecimento de cuidados ao RN (FRANÇA *et al.*, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; TAVARES & REGO, 2010). Com esta finalidade, a avaliação do peso ao nascimento e das curvas de crescimento do lactente mostram-se excelentes indicadores de saúde. Eles são utilizados pelos pediatras na avaliação de risco de morbimortalidade neonatal e também para o planejamento de ações preventivas (FERREIRA, 2013; TAVARES & REGO, 2010).

Na literatura, existem diversas curvas para a avaliação do crescimento e estado nutricional das crianças. Elas são obtidas a partir da relação entre a idade da criança e variáveis como o peso, a altura e o perímetro cefálico. Na construção dessas curvas,

alguns estudos consideram populações específicas de um determinado território, *i.e.* país, estado, cidade ou região, enquanto outros estabelecem uma curva a partir de um estudo multipopulacional. Dessa forma, por meio da análise de uma determinada população de crianças, definem-se valores de peso adequado a cada idade gestacional, peso adequado para idade e também a relação entre outras variáveis. Portanto, a aplicação de uma curva de crescimento deve levar em conta a população base para a sua construção, visto que fatores genéticos, culturais e ambientais impactam diretamente nos valores de referência para cada percentil e, consequentemente, na classificação do RN (FERREIRA 2013; TENORIO *et al*., 2019).

Entre as curvas difundidas e utilizadas internacionalmente, estão as curvas propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e a INTERGROWTH-21. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a utilização das curvas da OMS de 2006 para crianças menores de 5 anos de idade, e a de 2007 para faixa etária de 5 aos 19 anos de idade. Essas curvas foram construídas a partir de um estudo multicêntrico envolvendo 6 países, incluindo o Brasil (FERREIRA, 2013; SBP, 2008). A curva INTERGROWTH-21 originou-se de um estudo de coorte multicêntrico de 2014, o qual avaliou gestantes e RNs de oito países diferentes. Devido à inclusão de parâmetros para prematuros, esse método torna-se especialmente utilizado para essa população (VILLAR *et al.*, 2014).

Para a classificação do peso ao nascimento pelas diferentes idades gestacionais recomenda-se a utilização de curvas de crescimento intrauterino e/ou neonatal, como a INTERGROWTH-21 (2014), Fenton & Kim (2013) e Alexander *et al.* (1996). A aplicação dessas curvas permite que os RNs sejam classificados de acordo com o seu peso e a sua idade gestacional em três categorias: Apropriado para a Idade Gestacional (AIG) – RN entre o percentil 10 e 90 da distribuição de pesos específicos por idade gestacional; Pequeno para a Idade Gestacional (PIG) – RN abaixo do percentil 10; Grande para a Idade Gestacional (GIG) – RN acima do percentil 90 (KALE *et al.*, 2018). Diversos estudos demonstram maiores taxas de mortalidade neonatal em bebês PIG quando comparados aos AIG ou GIG (ALMEIDA & JORGE 1998; LANSKY, 2014; SOARES, 2010). Por isso, é importante definir quais são esses indivíduos e garantir um acompanhamento longitudinal e adequado para um crescimento e desenvolvimento saudável (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O objetivo deste capítulo é esclarecer os fatores maternos que podem interferir no crescimento e desenvolvimento adequado do feto e, consequentemente, no peso ao

nascimento. Nesse sentido, será possível auxiliar os profissionais de saúde envolvidos nos cuidados da gestante a traçar estratégias durante o acompanhamento pré-natal que minimizem o risco de complicações. De mesmo modo, contribuir para que os pediatras e demais profissionais responsáveis pelos cuidados do RN promovam o manejo adequado desse grupo, a fim de atingir a promoção da saúde da criança em toda sua plenitude.

2. MÉTODO

Para a realização deste capítulo realizou-se uma pesquisa bibliográfica em diversos bancos de dados – Scielo, PubMed, BVS e *Google Scholar*. Os descritores utilizados foram "Peso ao Nascer", "Restrição de Crescimento Intrauterino" e "Macrossomia Fetal". As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância e a afinidade pelo tema. Além disso, foram utilizados livros consolidados de neonatologia e pediatria e dados disponíveis pelo Ministério da Saúde (MS), pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e por outras instituições ou sociedades vinculadas à saúde.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pequenos para a idade gestacional (PIG)

Segundo o Comitê de especialistas da OMS, um recém-nascido é considerado pequeno para a idade gestacional quando seu peso ao nascer está abaixo do percentil 10 para sua idade gestacional e sexo, de acordo com uma curva de crescimento específica. Os RNs podem ser PIG porque são constitucionalmente pequenos ou porque tiveram Restrição do Crescimento Intrauterino (RCIU). O PIG constitucionalmente pequeno possui crescimento intrauterino normal, mas inferior à média, principalmente por fatores genéticos: pais com baixa estatura ou progenitora com limitação do tamanho uterino e pequena área de superfície para implantação placentária. Além disso, o uso de uma curva com base populacional diferente da qual o RN está inserido pode categorizá-lo como PIG, ainda que dentro da sua etnia ele não o seja (PLATZ & NEWMAN, 2008).

Os RNs PIG constitucionalmente pequenos correspondem a cerca de 70% dos pequenos para a idade gestacional e não apresentam risco aumentado da

morbimortalidade perinatal. Ao contrário dos PIG RCIU, cerca de 30% dos casos, que estão associados a desfechos negativos (SES-DF-CPPAS, 2018). Estes, uma vez que não atingem todo o seu potencial de crescimento durante o período fetal, acabam sendo mais suscetíveis a morbidades específicas após o nascimento, como: infecção neonatal, depressão respiratória perinatal, icterícia, policitemia, hipoglicemia, hipotermia e distúrbios no neurodesenvolvimento (LEE *et al.*, 2017). Em função disso, os fatores de risco e repercussões dos RNs PIGs estão majoritariamente associados aos RNs com RCIU, os quais serão mais abordados nesse capítulo.

É importante ressaltar que os riscos para desfechos negativos ao nascer são proporcionalmente maior quanto menor o percentil na curva de crescimento. Por exemplo, quando se compara os RNs AIG (entre os percentis 10 e 90) com os RNs PIG, a morbimortalidade neonatal está aumentada de 5 a 30 vezes nos PIG entre os percentis 3 e 10; e de 70 a 100 vezes nos neonatos abaixo do percentil 3 (PLATZ & NEWMAN, 2008). No entanto, as repercussões negativas associadas ao PIG não são apenas a curto prazo, uma vez que o RCIU constitui uma das hipóteses das "doenças de origem fetal no adulto" (DE JESUS *et al.*, 2013). A hipótese de origem fetal sugere que a ausência ou a baixa disponibilidade de nutrientes fetais, e o modo como eles são utilizados *in utero* pode programar o risco de um indivíduo ter doenças crônicas na idade adulta (BARKER *et al.*, 1989). Em vista disso, é importante conhecer a etiologia multifatorial e os fatores de risco associados à restrição do crescimento intrauterino para que estes sejam evitados e consequentemente a incidência de RNs PIG diminua.

Etiologia e Fatores de Risco

Diversos fatores estão associados à restrição do crescimento intrauterino: fatores maternos, placentários, fetais e/ou genéticos. Estes podem ocasionar, por exemplo, redução da perfusão útero-placentária, alterações do crescimento da placenta, tal como redução do seu aporte nutricional e hormonal. Sabe-se que a carência de nutrientes para o feto por insuficiência útero-placentária corresponde à causa mais comum de RCIU – 80 a 90% dos casos (SANKARAN & KYLE, 2009). Na tentativa de evitar essa carência nutricional, surge um mecanismo adaptativo muito importante no organismo da mulher durante a gestação: o aumento do volume sanguíneo. Este aumento representa de 30 a 40% do volume pré-gestacional e corresponde também a um maior fluxo de sangue

destinado à placenta, para que o feto receba, assim, nutrientes e oxigênio de maneira satisfatória (AVERY, 2018).

Fatores como uma ingesta nutricional insuficiente, cirurgia bariátrica disabsortiva e doenças gastrintestinais cursam com prejuízos na absorção e consequentemente determinam uma menor concentração de nutrientes na corrente sanguínea materna, e portanto, na placenta e no feto. Da mesma maneira, doenças pulmonares que interfiram na troca alveolar e saturação de O_2 diminuem a disponibilidade desse gás para o feto (AVERY, 2018). Contudo, nutrientes e O_2 podem estar em quantidades ideais na circulação materna e ainda assim o feto ter crescimento restrito. Isso pode acontecer na vigência de uma doença materna que curse com redução do débito cardíaco, ou quando houver alteração placentária. Quando a placenta tem seu crescimento ou função deficiente, não só a passagem de nutrientes e O_2 para o feto fica comprometida, mas também a passagem de hormônios que promovem o crescimento do feto, como o lactogênio placentário humano (hPL), os hormônios esteróides e o fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) (SFERRUZZI-PERRI *et al.*, 2013).

Entre outras comorbidades maternas conhecidas que podem levar a RCIU, podemos citar: hipertensão arterial crônica, síndromes hipertensivas na gestação, diabetes mellitus, anemias, hemoglobinopatias, doenças renais crônicas, trombofilias, cardiopatias cianóticas, doenças intersticiais pulmonares e doenças autoimunes, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (PLATZ & NEWMAN, 2008; SANKARAN & KYLE, 2009). Na pré-eclâmpsia, por exemplo, a placentação está alterada. A decídua é defeituosa e não consegue proliferar-se e revestir a parede da arteríola espiralada para diminuir seu tônus muscular. Este tônus, por sua vez, acaba regulando o fluxo sanguíneo para a placenta, o que culmina em hipoperfusão e hipóxia placentária, limitando o crescimento fetal ou gerando áreas de infarto na placenta. Por consequência, há uma insuficiência placentária crônica e má-nutrição do feto. Dessa forma, a pré-eclâmpsia está associada a restrição do crescimento intrauterino e recém-nascidos PIG (AVAGLIANO *et al.*, 2011).

Gestantes com Diabetes *Mellitus*, principalmente as descompensadas com complicações vasculares, frequentemente exibem infartos placentários que estão relacionados com maior risco de RNs PIG. Outro fator de risco muito importante é o tabagismo. A nicotina é a droga mais associada com RCIU, principalmente pelo seu

efeito constritivo, também responsável por reduzir a perfusão placentária (TRICHE & ROSSAIN, 2007).

Infecções congênitas também podem causar restrição do crescimento, principalmente infecção por rubéola, toxoplasmose e citomegalovírus. Estes agentes etiológicos são capazes de atravessar a placenta e infectar o feto, prejudicar a divisão celular, reduzir o número de células fetais e ocasionar distúrbios do neurodesenvolvimento (OSTRANDER, 2019).

Ademais, os RN com RCIU são divididos em simétricos e assimétricos baseados na medição de parâmetros antropométricos como comprimento, circunferência cefálica e circunferência abdominal (PLATZ & NEWMAN, 2008). Presume-se que PIGs simétricos (quando não há diferença acentuada entre os percentis dos parâmetros antropométricos) estejam mais associados à RCIU de início precoce porque há uma uniformização da anormalidade no crescimento — o esqueleto, a cabeça e o abdômen são afetados na mesma proporção. A RCIU com simetria resulta de condições que reduzem o número absoluto das células fetais (aneuploidia cromossômica e infecções congênitas). Já os PIGs assimétricos possuem diferenças grandes entre os percentis biométricos e estão relacionados a um RCIU de início tardio, com preservação do esqueleto e da cabeça, mas com uma circunferência abdominal diminuída. Esse último é mais frequente nos casos de insuficiência placentária, quando em alguma fase do desenvolvimento fetal há necessidade de redistribuir nutrientes para os órgãos vitais, preterindo o crescimento de tecido musculoesquelético e adiposo (PLATZ & NEWMAN, 2008).

Repercussões

As repercussões mais imediatas são hipotermia e dificuldades respiratórias ao nascimento, como por asfixia perinatal, aspiração de mecônio e hipertensão pulmonar (DE JESUS *et al.*, 2013). Quanto à hipotermia, devido à elevada relação existente entre a área de superfície corporal com o peso, associada à escassez de tecido subcutâneo, os neonatos PIG podem apresentá-la com mais facilidade, já que a perda de calor ocorre com maior facilidade. Sobre as dificuldades respiratórias, estas ocorrem como resultado de hipóxia fetal aguda sobreposta à hipóxia fetal crônica, acidose e insuficiência placentária. Clinicamente, o RN manifesta-se com pele frouxa, áspera, seca e

descamativa — pois o vérnix caseoso está reduzido ou ausente em virtude da menor perfusão cutânea no RCIU e, consequentemente, a pele do RN fica mais exposta ao líquido amniótico sem essa superfície protetora (AVERY, 2018).

O RN com RCIU pode cursar também com: hipoglicemia pela alta frequência de asfixia, baixas reservas de glicogênio e aumento da sensibilidade à insulina; hiperglicemia devido à baixa taxa de secreção de insulina e efeitos aumentados de catecolaminas e glucagon; policitemia pelo aumento nos níveis séricos de eritropoetina secundária à hipóxia intrauterina crônica, com consequente aumento da síntese de eritrócitos circulantes; enterocolite necrosante em razão da baixa perfusão intestinal *in utero* que pode levar à isquemia focal; imunodeficiência por imaturidade imunológica e desnutrição associada – o que aumenta o risco de infecções pós-natais (SHARMA *et al.*, 2016).

Anormalidades neurocomportamentais também são descritas. Os RN PIG apresentam desempenho menor quando comparados aos AIG em quase todos os quesitos da escala de avaliação neurocomportamental, exceto em "orientação" no qual tiveram desempenho muito superior. Ademais, como o neurodesenvolvimento *in utero* foi prejudicado pelo baixo aporte de nutrientes e O_2 nos RN RCIU, estes são muito mais propensos a determinados distúrbios neurológicos, como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, inteligência inferior com menor pontuação em testes cognitivos, baixa competência social, baixo desempenho acadêmico, pobre desempenho perceptivo, disfunção motora grossa e disfunção neurológica menor (SHARMA *et al.*, 2016).

Nas repercussões a longo prazo, temos também as consideradas doenças de origem fetal no adulto. Os mecanismos *in utero* que geram a predisposição aumentada para determinadas comorbidades na fase adulta ainda não são totalmente compreendidos. No entanto, sabe-se que o baixo peso ao nascer está causalmente associado ao risco aumentado para três doenças na idade adulta: doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e diabetes *mellitus* tipo 2. Apesar de outras doenças também serem associadas aos PIG, não há estudos conclusivos para elas que examinem o risco isolado, independente da influência da genética materna (ZENG & ZHOU, 2019).

Prevenção

Atualmente, o manejo das gestantes com fetos em condições de crescimento restrito intrauterino é feito com base em medidas de prevenção e o controle dos fatores de risco, tais como infecções congênitas, doenças crônicas e hábitos de vida inadequados.

Quanto às medidas passíveis de prevenção, um importante fator na redução dos riscos do neonato RCIU diz respeito aos hábitos de vida da gestante. Isso porque, fatores como alimentação, tabagismo e consumo de álcool têm impactos negativos no crescimento fetal. Por isso, é necessário orientar as gestantes sobre a ingesta alimentar saudável, estimulando o aumento do consumo de proteínas e calorias e, quando necessário, realizar suplementação de micronutrientes (OTA *et al.*, 2015). Quanto ao uso de drogas, tanto as ilícitas quanto as lícitas, são desaconselhadas pela Febrasgo (2014). A cessação do tabagismo, comprovadamente, reduz as chances de baixo peso ao nascer (KALE *et al.*, 2005). Por isso, esse hábito deve sempre ser desestimulado pelos profissionais da saúde, os quais devem estar preparados para explicar e apoiar as gestantes nessa mudança (SHARMA *et al.*, 2016). Em relação ao consumo de álcool, foi evidenciado que o uso muito moderado dessa substância pode diminuir a incidência de RCIU, porém esse mesmo estudo demonstrou que as gestantes tendem a subestimar o volume de álcool ingerido, o que pode desencadear outras repercussões neonatais (MARTÍNEZ-GALIANO *et al.*, 2018).

Dentre as infecções que têm potencial para modificar o desenvolvimento fetal, as mais recorrentes são citomegalovírus (CMV), rubéola, HIV, varicela e malária. O manejo adequado inclui vacinação da população geral para rubéola e varicela; teste sorológico para HIV no início e ao longo da gestação; cuidados com a higiene pessoal para prevenção de CMV e uso de redes com inseticidas, além de tratamento preventivo intermitente de malária na gravidez, em áreas endêmicas. (ALVES, 2017; ANDERSON *et al.*, 2016; CLOHERTY *et al.*, 2015; FEFRASGO, 2006). Além da atenção às infecções, o controle de doenças crônicas, como hipertensão arterial e diabetes, devem ser feitos para diminuição do risco de RCIU (SHARMA *et al.*, 2016).

Grandes para a Idade Gestacional (GIG)

De acordo com a OMS, um recém nascido é considerado GIG quando nasce com peso acima do percentil 90 para a sua idade gestacional. Ou seja, qualquer neonato, que tenha a relação peso ao nascer *vs* idade gestacional acima do percentil considerado normal (entre o percentil 10 e 90), será considerado GIG, não existindo, portanto, um peso referência.

Já os fetos macrossômicos, são aqueles que apresentam peso maior ou igual a 4.000g, independentemente de outras variáveis. Entretanto, muitos fetos macrossômicos, serão classificados como GIG na no momento do nascimento. Por esse motivo, o termo grande para a idade gestacional é frequentemente usado como sinônimo de macrossomia fetal (MF), por muitos autores (DAHMOUN & JOHANSSON, 2018). Definições para além dessas, são comuns entre as literaturas, o que, somado às distinções populacionais, contribuem para a diferente prevalência da MF, a qual varia entre 5 a 20%. (RIBEIRO *et al.*, 2017). Este capítulo abordará com ênfase a MF, a qual possui uma série de complicações e frequentemente leva ao nascimento de neonatos GIG.

Sabe-se que o peso ao nascimento reflete as condições nutricionais tanto da mãe, quanto do feto e, portanto, esse indicador influencia no crescimento e no desenvolvimento da criança, e a longo prazo e pode repercutir nas condições de saúde do adulto (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004).

Etiologia e Fatores de risco

Apesar das variações entre as prevalências da MF, é comprovado que essa anormalidade pode aumentar o risco de complicações para mãe e para o concepto (BRAGA *et al.*, 2011). Por esse motivo, torna-se importante discorrer sobre uma série de marcadores maternos que aumentam a prevalência do nascimento de fetos GIG, já que, mediante o diagnóstico precoce, algumas dessas complicações podem ser evitadas.

Constituem-se características maternas para o risco aumentado de macrossomia fetal: diabetes prévio, diabetes gestacional, antecedente de feto macrossômico, nascimento pós termo, obesidade materna, glicemia no terceiro trimestre (< 120 mg/dL), ganho de peso superior a 16 kg (BRAGA *et al.*, 2011). Além destas, alguns

estudos sugerem que multiparidade, altura materna elevada, gestações de feto masculino, excesso de peso paterno, IMC materno elevado e etnia também constituem fatores de risco (MADI *et al.*, 2006). Entretanto, não há consenso sobre tais dados na literatura (SILVA *et al.*, 2009).

Observa-se, portanto, que tanto o diabetes prévio, quanto o Diabetes Gestacional (DG) aumentam o risco de MF. O diabetes gestacional, bem como outras formas de hiperglicemia, é caracterizada pela insuficiência das células beta-pancreáticas de suprir a demanda corporal de insulina. Essa patologia tem como complicação mais comum a macrossomia fetal (BANDARRA, 2014). Ao analisar a prevalência do diabetes mellitus nos grupos de fetos macrossômicos, por exemplo, têm-se um percentual de 6,6%, enquanto que nos normossômicos essa prevalência é de 1,8%. Sua incidência é mais frequente principalmente nas pacientes com DG mal controladas, já que, dessa forma, há uma superabundância de nutrientes (MADI *et al.*, 2006).

A DG se difere da diabetes mellitus pela sua evoluação, pois se manifesta pela primeira vez durante a gravidez, independentemente da necessidade de insulinoterapia. A relação entre a diabetes gestacional e os neonatos GIG, ocorre da seguinte forma: a hiperglicemia materna leva a um quadro de hiperglicemia fetal que, por sua vez, causa a hiperinsulinemia fetal e ocasiona o aumento da produção de fatores de crescimento celular *insulin-like* (IGF-I e IGF II). Dessa forma, ocorrem estímulos aumentados sobre o crescimento fetal e a deposição de gordura e glicogênio, o que leva a um aumento excessivo de peso fetal. Além disso, são repassados para o feto grande parte do excesso de glicose, aminoácidos e lipídios do compartimento materno, ocasionando o crescimento fetal excessivo e o nascimento de recém-nascidos GIG (KERCHE *et al.*, 2005).

Repercussões

Tendo em vista que o alto peso ao nascer, muitas vezes, é reflexo da falta de controle glicêmico adequado e que esse fator, em alguns casos, se deve a um pré-natal tardio e mal gerenciado, faz-se necessário identificar o grupo de pacientes com maior dificuldade de controle glicêmico. Dessa forma, recomenda-se iniciar uma orientação precoce à gestante, intensificando a assistência pré-natal e levando a uma possível melhora no prognóstico pós-natal dos RN (SILVA *et al.*, 2009). Isso porque falhas

nessa assistência podem culminar em complicações no crescimento e no desenvolvimento do neonato, entre as quais, pode-se citar: distocia de ombro, fratura umeral e clavicular, paralisia facial e do plexo braquial, aspiração de mecônio, hipoglicemia, hiperbirrubinemia neonatal, cardiomiopatia hipertrófica, asfixia, tocotraumatismo e mort (MADI *et al.*, 2006).

Quanto à asfixia, umas das consequências de maior agravo ao RN, pode-se caracterizá-la pelo índice de Apgar inferior a 7 – avaliado no primeiro e no quinto minuto de vida. As prevalências mais destoantes estão associados ao quinto, onde os GIG apresentaram 3,6% e os AIG 1,6%. O tocotraumatismo, por sua vez, representa um dano bastante prevalente em fetos macrossômicos, já que esses normalmente apresentam depósito de gordura nos ombros e tronco. Essa patologia pode levar à estadia hospitalar prolongada, necessidade de transfusão sanguínea, entre outras complicações. Já a necessidade de uso da unidade de terapia intensiva por tempo prolongado foi de 13,9% no grupo de GIG – quase o dobro do percentual em AIG, que é de 7,4%. Esse índice reflete as consequências de outras complicações que demandam internação como hipoglicemia, taquipneia transitória, asfixia intraparto e tocotraumatismo (MADI *et al*., 2006).

Além das complicações imediatas, o nascimento de bebês GIG pode trazer mudanças permanentes ao metabolismo, resultando em diversos distúrbios no adulto. As principais complicações futuras são: sequelas neurológicas, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes mellitus, alterações do metabolismo antioxidante e obesidade (BRAGA *et al*., 2011).

A macrossomia fetal implica ainda em importantes consequências maternas, dentre elas: desproporção fetopélvica, trabalho de parto prolongado, parto cesáreo, hemorragia pós-parto, lacerações de partes moles de terceiro e quarto graus, eventos tromboembólicos e acidentes anestésicos (MADI *et al.*, 2006).

Prevenção

O desenvolvimento do feto macrossômico é comumente relacionado à obesidade, ganho de peso excessivo, diabetes gestacional e diabetes mellitus. Todos esses são fatores de risco potencialmente modificáveis por hábitos comportamentais (VAN ZIJL *et al.*, 2019). Desse modo, as estratégias preventivas para redução da

macrossomia fetal e de neonatos GIG deverão ser voltadas para o tratamento, controle e prevenção das comorbidades maternas.

Entre as estratégias de manejo, o controle adequado da glicemia em gestantes diabéticas por meio do uso de hipoglicemiantes orais ou de insulinoterapia mostrou-se efetivo para a redução dos riscos de macrossomia fetal. Esse controle é considerado eficiente quando os níveis de glicemia em jejum ficam abaixo de 95 mg/dL ou baixo de 70 mg/dL em gestantes em uso de insulina (OPAS, 2019). Com relação ao uso de hipoglicemiantes por mulheres não diabéticas, um estudo recente mostrou que não existe diminuição da incidência de fetos macrossômicos com o uso de metformina por gestantes obesas que não eram diabéticas, desaconselhando o uso desse medicamento para esse grupo de pacientes (CHISWICK *et al.*, 2015).

As alterações dos hábitos de vida, conforme já citado, podem evitar grande parte dos nascimentos de RNs GIG. Por isso, deve ser incentivado o início e a não interrupção de exercícios físicos moderados durante a gestação, os quais mostraram resultados efetivos na redução da incidência de diabetes gestacional e de macrossomia fetal (MAGRO-MALOSSO *et al.*, 2017; WALSH & MCAULIFFE, 2012). Outra medida importante é a orientação nutricional adequada das gestantes, as quais devem saber a importância de uma dieta balanceada e com alimentos de baixos índices glicêmicos (WALSH & MCAULIFFE, 2012). Além disso, as gestantes devem ser orientadas quanto ao ganho de peso adequado durante a gravidez. Segundo a Febrasgo (2014), esse valor pode variar de 5 a 18 kg em gestações únicas, dependendo do IMC materno no início da prenhez. Por fim, os estudos atuais são inconclusivos sobre a existência de benefícios maternos ou fetais da interrupção antecipada e programada de gestações com mães diabéticas), de modo que essa intervenção só deve ocorrer quando tiver alguma indicação clínica de sofrimento fetal ou materno que a justifique (BIESTY, 2018).

4. CONCLUSÃO

Os recém-nascidos PIG ou GIG representam situações consideravelmente desafiadoras para a assistência em saúde devido aos seus diversos desdobramentos e multiplicidade de causas, o que nos mostra a importância de um acompanhamento pediátrico adequado.

O baixo peso ao nascer e RCIU resultam em riscos que aumentam não só a morbimortalidade perinatal, como também trazem complicações a longo prazo, entre eles: risco aumentado de doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e diabetes *mellitus* tipo 2. Por isso, são necessários métodos que visem a redução da incidência de nascimentos de neonatos pequenos para idade gestacional, o que é possível por meio da ampla atuação dos profissionais de saúde abordando aspectos biológicos, prevenção de infecções congênitas, bem como o tratamento de doenças crônicas maternas. Esses cuidados serão mais eficientes quando associados a fatores comportamentais, como a mudanças nos hábitos de vida maternos.

Da mesma forma, o nascimento de um RN macrossômico pode desencadear complicações potenciais para a mãe e para o bebê, como dificuldades no parto, sequelas neurológicas, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes mellitus no feto. Com o intuito de diminuir o número de quadros de nascimentos GIG é necessária uma atuação preventiva sobre seus principais fatores de risco: ganho de peso excessivo durante a gestação, obesidade e má controle glicêmico. A atuação da equipe de assistência pré-natal deve permear orientações claras sobre alimentação adequada, prática de exercícios físicos e controle glicêmico apropriado. Ademais, são necessários novos estudos sobre o tema, a fim de aprimorar o diagnóstico e o tratamento pré-natal da macrossomia.

Portanto, é importante avaliar a presença de comorbidades materno-fetais e relacioná-las com as alterações das dimensões corporais do RN, como baixo peso ao nascer ou o sobrepeso. Dessa forma será possível reduzir complicações na gestação, no parto e no desenvolvimento desses recém-nascidos, e, assim, melhorar os resultados clínicos desses pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, G.R. *et al.* A United States national reference for fetal growth. Obstetrics & Gynecology, v. 87, n.1, p. 163, 1996.

ALMEIDA, M.F & JORGE, M.H.P. Pequenos para idade gestacional: fator de risco para mortalidade neonatal. Revista de Saúde Pública, v. 3, n.1, p. 217, 1998.

ANDERSON, N. H. *et al.* INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 214, n.2, p. 509, 2016.

AVAGLIANO, L. *et al*. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation. Journal of Clinical Pathology, v. 64, n.1, p. 1064, 2011.

AVERY. Neonatologia: Fisiopatologia e tratamento do recém-nascido. In: PRIDJIAN, G. Interações Feto-Maternas. Guanabara Koogan, v.7, n.11, p.231-250, 2018.

AVERY. Neonatologia: Fisiopatologia e tratamento do recém-nascido. In: ROZANCE, P. J. *et al.* Restrição do crescimento intrauterino e o recém-nascido pequeno para a idade gestacional. Guanabara Koogan, v.7, n.23, p. 582-613, 2018.

BANDARRA, A.R.C. Trabalho de conclusão de curso (medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2014.

BARKER, D.H. *et al.* Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet, v. 334, n.1, p. 577, 1989.

BRAGA, C.P. *et al.* Relação do ganho de peso, antes e durante a gravidez, com a macrossomia fetal em gestações complicadas pelo diabetes gestacional e hiperglicemia leve. Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, v. 36, n.1, p. 85, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido. Brasília, 2014.

BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde. Fetos pequenos para a idade gestacional e restrição de crescimento fetal. Distrito Federal, 2018.

BIESTY, L.M. Planned birth at or near term for improving health outcomes for pregnant women with gestational diabetes and their infants. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018.

CHISWICK, C. *et al.* Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 3, n.1, p. 778, 2015.

CLOHERTY, J. P. *et al* (ed.). Manual de Neonatologia. Guanabara Koogan, Tradução de: Manual of neonatal care, v.7, n.1, 2015.

DE JESUS, L.C. *et al.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Health and Human Development Neonatal Research Network. Outcomes of small for gestational age infants born at < 27 weeks' gestation. The Journal of Pediatrics, v. 163, n.1, p. 55-60, 2013.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (Febrasgo). Manual de assistência pré-natal, v.2, n.1,2014.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (Febrasgo). Projeto Diretrizes: assistência pré-natal, 2006.

FENTON, T.R. & KIM, J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics, v.13, n.1, p. 59, 2013.

FERREIRA, A.A. Avaliação do crescimento de crianças: a trajetória das curvas de crescimento. Demetra Alimentação Nutrição e Saúde, v.7, n.1, p. 191, 2013.

FRANÇA, E.B. *et al.* Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. São Paulo: Revista Brasileira de Epidemiologia. v. 20, n.1, p. 46, 2017.

JOHANSSON, S. & DAHMOUN, M. Foetal Macrosomia and Foetal-Maternal Outcomes at Birth. Journal of Pregnancy, 2018.

KALE, P.L. *et al.* Adequação do peso ao nascer para idade gestacional de acordo com a curva INTERGROWTH-21st e fatores associados ao pequeno para idade gestacional. Caderno Saúde Coletiva, v.26, n.1, p 391, 2018.

KERCHE, L.T.R.L. *et al*. Fatores de risco para macrossomia fetal em gestações complicadas por diabete ou por hiperglicemia diária. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 27, n.2, 2005.

LANSKY, S. *et al.* Pesquisa nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. Caderno de Saúde Pública, v.30, n.2, p.192, 2014.

LEE A.C. *et al*. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. The BMJ, v.1, n.1, p. 358, 2017.

MADI, J.M. *et al*. Fatores maternos e perinatais relacionados à macrossomia fetal. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 28, n.1, 2006.

MAGRO-MALOSSO, E. R. *et al*. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, v.93, n.2, p. 263, 2017.

MANNING, F.A. *et al*. Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: antepartum detection of intrauterine growth retardation. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 193, n.1, p. 254-258, 1981.

MARTÍNEZ-GALIANO, J.M. *et al*. Alcohol consumption during pregnancy and risk of small-for - gestational-age newborn. Women and Birth, 2018.

NELSON. Tratado de Pediatria. In: STOLL, B. J. Panorama da morbidade e mortalidade. Elsevier, V.18, n. 93, p. 671-675, 2009.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) *et al* (org). Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília: Aguina Editoração, p.60, 2019.

OSTRANDER, B. & BALE, J.F. Congenital and perinatal infections. Handbook of Clinical Neurology, v. 162, p. 133-153, 2019.

OTA, E. *et al*. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015

PEREIRA, A. P. E. *et al*. Determinação da idade gestacional com base em informações do estudo Nascer no Brasil. Caderno Saúde Pública, v. 30, n. 1, p. 59-70, 2014.

PLATZ, E. & NEWMAN, R. Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry. Seminars in Perinatology, v. 32, n.3, p. 140–147, 2008.

POON, L. C. Y. *et al* Birth weight in live births and stillbirths. Ultrasound. Obstetrics & Gynecology, v.5, n.1, p. 602, 2016.

RIBEIRO, S.P. *et al.* Macrossomia neonatal: fatores de risco e complicações pós-parto. Nascer e crescer [online], v. 26, n.1, p.21, 2017.

SANKARAN, S & KYLE, P.M. A etiology and pathogenesis of IUGR. Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology, v. 23, n.6, p.765-777, 2009.

SFERRUZZI-PERRI, A.N. *et al.* Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, v. 16, p. 298, 2013.

SHARMA, D. *et al*. Intrauterine growth restriction – part 1. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 29, n.2, p. 3977, 2016.

SHARMA, D. *et al*. Intrauterine growth restriction – part 2. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 29, p. 4037, 2016.

SILVA, J.C. *et al.* Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 31, 2009.

SOARES, E.S. & MENEZES, G. M. S. Fatores associados à mortalidade neonatal precoce: análise de situação no nível local. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 19, p. 51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). As novas curvas de organização mundial da saúde propostas para crianças de 0 A 5 anos, 2008.

TAVARES, E. C. & REGO, M. A. S. Prematuridade e crescimento fetal restrito. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Tratado de Pediatria. Manole, n.1, v.2, p. 1445-1453, 2010.

TENORIO, M. C. S. *et al*. Comparação da adequação do peso ao nascer para idade gestacional segundo diferentes curvas de crescimento intrauterino. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 19, n.1, p. 935, 2019.

TRICHE, E.W. & HOSSAIN N. Environmental factors implicated in the causation of adverse pregnancy outcome. Seminars in Perinatology, v. 31, n.2, p. 240, 2007.

VAN ZIJL, M. D. *et al*. Large-for-gestational-age fetuses have an increased risk for spontaneous preterm birth. Journal of Perinatology, 2019.

VILLAR, J. *et al.* International standards for newborns weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborns Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. v.384, n.1, 2014.

VILLAR, J. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the newborn cross-sectional study of the INTERGROWTH-21st Project. The Lancet, v. 384, n.1, p. 857, 2014.

WALSH, J. M. & MCAULIFFE, F. M. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. European Journal of Obstetrics e Gynecology and Reproductive Biology, v.2, n.1, p.125, 2012.

ZENG, P. & ZHOU, X. Causal Association Between Birth Weight and Adult Diseases: Evidence From a Mendelian Randomization Analysis. Frontiers in Genetics, 2019.

ZHANG, X. *et al.* How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 198, n.3, p. 517, 2008.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 43

PERFIL DOS NEONATOS TRIADOS PELO TESTE DO PEZINHO COM DEFICIÊNCIA DE G6PD NO NORDESTE BRASILEIRO

AUTORES

LENILSON DO NASCIMENTO MELO JUNIOR[1]
MARIA RIKELLY FROTA AGUIAR[1]
DANIELE ALCOFORADO COSTA[1]
JAIANE CRUZ DOS SANTOS[1]
LEONARA MARIA ALVES COELHO[2]
NATHANAEL DOS SANTOS ALVES[1]
ANA CLARA SILVA SALES[3]
DAIANE CARVALHO DE SOUSA[4]
NATANIEL FRANÇA CARVALHO[5]
DACYLLA SAMPAIO COSTA[3]
BRUNA MARIA DE CARVALHO PEREIRA[5]
EDUARDO DE MELO PRADO[6]
RENATA CANALLE[7]

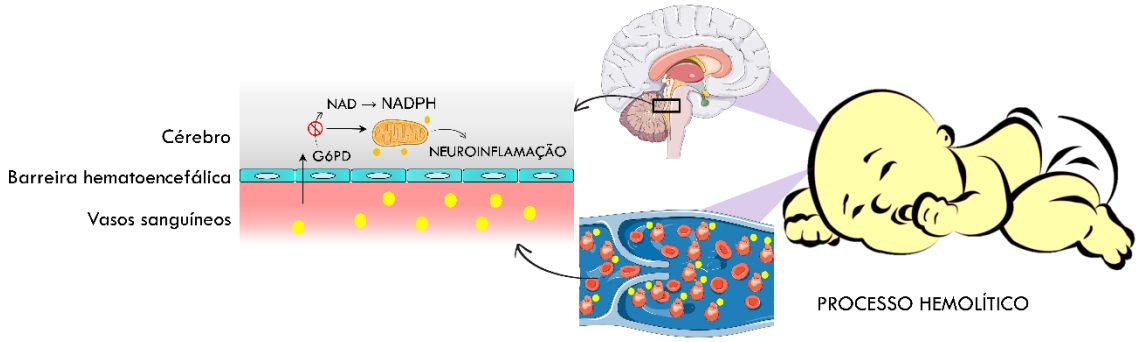
FILIAÇÃO

[1]Acadêmico(a) de Biomedicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI.
2Biomédica, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI.
[3]Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI.
[4]Enfermeira, Universidade Estadual do Piauí, Teresina, PI.
[5]Acadêmico(a) de Medicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI.
[6]Acadêmico(a) de Medicina, Centro Universitário INTA, Sobral, CE.
[7]Docente de Biomedicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI.

1. INTRODUÇÃO

A Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima crítica na custódia da integridade dos eritrócitos contra o estresse oxidativo proporcionando poder redutor a todas as células na forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) (CAPPELLINE & FIORELLI, 2008). A deficiência de G6PD (dG6PD) por sua vez propicia o desdobramento em hiperbilirrubinemia grave e aumenta o risco de neurotoxicidade da bilirrubina em 24-48 horas (Figura 1), uma vez que a hemólise ocorre após exposição a substâncias chamadas "gatilhos" como alimentação (feijão-fava), fármacos (cloroquina) e infecções (malária), por exemplo (FU *et al.*, 2018).

Figura 1. Fisiopatologia da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase no desenvolvimento de *kernicterus*.



Legenda: O elevado nível de hemólise pela exposição a agentes hemolíticos leva ao quadro de hiperbilirrubinemia (círculos amarelos) na corrente sanguínea, e, por sua vez, atravessa a Barreira hematoencefálica. A G6PD catalisa a oxidação da glicose-6-fosfato em 6-fosfo-gluconato enquanto reduz o fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD) a NADPH. Quando a dG6PD está presente, o NADPH não neutraliza as espécies reativas de oxigênio, induzindo processo neuro inflamatório. Créditos da figura: Próprio autor. Fonte: Cunningham *et al.* (2016).

Em torno de 400 milhões de pessoas são portadoras de alguma das centenas de polimorfismos transmitidos pelo padrão de herança materno ligado ao X, e consequentemente, homens são os mais afetados (BOONYUEN *et al.*, 2016). Esta variedade polimórfica sugere uma heterogeneidade oriunda de vários lugares do mundo e fenotípica.

O Teste do Pezinho (TP) no Brasil rastreia a patologia em Recém-Nascidos (RN) somente em serviços privados, conservando uma grande lacuna de neonatos que ficam de fora dessa busca. Segundo Cappelline & Fiorelli (2008), grande parte dos afetados desta doença tem descendência afro ou asiática, em vista disto, a contribuição genética dos povos africanos decorrentes de imigração forçada em nosso país ocasionou em grande prevalência de portadores do gene *G6PD*.

Por conseguinte, o Aconselhamento Genético (AG) tem alto impacto na vida dos portadores e afetados por alguma doença rara (UHLMANN *et al.*, 2009). Entretanto, este distúrbio enzimático não tem cobertura assistencial pela legislação brasileira, mostrando a necessidade de estudos nacionais e regionais investigativos no desdobramento, qualidade, realidade e modo de vida desses pacientes e familiares.

O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil sociofamiliar, clínico e laboratorial dos RN e verificar o acesso ao AG dos genitores que procuraram o serviço de Triagem Neonatal (TN) da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Parnaíba (PI).

2. MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo e prospectivo, baseado em entrevista utilizando questionário padronizado com abordagem de questões sociofamiliares, sintomatologia, histórico fármaco e laboratorial, lactação, gestação e acesso ao AG. A seleção seguiu um protocolo de triagem padrão: uma amostra de sangue capilar do calcanhar foi coletada pela enfermeira responsável pelo TP nos recém-nascidos e adsorvida em papel filtro, seguindo para envio ao Laboratório DNA, Salvador (BA).

O kit de teste de TN para deficiência de G6PD (NeoLISA Interscientífica, REF. Nº. 3570-050) foi usado para a medição quantitativa da atividade de G6PD, conforme descrito anteriormente (RECLOS *et al.*, 2000). As amostras coletadas em papel-filtro foram picotadas em picotes únicos de 3,2 mm com picotador automatizado, sendo alojadas em uma microplaca de 96 poços. Com adição do tampão de eluição para a lise dos eritrócitos, 15 µL do eluato foi transferido para uma nova microplaca e 75 µL do reagente de trabalho foram acrescentados. Após 10min de incubação e adição dos reagentes, uma leitura em 405mm foi executada em toda a placa para mensurar a carga hemoglobínica de cada amostra. Posteriormente, com inserção do reagente colorimétrico, foi iniciada a leitura em 570 mm na placa em modo cinético (ΔOD/min) para medir o NADPH produzido a cada 60 seg. As amostras foram normalizadas quanto ao seu conteúdo de hemoglobina e depois comparadas com as amostras de referência (fornecidas pelo kit comercial), sendo considerados necessários à reconvocação quando resultado da atividade de G6PD em < 2,4U/gHb (em 37ºC).

Os indivíduos com este valor diminuído foram contatados e reavaliados para uma nova análise, a fim de ratificar ou suspender a suspeita de depleção de rota metabólica. A entrevista com os genitores aconteceu no dia da reconvocação, com a seleção dos indivíduos, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos 17 responsáveis legais (9 mães e 8 pais).

Esta pesquisa foi aceita pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí CAAE de número 27246419.2.0000.5214.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A dG6PD tem variável espectro clínico, traduzindo-se em drásticas consequências pela hiperbilirrubinemia, até mesmo a morte quando não identificada. No presente estudo, avaliamos o percentual de recém nascidos identificados com suspeita de dG6PD no setor de triagem metabólica neonatal da APAE em Parnaíba (PI) e variáveis em torno da patologia, entre o espectro clínico, sociofamiliar e acesso ao aconselhamento genético. Com base em nossos resultados, fornecemos dados que eram desconhecidos na região do Delta do Parnaíba sobre a dG6PD. Anteriormente já havia investigação científica sobre a doença no Estado do Piauí, mas não contemplou referida macrorregião (SOARES *et al.*, 2013).

Entre os 46 recém nascidos (30 do sexo masculino e 16 do feminino) testados na TN do serviço da APAE em Parnaíba-PI, 11 foram identificados como possíveis portadores dG6PD e reconvocados para a realização de uma nova coleta em papel filtro para sanar dúvidas sobre possíveis interferências pré-analíticas ou alterações metabólicas temporárias. Entre eles, 9 neonatos tiveram aval dos genitores para entrar no estudo. A segunda coleta mostrou que 44,4% (4/9) das crianças submetidas ao exame continuaram com o descompasso metabólico. Os questionamentos realizados sobre os aspectos investigados no estudo podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1. Características analisadas nos pacientes do teste do pezinho na APAE de Parnaíba (PI).

INVESTIGAÇÃO	PACIENTE								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SOCIODEMOGRÁFICOS									
SEXO	M	M	F	M	M	M	M	F	M
ETINIA	PARDO	PARDO	BRANCO	BRANCO	BRANCO	PARDO	PARDO	PARDO	BRANCO
CONSAGUINIDADE	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
MATERNIDADE	PRIVADA	PRIVADA	PRIVADA	PRIVADA	SUS	PRIVADA	PRIVADA	PRIVADA	PRIVADA
CLÍNICOS									
PESO (g)	3.100	3.045	3.455	3.680	3.370	3.535	2.930	3.335	3.650
PARTO	C	C	C	N	C	C	C	C	C
ABORTOS ANTECEDENTES	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
GESTAÇÃO DE RISCO	SR	SR	RISCO	SR	SR	SR	SR	SR	SR
DOENÇA GENÉTICA NA FAMÍLIA	NÃO	D.I.	D.I.	D.I.	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	ENDÓCRINO
CONDIÇÃO CLÍNICA QUANDO TESTADO	AS	SFEP	SFEP	AS	AS	AS	SFEP	AS	AS
LABORATORIAIS									
TRIAGEM NEONATAL	DEF	PARC	PARC	DEF	COMP	DEF	PAR	DEF	COMP
IDADE EM DIAS NA 1ª COLETA	10	9	9	18	9	14	21	9	24
IDADE EM DIAS NA 2ª COLETA	35	34	34	43	34	39	46	34	49
JEJUM EM HORAS (h)	< 1	1-2	2-4	1-2	< 1	< 1	1-2	1-2	< 1
USO DE MEDICAMENTOS (RN)	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
USO DE MEDICAMENTOS (GESTAÇÃO)	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
LEITE MATERNO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
ACONSELHAMENTO GENÉTICO									
ACESSO E CONHECIMENTO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
RESULTADO DA 2ª RECOLETA									
VALOR DE U/gHB (NORMAL >2.4)	2,9	1,51	2,3	1,85	3,54	3,17	2,15	4,2	3,41

Legenda: M: Masculino; F: Feminino; SUS: Sistema Único de Saúde; C: Cesárea; N: Normal; SR: Sem Risco; D.I.: Deficiência Intelectual; AS: Assintomático; SFEP: Sintomático e Fora do Episódio Agudo; DEF: Deficiente; PARC: Parcial; COMP: Completa.

3.1 Sociodemográficos

De antemão, a predominância do sexo masculino em nosso estudo, entre os reconvocados foi de 77,8% (7/9), também ratificada na literatura (FU *et al.*, 2018; ALINA *et al.*, 2019). Esta prevalência é justificada pela herança do gene *G6PD*, o qual o erro inato do metabolismo (EIM) recessivo ligado ao X afeta amplamente os homens pela hemizigosidade, enquanto as mulheres heterozigotas podem ter atividade G6PD normal, intermediária ou deficiente pela inativação aleatória do cromossomo sexual feminino (lyonização) (BOONYUEN *et al*., 2016; MBANEFO *et al.*, 2017).

O predomínio da etnia autodeclarada pelos pais foi a Parda em 55,6% (5/9), seguida da Branca com 44,4% (4/9), resultado semelhante a dados encontrados na literatura brasileira por Pereira *et al.* (2019), ao admitir que 52% e 16% dos neonatos rastreados em sua pesquisa, tinham ascendência africana e euro descendentes, respectivamente.

Cabe frisar que o Piauí tem alta taxa de população afro ou parda (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020), e, a qualificação da etnia dos neonatos foi autodeclarada pelos pais, havendo influência externa sobre essa escolha. Chor *et al.* (2019) em seu estudo com brasileiros demonstraram que nível educacional mais alto diminuía a chance de se autodeclarar como preto, embora tivesse uma boa parte da ancestralidade genética africana. Dos 17 genitores entrevistados, 76,5% (13/17) possuíam atividades relacionadas ao ensino superior.

Contudo, Parra *et al.* (2003) enfatizam os riscos de equiparar cor ou raça com ancestralidade geográfica em nosso país, devido a tríade étnica que deu origem a população brasileira.

Consanguinidade não foi observada em nenhum dos genitores. Os EIM são conhecidos pelo padrão de herança recessiva e pelo risco de transmissão a prole de casais consanguíneos (SAUDUBRAY *et al.*, 2016), porém, a dG6PD foge dessa predominância e seu modelo de transferência genética a prole nos neonatos estudados não mostrou relação em nossa investigação.

Por último, o rastreio ao local de nascimento, foi majoritário em maternidade privada, 88,9% (8/9). Não há associação patológica quanto a isto. Em suma, o poder aquisitivo dos pais já foi descrito como mais elevado, reverbera em uma busca por serviços mais avançados de saúde pré e pós-natal aos seus filhos.

3.2 Clínicos

Todos os neonatos participantes nasceram com peso ideal preconizado de > 2.500 g (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Em nossa pesquisa a massa corpórea não mostrou relação significativa com os resultados da atividade enzimática, com variação uniforme entre RN suspeitos e normais para dG6PD na segunda coleta. A literatura nacional e internacional também reafirma estes dados, Ferreira (2014) e Bisoi *et al.* (2012) observaram possível associação deste dado clínico e não encontraram distorção nos dois grupos avaliados.

Ao averiguar o tipo de parto, houve predominância do cesárea em 88,9% (8/9). Sabe-se que o nascimento por via cirúrgica ou natural não influi sobre a enzima G6PD (INANC *et al.*, 2005), e a predominância pelo método incisivo explica-se pelo alto número de cesáreas em maternidades particulares, tendência observada em todo mundo e já criticada pela autoridade global de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018) .

Somente um neonato, do sexo M com laudo indicativo para dG6PD na segunda coleta teve como resposta afirmativa pelos pais um aborto natural antecedente. O nexo entre interrupção da gravidez e a deficiência enzimática foi informado ainda na década de 1980, ao descrever que as mulheres com o referido distúrbio genético têm o dobro de chances de sofrer um aborto espontâneo (TONCHEVA & TZONEVA, 1985). Levando em conta a herança ligada ao X e o sexo do recém-nascido com alteração laboratorial, levanta-se a suspeita sobre possível correlação nesta família em particular. Sobre o processo de gestação de risco explanada por uma mãe, a mesma expôs um quadro Hipertensão Induzida pela Gravidez e Descolamento Placentário Prematuro, não existindo associação entre a mutação polimórfica e o relato cardíaco.

Outro ponto discutido na entrevista dirigiu-se à investigação de doenças genéticas pré-existentes na família, os quais 44,4% (4/9) dos infantes tiveram genitores que asseveraram a presença, contudo, negaram conhecimento de dG6PD em meio aos familiares. Entre as respostas, a deficiência intelectual foi mencionada em 3 ocasiões, frente ao hipertireoidismo, citado 1 vez. De fato, a ineficiência enzimática de G6PD pode reverberar em danos neurológicos (SGRO *et al.*, 2006), mas, nenhum genitor relatou quaisquer sinais, sintomas ou referência à *kernicterus*, desacerto da bilirrubina capaz de tal crise clínica.

Cabe discutir ainda a errônea comunicação de atrelar o “retardo mental”, termo utilizado pelos progenitores, como uma doença pré-existente na família. É comum em entrevistas sobre patologias genéticas, o relato de um ou mais membros familiares com déficit cognitivo (BATTAGLIA *et al.*, 2013), porém, Melo *et al.* (2018) descrevem que a investigação de uma situação de deficiência intelectual compreende a busca da etiologia de uma doença genética rara. Isto posto, cabe entender que o atraso do intelecto é uma manifestação, e não uma patologia.

Ainda sobre o descompasso metabólico da bilirrubina, entre os pacientes perseverantes com resultado alterado no TP na segunda coleta (4/9), três (2 do sexo masculino e 1 do feminino) estavam com icterícia facial e ocular. Embora a icterícia seja normal em neonatos, Nkhoma *et al.* (2009) asseveram que bebês com deficiência de G6PD têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver icterícia neonatal do que a população em geral.

3.3 Laboratoriais

Correspondente a variedade fenotípica e incidência da dG6PD, o diagnóstico laboratorial faz necessário na ratificação da eritroenzimopatia quanto para o diagnóstico de outras patologias com sinais clínicos e sintomas semelhantes (MBANEFO *et al.*, 2017).

Para qualificar o *status* da TN preconizada pelo SUS, avaliamos se os neonatos foram submetidos aos exames: Teste do Pezinho, Teste do Olhinho, Teste da Orelhinha e do Coraçãozinho. Foram consideradas deficientes quando realizado apenas 1 destes 4 exames, parcial quando 2-3 destes e completa, ao ter todos alcançados. Evidenciando a data da coleta dos pacientes no TP por volta dos 15 dias de nascido e a garantia de realizar todos estes exames de forma gratuita ainda na maternidade na primeira semana de vida (BRASIL, 2018) , o déficit de 44,4% (4/9) alerta para um desconhecimento dos genitores sobre os direitos e procedimentos que seus descendentes têm na maternidade.

Considerando o período ideal de extração do material biológico para o TP (SAUDUBRAY *et al.*, 2016), nenhum neonato teve sua primeira coleta entre os 7 dias de vida, ficando evidente a totalização em 100% (9/9) fora da recomendação também quando reconvocados. Não é relatado interferência laboratorial para dG6PD quanto aos dias de vida após a data preconizada, porém, é destacado por Ferreira (2014) a

suscetibilidade de erros na dosagem de G6PD pelo acondicionando, transporte e temperatura quando inadequados. Pondera-se que as amostras aguardam até uma semana para serem enviadas pelos Correios ao laboratório em Salvador (BA), além de sofrer variação de circunstâncias até o destino final, portanto, não há como firmar se as alterações são oriundas *in vivo* ou do meio externo.

Após a obtenção de novas amostras coletadas por papel filtro, a reconvocação revelou a permanência de valores de abaixo da indicado como normal pelo kit (< 2,4 UL/gHb) em 44,4% (4/9) das crianças. Diante deste resultado, a investigação sobre o jejum mostrou que 88,9% (8/9) estavam sem ingestão alimentar abaixo de 2h, e, não há ressalvas na bula do teste sobre este tipo de interferência (NEOLISA® G6PD, 2018), assim como, sobre os medicamentos administrados para gases e cólicas e vitamina D relatados por 33,3% (3/9) dos pais no momento da entrevista.

Previamente, durante a gestação, as mães reportaram o emprego de fármacos antibiótico (1) Cefalexina, anti-hipertensivo (1) Metildopa, insuficiência ovariana (1) Progesterona, analgésico (1) Paracetamol e suplementos vitamínicos (3), totalizando 77,8% (7/9). Sobre as 4 primeiras drogas, não há restrição clínica ou comprovação de intercessão laboratorial para o risco de desencadear hemólise (LUZZATTO *et al.*, 2016), logo, não existe relação entre as drogas ingeridas e o resultado alterado dos exames. A princípio, o ácido ascórbico (vitamina C) e análogos de vitamina K são associados a hemólise substancial em pacientes com dG6PD (YOUNGSTER *et al.*, 2010), porém, os aditivos vitamínicos alegados não foram detalhados sobre a composição pelos genitores, inibindo uma possível explicação encontrada. Uma insipiência desses componentes futuramente traduz-se em pacientes fortes candidatos a apresentarem algum espectro clínico futuro, se confirmados como portadores do distúrbio.

A maior parte dos neonatos estava sob aleitamento materno, 88,9 (8/9), enquanto 11,1% (1/9) estava ingerindo fórmula nutricional infantil como única forma de alimentação. Quando observado os resultados dos 4 RN que mantiveram resultados suspeitos para dG6PD, 3 deles estavam exclusivamente na amamentação e 1 sob leite artificial, demonstrando que a alimentação não-natural não interferiu sob os resultados. Contudo, as mães que estavam oferecendo leite materno não souberam responder se ingeriram alguma substância “gatilho” que possam desencadear um quadro de dG6PD.

É necessário frisar que a metodologia de análise do sangue seco no teste do pezinho é usada como *screening*, sendo assim, não tem valor de diagnóstico final, apenas presuntivo. Os 5 neonatos com resultados acima de 2,4 U/gHb tiveram descartada a suspeita de dG6PD, enquanto os 4 perseverantes necessitavam de análise confirmatória com colheita de sangue total em tubos contendo etilenodiamino tretra-acético (EDTA) e análise em até 24h após punção venosa (HE *et al.*, 2020). A distância a qual a instituição de coleta tem do centro laboratorial, não permite que seja realizado esta elucidação final, assim, estes pacientes ainda não podem ter um diagnóstico fechado. Por avaliar apenas bioquimicamente, os heterozigotos não são detectados no teste, em contrapartida, podem sofrer com a limitação hemolítica, por isso, o teste por ser de baixo custo torna-se primordial para monitorar RN ictéricos.

Aconselhamento Genético

As doenças raras são um grupo altamente heterogêneo de condições caracterizado por uma prevalência menor de 1 caso por 2.000 habitantes, resultantes de alterações genéticas em quase 80% dos casos (EURORDIS, 2020). Por conseguinte, os profissionais de genética estão implicados em seu diagnóstico, acompanhamento e gerenciamento.

O AG é fundamental para ajudar as pessoas a compreender e a adaptar-se às implicações médicas, psicológicas e familiares das contribuições genéticas para a doença (UHLMANN *et al.*, 2009). Todos os pais alinharam-se na resposta sobre desconhecimento e acesso ao AG. Mesmo com 4 neonatos persistindo no descompasso metabólico, é preciso atentar-se primeiro sobre a legislação vigente no Brasil sobre oferta gratuita a este serviço e o Plano Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

Este último, instituído em 06 de junho de 2001 pela Portaria Nº 822, declara: "tem por objetivo o desenvolvimento de ações de triagem neonatal em fase pré-sintomática, acompanhamento e tratamento das doenças congênitas detectadas inseridas no Programa" (BRASIL, 2001). Por sua vez, a Portaria Nº 981, de 21 de maio de 2014, discorre sobre as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Ambas não contemplam os defeitos enzimáticos da Glicose-6-fostato desidrogenase (CID-10 D55) (BRASIL, 2014).

Assim sendo, os neonatos com alteração para a atividade de G6PD não têm amparo público para os desdobramentos deste distúrbio genético. Mesmo com o TP analisando as 6 doenças cobertas pelo PNTN, além de outras, a APAE de Parnaíba (PI) apenas oferta o exame ao público de maneira privada, isentando-se legalmente pelo acompanhamento de qualquer doença detectada pelo teste comercializado na instituição. A oferta de TN só é efetiva quando possibilitado aos pacientes identificados acesso à unidade de saúde e se for mantido adequado aconselhamento genético às suas famílias (MILNE, 1990).

Verma *et al.* (2020) firmam que disponibilidade inadequada de instalações de diagnósticos e AG é um dos principais fatores contribuintes na prevalência de EIM. Cidades afastadas dos centros de referências de saúde, como é caso de Parnaíba (PI), fazem parte dessa realidade, com ausência no município de Conselheiro Genético ou profissional com enfoque na área.

4. CONCLUSÃO

As implicações de nosso estudo para a saúde pública são significativas, lançando luz sobre a dG6PD em Parnaíba (PI). O TP é importante para rastreamento de patologias graves, contudo, é imperativo uma elucidação aos genitores sobre os distúrbios, o protocolo da triagem neonatal estabelecido pelo MS, a possibilidade de falso-positivo, a compreensão do conceito de deficiência intelectual e da importância do AG, assim como, inclusão da doença na lista de cobertas pela atenção a doenças raras em nosso país.

Deve-se notar, é claro, que a prevalência da dG6PD, o simples diagnóstico laboratorial, a oportunidade para explicar o risco de recorrência, o padrão de herança conhecido e fácil abordagem de prevenção frequentemente eficaz fazem desta doença um campo ideal para adicioná-la no PNTN.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALINA, M.F. *et al*. Genotyping of malaysian G6PD-deficient neonates by reverse dot blot flow-through hybridisation. Journal of Human Genetics, v. 65, n.1, p. 263, 2020.

BATTAGLIA, A. *et al*. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intelectual disability, autismo spectrum disorders and dysmorphic features. European Journal of Paediatric Neurology, v. 17, n.1, p. 589, 2013.

BISOI, S. *et al*. Glucose-6-phosphate dehydrogenase screening of babies born in a tertiary care hospital in West Bengal. Indian Journal of Public Health, v. 56, n.1, p. 146, 2012.

BOONYUEN, U. *et al*. Detailed functional analysis of two clinical glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants, G6PDViangchan and G6PDViangchan+ Mahidol: Decreased stability and catalytic efficiency contribute to the clinical phenotype. Molecular Genetics and Metabolism, v. 118, n.1, p. 84, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Viva Mais SUS: Triagem neonatal é responsabilidade. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/vivamaissus/triagemneonatal_interna.html#topicos. Acesso em: 16 nov. 2020. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n° 822, de 06 de junho de 2001. Estabelece a obrigatoriedade de que os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares, procedam a exames visando o diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 06 jun. 2001.

Brasil. Gabinete do Ministro. Portaria n° 981, de 21 de maio de 2014. Altera, acresce e revoga dispositivos da Portaria nº 199/GM/MS, de 30 de janeiro de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 maio 2014.

CAPPELLINI, M. & FIORELLI, G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. The Lancet, v. 371, n.1, p. 64, 2008.

CHOR, D. *et al*. Context-dependence of race self-classification: Results from a highly mixed and unequal middle-income country. Plos One, v. 14, n.1, p. 1, 2019.

CUNNINGHAM, A.D. *et al*. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the need for a novel treatment to prevent kernicterus. Clinics In Perinatology, Stanford, v. 43, n.2, p. 341, 2016.

EURORDIS. Rare Disease Europe. Disponível em: https://www.eurordis.org/. Acesso em: 16 de novembro de 2020.

FERREIRA, M. F. C. Triagem neonatal de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e prevalência das mutações G2024 (G6PD A-) e C563T (G6PD Mediterrâneo) em Mato Grosso/Brasil, p. 83, 2014. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2014.

FU, C. *et al*. Newborn screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangxi, China: determination of optimal cutoff value to identify heterozygous female neonates. Scientific Reports, v. 8, n.1, p. 1, 2018.

HE, Y., *et al*. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Han Chinese population: molecular characterization and genotype-phenotype association throughout an activity distribution. Scientific Reports, v. 10, n.1, p. 1710610, 2020.

INANC, F. *et al*. Relationship between oxidative stress in cord blood and route of delivery. Fetal Diagnosis and Therapy, v. 20, n.1, p. 450, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Trimestral. Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6403#resultado. Acesso em: 16 nov. 2020.

LUZZATTO, L. *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Hematology/Oncology Clinics of North America, v. 30, n.1, p. 373, 2016.

MBANEFO, E.C. *et al*. Association of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports, v. 7, .1, p. 45963, 2017.

MELO, D.G. *et al*. Investigação etiológica nas situações de deficiência intelectual ou atraso global do desenvolvimento. Saúde e Desenvolvimento Humano, v. 6, p. 73, 2018.

MILNE, R.I. Assessment of care of children with sickle cell disease: implications for neonatal screening programmes. British Medical Journal, v. 300, n.1, p. 371, 1990.

NEOLISA® G6PD: kit. Responsável técnico Maria S. A. Sampaio. São José dos Campos: Intercientífica. Bula de reagent, 2018.

NKHOMA, E.T. *et al*. The global prevalence of glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. Blood Cells Molecular Disease, v. 42, p. 267, 2009.

ORPHANET. Orphanet: O portal sobre doenças raras e medicamentos órfãos. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php. Acesso em: 16 de novembro de 2020.

PARRA, F.C. *et al*. Color and genomic ancestry in Brazilians. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 100, p. 177, 2003.

PEREIRA, L.L.M.D. *et al*. Prevalence of G6PD deficiency and molecular characterization of G202A, A376G and C563T polymorphisms in newborns in Southeastern Brazil. Einstein, v. 17, n.1, 2019.

RECLOS, G.J. *et al*. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency neonatal screening: preliminary evidence that a high percentage of partially deficient female neonates are missed during routine screening. Journal of Medical Screening, v. 7, n.2, p. 46, 2000.

SAUDUBRAY, J.M. *et al*. Journal Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. Berlin, Heidelberg: Springer, v.6, n.1, 2016.

SGRO, M. *et al*. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. Canadian Medical Association Journal, v. 175, n.1, p.587, 2006.

SOARES, L.F. *et al*. Atividade de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em membros de povos de terreiros de umbanda na cidade de Teresina, Piauí. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, v. 34, n.1, p. 363, 2013.

TONCHEVA, D. & TZONEVA, M. Prenatal selection and fetal development disturbances occurring in carriers of G6PD deficiency. Human Genetics, v. 69, n.1, p. 88, 1985.

UHLMANN, W.R. *et al.* A Guide to Genetic Counseling. Hoboken, John Wiley & Sons, n.2, v.1, 2011.

VERMA, J. *et al*. Newborn screening for congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency for improving health care in India. Journal of Pediatric Intensive Care, v. 9, n.1, p. 40, 2020.

YOUNGSTER, I. *et al*. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Safety, v. 33, n.1, p. 713, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHA Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Brief. W.H.O Publication, p. 1–8, 2014.

Febrasgo. Intrapartum care for a positive childbirth experience WHO recommendations. Geneva. Disponível em: <http://febrasgo.mccann.health/childbirth_experience_2018.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 44

MANEJO TERAPÊUTICO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO EM RECÉM - NASCIDOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

AUTORES

CAMYLLA MACHADO MARQUES[1]
LUANA NASCIMENTO[1]
MIRIAN GABRIELA MARTINS PEREIRA[1]
THULIO CESAR TEIXEIRA[1]
EVILANNA LIMA ARRUDA[2]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica(o) de Medicina, Universidade de Rio Verde, Goianésia. GO.
[2]Docente, Universidade de Rio Verde, Goianésia. GO.

1. INTRODUÇÃO

O período pós-natal manifesta importantes modificações cardiopulmonares. Em Recém-Nascidos (RN) prematuros, com idade gestacional inferior a 32 semanas, a imaturidade de vários órgãos dificulta a transição fisiológica do RN à vida externa da placenta, sendo frequente a necessidade de suporte respiratório e hemodinâmico (FIORENZANO *et al*., 2019).

A Síndrome da Angústia Respiratória é provocada por deficiência do surfactante pulmonar nos pulmões dos neonatos, sendo umas das principais causas de morbidade nesses pacientes. (BALEST, 2018). O déficit de surfactante, própria do pulmão ainda em desenvolvimento, acarreta o colapso alveolar, que se manifesta como desconforto respiratório já nas primeiras horas de vida (CARVALHO *et al*., 2019). Os sinais e sintomas incluem respiração ruidosa, uso de músculos acessórios, batimento de asas do nariz e pioram gradativamente nas primeiras 24 horas, atingindo o auge por volta de 48 horas (BALEST, 2018).

Como a maturação do pulmão fetal tem relação com a idade gestacional, tanto a incidência como a gravidade da doença relacionam-se diretamente com o grau da prematuridade do recém-nascido. O diagnóstico pode ser confirmado através de uma radiografia de tórax com aspecto típico de infiltrado retículo-granular e broncogramas aéreos (HARUMI, 2017). Os progressos nas aprendizagens dos processos que abrangem a maturação do pulmão fetal alcançados nas últimas décadas, permitiram o desenvolvimento de medidas mais efetivas para prevenir e tratar a doença (BRASIL, 2018).

O objetivo deste estudo foi analisar a importância do manejo terapêutico da síndrome do desconforto respiratório em recém-nascidos tendo contribuição de forma efetiva na redução da mortalidade neonatal por essa comorbidade.

2. MÉTODO

O método utilizado constituiu-se de uma revisão sistemática da literatura de estudos que analisam a importância do manejo terapêutico da síndrome do desconforto respiratório em recém nascidos.

As etapas de busca, seleção dos artigos, avaliação da qualidade e extração dos dados foram realizadas de forma independente por quatro pesquisadores e as discordâncias entre esses foram resolvidas mediante discussão e consenso.

2.1 Estratégia de busca

Primeiramente, foram selecionados os respectivos descritores para posterior consulta nas bases de dados. As seleções foram realizadas por meio de consulta no Decs (Descritores de Ciências em Saúde). Os descritores selecionados em português, inglês e espanhol foram: "síndrome do desconforto respiratório", "recém-nascido" e "prematuro". As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: Scielo e LILACS com publicações nos últimos 10 anos. A identificação dos descritores citados se concentrou no título ou resumo do artigo.

A partir dos artigos identificados e selecionados na busca eletrônica, também foi realizada a busca manual na seção de referências destes. Os artigos de seção de referência que apresentavam os descritores no título ou resumo também foram selecionados a priori.

2.3 Seleção dos estudos

Na segunda etapa, foi realizada uma seleção dos artigos em que estes deveriam preencher os seguintes critérios de inclusão: estudos observacionais originais , caso controle e seccionais.

2.4 Avaliação da qualidade dos estudos

Na terceira etapa, foram aplicados os critérios de exclusão por meio da análise da qualidade dos estudos pelo STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). É um instrumento aplicável aos artigos para avaliação de sua qualidade, permitindo avaliar a relevância do estudo observacional relacionando as informações que devem estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão dos artigos selecionados. Este artigo utilizou a versão composta por 22 itens, sendo excluídas as questões 2, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 17, 19, 21 e 22 relacionados a estudos observacionais. Desse modo, ao final, foram avaliados 11 itens.

Os que atendiam acima de 8 itens foram incluídos no estudo por serem considerados com maior rigor metodológico. Nessa fase, o STROBE foi aplicado por

dois autores e as discordâncias entre eles foram resolvidas mediante discussão e consenso.

2.5 Extração dos dados

Os estudos que obtiveram maior pontuação foram utilizados na presente revisão e suas informações foram extraídas para comparação. Os dados foram digitados em planilha Excel, que continha as seguintes informações: autores, ano de publicação, tipo de estudo, onjetivo e conclusão. Os estudos foram distribuídos de forma decrescente, segundo ano de publicação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a seleção final, os artigos foram organizados conforme autor, ano de publicação, desenho do estudo, objetivo e conclusão. Todos os onze artigos foram publicados em português, inglês e espanhol. A Tabela 1 exibe os artigos selecionados e os critérios abordados conforme previamente citado.

Tabela 1. Artigos recuperados na revisão sistemática.

Autor	Ano de Pubicação	Desenho de Estudo	Objetivo do Estudo	Conclusão
Barbosa *et al.* (2010)	2010	Revisão Sistematica	Revisar a utilização de corticosteroide na síndrome do desconforto respiratório agudo, procurando apontar os prováveis riscos e benefícios da sua utilização.	A utilização da relação SpO_2/FiO_2 para diagnóstico e acompanhamento da SDRA e a escolha de outros desfechos primários que não a mortalidade tais como variáveis funcionais pulmonares.
Cavicchioni *et al.* (2012)	2012	Revisão Sistematica	Avaliar se a causa, a patogenêse e o inicio precose do tratamento para SDRA ajuda no prognostico dos pacientes.	Considera-se que, um diagnóstico precoce, um estudo multidisciplinar com o apoio de imagem e um tratamento rápido e eficaz com particular ênfase na otimização de parâmetros respiratórios durante ventilação mecânica, faz com que o paciente com SRDA tenho uma melhora no quadro da doença.
Pereira *et*	2012	Estudo	Analisar os recém-nascidos	O medicamento mais eficaz e eficiente

***al*. (2012)**		observacional descritivo	internados e calcular os indicadores de eficácia e eficiência de cada surfactante.	para esses pacientes, quando analisados dados agregados, foi o survanta. Seu tratamento requer doses menores, é mais econômico, gera menos dias de estância na unidade de tratamento intensivo e menos dias de ventilação mecânica.
Rebello *et al*. (2014)	2014	Estudo multicentrico prospectivo randomizado	Comparar a eficácia e a segurança de um novo surfactante pulmonar de origem porcina, desenvolvido pelo Instituto Butantan, com os surfactantes de origem animal disponíveis no país, em relação à mortalidade neonatal e às principais complicações da prematuridade, em prematuros com peso de nascimento até 1500 g e diagnóstico de SDR.	Demonstra que o novo surfactante desenvolvido para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório em recém-nascidos é eficaz e seguro, o que foi demonstrado por uma similar mortalidade neonatal e por uma comparável ocorrência de hemorragia pulmonar e de pneumotórax em ambos grupos de estudo.
Rotta *et al*. (2015)	2015	Revisão Sistematica	Entender sobre a SDRA Pediatrica e suas controversias .	A nova definição SDRA pediátrica cria uma linguagem comum para geração de estudos e de troca de informações entre intensivistas no mundo todo.
Alfaro *et al*. (2015)	2015	Estudo de corte transversal	Avaliar o uso do surfactante em recém-nascidos com SDR e identificar a relação entre o tempo de administração do medicamento e a duração da ventilação mecânica e o estado dos pacientes na alta.	Demonstra associação estatisticamente significante entre o tempo de administração do surfactante e o número de dias em que os neonatos foram ventilados, assim como a administração do surfactante após 2 horas e o óbito do paciente.
Miyoshi *et al*. (2015)	2015	Revisão Sistematica	Relatar a análise crítica dos achados da melhor evidência disponível na literatura acerca do suporte ventilatório na SDR.	Baseado na falta de evidências conclusivas de que a VAFO seja superior à convencional como modo primário de assistência respiratória e da possível associação dessa modalidade com complicações neurológicas, no momento, esta técnica deve ser reservada para as situações de falha da ventilação convencional.

Macedo *et al*. (2018)	2018	Estudo quantitativo tranversal	Avaliar o perfil epidemiológico de neonatos com SDR e comparar com taxa de mortalidade na unidade de terapia intensiva em um hospital da cidade de Natal/RN.	Apresenta que as relações do óbito e gênero com a SDR não têm relação significativa, apesar de muitos estudos relatarem que o sexo masculino apresenta uma incidência maior da patologia, enquanto que a prematuridade, o peso e o uso do surfactante têm uma relação significativa com a SDR.
Areia *et al*. (2018)	2018	Guidelines	Orientação clinica quanto a corticorerapia para maturação pulmonar fetal.	Demonstra que o maior benefício da corticoterapia para maturação final é atingido quando o intervalo de tempo entre o início da terapêutica e o nascimento é superior a 24 horas e até 7 dias depois.
Casal *et al*. (2018)	2018	Monografia	Avaliar as anormalidades bioquimicas, morfologicas, funcionais e histopatolgoicas da SDR.	Conclui que a Sindrome de dificuldade respiratoria é a causa mais frequente de insuficiencia respiratoria aguda em prematuros de baixo peso, além de que o diagnostico e tratamento precoce são fundamentais no prognóstico.
Leal *et al*. (2019)	2019	Estudo prospectivo transversal	Investigar a influência do manejo da síndrome do desconforto respiratório sobre parâmetros clínicos e ecocardiográficos de avaliação hemodinâmica em recém-nascidos ≤ 32 semanas.	Nos recém-nascidos ≤ 32 semanas em ventilação mecânica invasiva, elevações de pressão média de vias aéreas e do número de doses de surfactante correlacionam-se com piora da função cardíaca precoce. Aparentemente, o manejo mais agressivo da síndrome do desconforto respiratório contribui para a instabilidade hemodinâmica desses pacientes.

Atualmente o Brasil procura melhorias para oferecer uma atenção à saúde da gestante e do recém-nascido de qualidade em todo o território. Nesse sentido foi criado o Pacto pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal, visando a diminuição da mortalidade materna e infantil. Além do mais, a Rede Cegonha proporciona as mulheres durante a gestação, parto e pós-parto, e ao recém-nascido um atendimento humanizado. Entretanto, o elevado número de óbitos entre o parto e o primeiro mês de vida no Brasil,

ainda, retrata um enorme desafio, tanto para os serviços de saúde quanto para a sociedade (BRASIL, 2011).

Dentre as doenças respiratórias que mais acometem os Recém-Nascidos Pré-Termo (RNPT), a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) é uma das principais causas de óbito, em RN com insuficiência respiratória e em prematuros de muito baixo peso. Além disso, expressa elevada morbidade associada, tendo como uma de suas principais complicações a displasia broncopulmonar, que compromete ainda mais o prognóstico de prematuros, em curto e longo prazos (SWEET *et al*, 2017).

Nesse contexto, acomete em maior número os RN prematuros com idade gestacional inferior a 28 semanas, filhos de mãe diabética, do sexo masculino e nos que tiveram asfixia ao nascer (BRASIL, 2012).

Etiologicamente possui como fator infeccioso o vírus Influenza A (H1N1), bactérias, aspiração de conteúdo gástrico ou externos, inalação de aerossóis tóxicos, contusão pulmonar, hipertransfusão e pancreatite (CAVICCHIONI, 2012). Se manifesta clinicamente imediatamente após o nascimento com elevação do trabalho respiratório, que se intensificam nas primeiras 24 horas, alcançam o pico com 48 horas e melhoram após 72 horas. Na evolução da SRA surgem crises de apneia e deterioração dos estados metabólico e hemodinâmico (BRASIL, 2012).

No exame radiológico pode se observar infiltrado reticulo-granular difuso de forma uniforme nos campos pulmonares, elevação do liquido pulmonar e broncogramas aéreos (Figura 1). Sendo assim, a SDR é classificada em grau I, leve com broncogramas aéreos mínimos; grau II, moderada com broncograma além do mediastino. No grau III, o padrão é grave e os broncogramas alcançam a periferia e no grau IV a opacidade é total (HOSPITAIS UNIVERSITARIOS FEDERAIS, 2020).

O diagnóstico de SDR é confirmado quando ocorrer desconforto respiratórios nas primeiras 3 horas de vida, evidencias de prematuridade e imaturidade pulmonar, complacência pulmonar reduzida, trabalho respiratório elevado, necessidade de oxigênio inalatório ou suporte ventilatório não invasivo por mais de 24 horas e radiografia demonstrando parênquima pulmonar e broncogramas aéreos entre 6 e 24 horas de vida (BRASIL, 2012).

O epitélio pseudoestratificado dos alvéolos é composto por células contiguas e colunares altas. Essas células são os pneumócitos Tipo 1 e os pneumócitos Tipo 2 que não desempenham funções de epitélio. Sendo assim, o tipo 2 é responsável por produzir

o surfactante líquido e regenerar eventualmente o epitélio alveolar no caso de destruição ou alteração por algum processo infeccioso, químico ou traumático (CAVICCHIONI, 2012).

Figura 1. Exame radiológico típico de síndrome do desconforto respiratório.

Fonte: Ministério da Saúde/ SAS (2012).

O surfactante pulmonar possui como função reduzir a tensão superficial dos alvéolos, é composto por 10% de proteínas e 90% de lipídios, sendo seu principal componente tenso ativo a fosfatidilcolina saturada. Dessa forma, as apoproteínas (SP-A, SP-B, SP-C e SP-D) expressam ação no metabolismo e na determinação da função do surfactante pulmonar (CAVICCHIONI, 2012).

A partir da 20º semana gestacional pelos pneumócitos tipo II o surfactante é sintetizado, aumentando a produção gradualmente no decorrer da gestação, com pico atingido por volta da 35º semana. Sendo assim, o RNPT com idade gestacional inferior a 35 semanas manifesta deficiência da quantidade total de surfactante pulmonar. Essa possui como resultado a elevação da tensão superficial e da força de retração elástica, ocasionando instabilidade alveolar com redução na complacência pulmonar e na CRF e desenvolvimento de atelectasias progressivas (BRASIL, 2012).

As atelectasias elevam o shunt intrapulmonar ao reduzir a relação ventilação/perfusão, proporcionando acidose, hipercapnia e hipoxemia. Essas são

responsáveis por meio da vasoconstrição e hipoperfusão pulmonar de gerar elevação da pressão nas artérias pulmonares e shunt extrapulmonar por meio do canal arterial e forame oval, com agravamento da hipoxemia e acidose iniciais, definindo assim um círculo vicioso.

Além do mais, por piorar a complacência pulmonar as proteínas intra-alveolares e o liquido pulmonar inativam o surfactante da superfície alveolar, diminuindo ainda mais a quantidade de surfactante ativo. Ademais, a gravidade e a duração da doença são definidas pela deficiência quantitativa do surfactante pulmonar, mas também pelo estado funcional do surfactante presente na superfície alveolar.

Fisiopatologicamente a SDR é provocada por um cascata de eventos inflamatórios dividida em três fases que se desenvolve de maneira aguda em 12 a 48 horas. Na primeira fase, conhecida como fase de iniciação, os macrófagos e linfócitos estimulados, são responsáveis pela ativação dos neutrófilos que ao migrar do interstício para o lumen alveolar libera fatores inflamatórios como TNF-α", citocinas e Interleucina 1. Na fase de amplificação, os neutrófilos presente nos alvéolos são ativados por linfócitos T e B, Interleucina 8 de monócitos e o fator de liberação Platelet Adder (PAF), recrutam outros neutrófilos, assim aumentando a liberação de elementos inflamatórios (CAVICCHIONI, 2012).

Posteriormente, na fase de lesão, o dano oxidativo causado por radicais livres e pela ação de proteases produzidas por neutrófilos ativados causa dano oxidativo aos radicais livres, elevando a tensão superficial que proporciona atelectasia e colapso alveolar. Em seguidaos mediadores de inflamação ultrapassam o órgão original e podem provocar insuficiência de múltiplos órgãos e óbito (CAVICCHIONI, 2012).

A desenvolvimento clássico da SDR pode ser alterado por meio da administração antenatal de corticoide, uso de surfactante exógeno e assistência ventilatória precoce (BRASIL, 2012). A corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal está recomendada entre as 24 e as 33 semanas e 6 dias, independentemente da integridade das membranas amnióticas ou do número de fetos, em todas as situações em que existe risco de parto pré-termo nos 7 dias seguintes. Os potenciais efeitos tardios dos corticoides, e um benefício menos comprovado, sugerem que é preciso cautela com o uso de corticoides além de um ciclo único e fora do intervalo 24-34 semana de gestação (AREIA *et al*., 2018).

Os efeitos imediatos do tratamento com surfactante exógeno são a melhora da oxigenação, com elevação da capacidade residual funcional em virtude do recrutamento de alvéolos atelectasiados, e melhor evolução da complacência pulmonar com redução da pressão de abertura e maior estabilidade na expiração (PEREIRA *et al*., 2012).

O conteúdo proteico é a principal diferença entre os surfactantes exógenos utilizados para o tratamento da SDR e o surfactante natural, presente nas vias aéreas. Os de origem animal são provenientes da retirada de solventes orgânicos em pulmões de suínos ou bovinos não apresentam em sua composição SP-A nem SP-D. Essas proteínas não estão presentes nos surfactantes sintéticos de primeira geração, possuindo assim uma composição lipídica própria e diferente do surfactante natural (REBELLO, 2015).

As características presentes na composição dos surfactantes exógenos sintéticos são responsáveis por uma função biológica e resistência à inativação por proteínas presentes no interior dos alvéolos menores quando comparada ao surfactante natural. Desse modo, os surfactantes de origem animal são superiores aos sintéticos, sendo assim o tratamento de escolha. A terapia com surfactante exógeno reduz síndrome de escape de ar, hemorragia intraventricular e a incidência de óbitos em recém-nascidos prematuros (REBELLO, 2015).

O momento mais adequado para o tratamento permanece controverso. Existindo assim, duas estratégias baseadas no tempo após o nascimento a estratégia profilática e a terapêutica, a última é subdividida em terapêutica precoce, até 2 horas após o nascimento e tardia com intervalo entre o nascimento e o tratamento superior a 2 horas (ALFARO *et al*., 2015).

A estratégia profilática é definida como intubação e administração do surfactante para recém-nascidos com risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório, sendo antes do aparecimento de manifestações de insuficiência respiratória. E o uso terapêutico é definido como o tratamento utilizando surfactante após diagnóstico SDR do RN (REBELLO, 2015).

O RN que possui tratamento com a plano profilático tem risco reduzido de incidência e gravidade da insuficiência respiratória, menor incidência de pneumotórax e de enfisema intersticial e o resultado combinado de ocorrência de displasia broncopulmonar. Nas primeiras 2 horas de vida o uso do surfactante exógeno possui melhor ação devido a atelectasia e o edema alveolar não estarem integralmente

estabelecidos. A administração em até 15 minutos de vida ou nas 2 primeiras horas de vida é mais efetiva do que o tratamento tardio (REBELLO, 2015).

Os cuidados pré-administração do surfactante pulmonar são a monitorização, registrar parâmetros ventilatórios e sinais vitais, radiografia de tórax e aquecimento do surfactante em ar ambiente por no máximo 30 minutos e homogeneizar o frasco sem agitar. A 1º escolha é a Poractant alfa (Curosurf), 100 a 200 mg/kg/dose (1,25 a 2,5 mL/kg) e a 2º escolha a Beractant (Survant), 100 mg/kg/dose (4 mL/kg) (HOSPITAIS UNIVERSITARIOS FEDERAIS, 2020).

Desse modo, as doses repetidas de surfactante em intervalos predeterminados reduz a morbidade e a mortalidade comparadas com placebo ou dose única. O surfactante deve ser administrado por uma equipe experiente em local adequado para resolver possíveis complicações provenientes do seu uso. As complicações mais comuns durante o período de administração do surfactante são sangramento, bradicardia, hipotensão e obstrução. Após a administração pode ocorrer hemorragia, pneumotórax e hipertensão pulmonar (PEREIRA *et al*., 2012).

A administração de surfactante na traqueia por intubação endotraqueal é o único método que se mostrou eficaz para a sua distribuição uniforme nos pulmões de recém-nascidos com SDR. A aplicação em bolo ou infusão rápida em até um minuto, parece resultar em melhor distribuição do surfactante nos pulmões. Uma maneira adicional de administração é o uso de cânula traqueal com duplo lúmen com a saída do orifício de medicação localizado na extremidade da cânula próxima à carina possibilita o tratamento sem desconexão do ventilador ou perda de pressão nas vias aéreas, além de se manifestar eficaz ao diminuir complicações de curta duração como quedas da oxigenação ou bradicardia transitórias relacionadas à aplicação (REBELLO, 2015).

No futuro a administração por nebulização, por aerossol ou máscara laríngea pode ser uma vantagem por admitir a administração sem intubação, entretanto atualmente essas técnicas não se apresentam eficazes e confiáveis, sendo não aceitas como uma indicação de rotina. Após o tratamento com surfactante exógeno ocorre melhora imediata da oxigenação por causa do recrutamento de alvéolos previamente atelectasiados com melhora da relação ventilação-perfusão. A melhora radiológica pode ser observada uma hora após a administração (REBELLO, 2015).

A monitorização ventilatória tem como objetivo evitar a hipocapnia e hiperóxia, leucomalácia periventricular e retinopatia da prematuridade e manter o oxigênio em 91

a 95%. A gasometria deve ser colhida a cada 4- 6 horas idealmente por cateter arterial umbilical (HOSPITAIS UNIVERSITARIOS FEDERAIS, 2020).

O uso da ventilação mecânica é associado ao desencadeamento da displasia broncopulmonar em prematuros, devido a esse fato a foi criada uma técnica para reduzir a exposição ao ventilador dos recém-nascidos com indicação de surfactante exógeno para o tratamento da SDR, baseada no uso do CPAP nasal, intubação para administração de surfactante seguido de extubação precoce, logo após o tratamento e retorno ao CPAP nasal (MIYOSHI,2015).

Sendo assim, a Ventilação Não Invasiva (VNI) com surfactante de resgate precoce é o tratamento ideal para RN com SDR. Deve-se iniciar a VNI em todos os recém-nascidos que não precisem de intubação para estabilização (HOSPITAIS UNIVERSITARIOS FEDERAIS, 2020).

A ventilação nasal com pressão positiva intermitente (NIPPV) é utilizado após a extubação para diminuir falhas, sendo amplamente utilizada em RN com menos de 30 semanas com doença pulmonar residual. A ventilação invasiva corresponde a ventilação mecânica assistida convencional, que é indicada quando não ocorrer respostas a CPAP e NIPPV, falha do CPAP e apneia grave. As indicações para extubação são o RN estável, com valores de gases sanguíneos aceitáveis em $FiO_2 < 0,40$ e FR da VMA < 20 com, RX sem suspeita de edema pulmonar e pneumonia e hemograma sem suspeita de anemia e infecção, para que assim ocorra a extubação (MIYOSHI, 2019).

A sedação e analgesia não são recomendada em rotina de prematuros ventilados. Além do mais, a cafeína pode ser usada em RN com menos de 34 semanas com alto índice de necessitar de ventilação mecânica. Os corticosteroides devem ser considerados quando ocorrer falha da extubação, intubação traumática e mais de 7 dias em VMA, sendo utilizado a dexametasona 0,2 mg/kg/dia, 12/12 horas por 24-48 horas (HOSPITAIS UNIVERSITARIOS FEDERAIS, 2020).

Ademias, são complicações da intubação: lesões em lábios e Vias Aéreas (VA), seletividade do surfactante, obstrução de VA, estenose subglótica, paralisia de cordas vocais, malacea, atelectasias pós extubação, hemorragia pulmonar, hipoperfusão cerebral, displasia broncopulmonar e síndrome de escape de ar (HOSPITAIS UNIVERSITARIOS FEDERAIS, 2020).

Se observa que RN com até 32 semanas de gestação que receberam tanto corticoide antenatal como surfactante pós-natal apresentam menor mortalidade, menor

gravidade da insuficiência respiratória e menor incidência de ar extra-pulmonar quando comparados àqueles tratados apenas com corticóide antenatal ou apenas com surfactante exógeno após o nascimento (REBELLO, 2015).

Desse modo, esperava-se que essas opções terapêuticas agissem de modo independente, devido o efeito primário da exposição pré-natal aos corticosteroide ser sobre a estrutura e as propriedades elásticas do tecido pulmonar, assim resultando no aumento do volume do espaço aéreo potencial, na melhora da complacência e na redução do edema alveolar após o nascimento, e ainda um significativo aumento do pool endógeno de surfactante. E o tratamento pós-natal com surfactante exógeno atua sobre a tensão superficial alveolar. Sendo assim, os dois tratamentos possuem efeito na redução da permeabilidade protéica alveolar, diminuindo o edema pulmonar de maneira mais eficaz do que os tratamentos de forma isolada (REBELLO, 2015).

4. CONCLUSÃO

Com base nos artigos encontrados, na prática médica existem dois métodos notórios e válidos para o manejo terapêutico da síndrome do desconforto respiratório em recém-nascidos, a estratégia profilática e terapêutica. A primeira tem o intuito de combater a síndrome antes dos próprios sintomas aparecerem, com administração de surfactante e intubação do RN. Já a segunda tem o objetivo, depois dos primeiros sintomas, de controlar a síndrome com o uso de surfactantes, sendo a 1º escolha é a Poractant alfa (Curosurf), 100 a 200 mg/kg/dose (1,25 a 2,5 mL/kg) e a 2º escolha a Beractant (Survant), 100 mg/kg/dose (4 mL/kg).

Diante disso, comparados com o placebo, doses repetidas desses surfactantes em intervalos estipulados reduz a morbimortalidade e a administração do surfactante na traqueia por intubação é o único método que se mostrou efetivo na distribuição da substância nos dois pulmões de forma uniforme. A corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal está recomendada entre as 24 e as 33 semanas e 6 dias, porém tem que ser usado com cautela.

O presente trabalho, portanto, relatou que a Ventilação Não Invasiva (VNI) com surfactante de resgate precoce é o tratamento ideal para RN com SDR, tendo contribuído de forma efetiva na redução da mortalidade neonatal por essa comorbidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFARO, C.A.L. *et al*. Uso de Surfacen en recién nascidos con dificultad respiratoria. Revista Cubana de Pediatria , v. 87, n. 3, 2015.

ANDRADE, C.R.A.*et al*. Corticoterapia na prevenção da síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido. Revista de medicina, v.76, n.4, p. 208-20,1997.

AREIA, A.L. *et al*. Corticoterapia para maturação pulmonar fetal. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, v. 12, n.2, p. 1-2, 2018.

BARBOSA, C.A. & FILHO, J.R. Recomendações para uso do corticóide antenatal. Jornal Brasileiro de ginecologia, v.105, n.10, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde do Recém-Nascido. Guia para os Profissionais de saúde. Problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos. Secretaria de Atenção à Saúde, Brasília, DF, n.2, v.3, 2012.

CASAL, M. & SANTOS, N. Sindrome de dificultad respiratoria del recién nacido. 2018. Monografia (Enfermagem) - Faculdade de La Plata, 2018.

CAVICCHIONI, A.U. Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo: Revision de Causas, Patogenesis y Tratamento. Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica , n. LXIX, p. 571-574, 2012.

LEAL, G.N. *et al*. Síndrome do desconforto respiratório: influência do manejo sobre o estado hemodinâmico de recém-nascidos pré-termo. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 31, n. 3, 2019.

MACEDO, B. Perfil epidemiológico de recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório e sua comparação com taxa de mortalidade. ASSOBRAFIR Ciência, [*S. l.*], v. 2, p. 33 -43, 9 ago. 2018.

MANUAL de Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) e Terapia de Reposição do Surfactante em Recém-nascidos. EBSERH- Hospitais Universitários Federais, [*s. l.*], v. 1, 2020.

MARTINEZ, F.E. *et al*. Uso antenatak de corticosteróide e condições de nascimento de pré-termos nos hospitais da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatais. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 26, n. 3, 2004.

PEREIRA, S.G. *et al*. Eficácia e eficiência do surfactante pulmonar em recém-nascidos com síndrome de desconforto respiratório na UTI neonatal da Fundação Cardiovascular da Colômbia, janeiro de 2009 - Abril de 2011. Revista Gerencia y Políticas de Salud, v. 11, n.22, 2012.

PEREZ, J.M.R. Terapia de reposição com surfactante exógeno: revisão da literatura e sua possível utilização associada ao CPAP nasal em recém-nascidos com doença da membrana hialina. Pediatria, v.1, n. 20, 1998.

PROCIANOY, R. *et al*. I Consenso brasileiro de ventilação mecânica em pediatria e neonatologia: Uso de surfactante no recém-nascido. Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2015.

REBELLO, C.M. *et al*. Ensaio clínico multicêntrico duplo-cego randomizado com um novo surfactante de origem porcina em prematuros com síndrome do desconforto respiratório. Einstein; v.12, n.4, p. 397-404, 2014.

ROTTA, A.T. *et al*. Progressos e perspectivas na síndrome do desconforto respiratório agudo em pediatria. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 27, n. 3, 2015.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 45

O ECOCARDIOGRAMA NA AVALIAÇÃO PRÉ-NATAL DO SUS

AUTORES

AMANDA VILELA SANTOS[1]
MARIA CLARA CASTILHO RODRIGUES[1]
MIRIAN GABRIELA MARTINS PEREIRA[2]
THULIO CÉSAR TEIXEIRA[2]
RODRIGO AUGUSTO SILVA VIEIRA[2]
MATHEUS CAMELO FERREIRA FARIA[2]
STEFANY MONTEIRO PEIXOTO[2]
GUSTAVO NETTO DO CARMO CARNEIRO[2]
DANYELLY RODRIGUES MACHADO AZEVEDO[3]

FILIAÇÃO

[1]Discente da Universidade de Rio Verde, Rio Verde, GO.
[2]Discente da Universidade de Rio Verde, Goianésia, GO.
[3]Docente da Universidade de Rio Verde, Goianésia, GO.

1. INTRODUÇÃO

A assistência pré-natal tem como principal finalidade a redução da morbimortalidade materna e perinatal, por meio de uma área multidisciplinar composta por médicos, nutricionistas, psicólogos e diversos outros profissionais da saúde, ressaltando o ideal propedêutico da medicina preventiva. Dessa forma, o acompanhamento da gestante deve ser iniciado preferencialmente no primeiro trimestre, com o intuito de detectar possíveis e/ou futuras doenças materno-infantis, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, como também, pneumopatias, nefropatias e cardiopatias (BRASIL, 2020).

Dentre essas, as cardiopatias são consideradas uma das três principais causas de mortalidade na fase perinatal, e através de métodos preventivos inclusos no pré-natal disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), procura-se uma atenção considerável para essa comorbidade (BRASIL, 2012). As cardiopatias congênitas constituem uma anomalia do coração que interferem no correto fluxo sanguíneo no interior do órgão interferindo na sua função cardiovascular (PEDRA *et al*., 2019). Dessa forma, ainda que o diagnóstico e tratamento seja possível após o nascimento, devido a elevada taxa de morbimortalidade no período perinatal, demonstrou ser necessário a criação de um recurso investigativo durante o pré-natal.

Assim, é aconselhável que toda gestante se submeta a uma ecocardiografia fetal, após a 18ª semana da gestação, já que mais de 90% das malformações cardíacas ocorrem em fetos que não possuem fatores de risco (RUSCHEL *et al.*, 2013). Esse exame não oferece risco para a mãe ou para o feto, porém só é disponibilizado em planos particulares, com custo superior a R$100,00 (SOARES *et al.*, 2014).

Ante o exposto das estratégias educacionais no pré-natal, e sua direta relação com os desfechos de nascimentos favoráveis, o presente estudo tem por objetivo apresentar os benefícios da inclusão do ecocardiograma fetal na avaliação pré-natal no SUS, visando um diagnóstico precoce e o tratamento eficaz das cardiopatias ainda durante a gestação, além de evitar a incidência de baixo peso e prematuridade nessas situações.

2. MÉTODO

Para a construção da pergunta de pesquisa e da busca bibliográfica de evidência utilizou-se a estratégia PICO, com os seguintes termos para o acrônimo (P) Ecocardiograma Fetal; (I) Diagnostico; (C) Pré-natal; (O) Sistema Único de Saúde (SUS), tendo como questão clínica: o diagnóstico de cardiopatias congênitas no pré-natal por meio do ecocardiograma fetal deve ser implantado no SUS?

O método utilizado trata-se de um ensaio científico de caráter qualitativo. No primeiro momento, por meio de consulta no Descritores de Ciência em Saúde (DECS), foram selecionados os descritores para ecocardiografia, sistema único de saúde e cuidado pré-natal, em português e inglês. No segundo momento, foi realizada uma seleção dos artigos nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), Pubmed, da *Nacional Library* e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A seleção se baseou nos critérios de inclusão: estudos observacionais gerais, revisões de literatura e diretrizes dos últimos 20 anos, contendo informações sobre o exame analisado (ecocardiograma), em inglês e português. Os critérios de exclusão foram: artigos sem resumo e que não apresentavam texto completo, relatos de caso; artigos duplicados; publicações que se tratavam de carta ao editor e artigos que apresentavam estudos sobre cardiopatia congênita em adultos e em animais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Avaliação pré-natal e cardiopatias congênitas

A finalidade do pré-natal é assegurar a evolução normal da gestação, identificando precocemente situações de risco. O número de consultas deve ser igual ou superior a seis, sendo mensais até a 28º semana, quinzenais entre 28º e 36º semanas e semanais após esse período. Os exames oferecidos pela rede pública de saúde são o hemograma, tipagem sanguínea e fator Rh, Coombs indireto (se for Rh negativo), glicemia em jejum, teste rápido de triagem para sífilis e HIV, toxoplasmose IgM e IgG, sorologia para hepatite B, urocultura, ultrassonografia e teste de tolerância para glicose (BRASIL, 2012).

Com o objetivo de reduzir a mortalidade materna e perinatal, é necessário que a classificação de risco seja realizada em toda consulta. Desse modo, quando são identificados quadros associados a um pior prognóstico, a gravidez é definida como de alto risco, assim correspondendo a 10% das gestações. Os fatores associados a essa classificação são, por exemplo, cardiopatias, endocrinopatias, pneumopatias e nefropatias graves (BRASIL, 2012).

Dentre as malformações, aquelas do aparelho circulatório são as principais componentes, pois muitas vezes é incompatível com a vida e altamente dependente de um apoio médico hospitalar adequado para a sobrevivência, levando a uma mortalidade precoce. Além das cardiovasculares, são comuns também peritonite meconial, hérnia diafragmática congênita, hipertensão pulmonar persistente neonatal e diabetes mellitus tipo 1 (GUILLER, 2007).

No Brasil a incidência de cardiopatias é de 4,2% sendo considerada a maior causa não obstétrica de morbidade e mortalidade materna. Além do mais, por ano nascem 30 mil crianças cardiopatas no território nacional (BRASIL, 2012). Desta forma, as malformações cardíacas se manifestam precocemente, devido a embriogênse do coração na oitava semana estar praticamente formada. Entretanto, a maioria dos recém-nascidos cardiopatas ainda nasce sem diagnóstico, porque o ultrassom obstétrico de rotina possui limitações na investigação de cardiopatias congênitas, devido a isso, tem se na ecocardiografia fetal um método de rastreamento precoce dessa comorbidade em todas as gestantes, uma vez que a maior parte dos fetos nascem de mães que não apresentam fatores de risco (PEDRA *et al.*, 2019).

3.2 Ecocardiograma fetal

O ecocardiograma/ecocardiografia fetal é parte imprescindível de um acompanhamento pré-natal completo para gestantes de alto risco e com história familiar de cardiopatias congênitas (TRAVANCAS, 2000). O exame é citado também para a monitorização rotineira de fetos de gestantes com epilepsia, diabetes mellitus anterior à gestação e lúpus eritematoso sistêmico (AGUILAR *et al.*, 2016; BARATA *et al.*, 2018; SURITA & PASTORE, 2018).

As indicações absolutas para a realização do exame são pacientes com alto risco de cardiopatias congênitas, sendo elas: doenças metabólicas maternas, como diabetes

mellitus e fenilcetonúria; exposição materna a substâncias cardioteratogênicas, como o álcool, antiepiléticos, lítio e vitamina A, infecções, como rubéola, citomegalovírus e coxsakie vírus; e exposição à radiação ionizante. Dentre os fatores relacionados ao feto, são eles: suspeita de cardiopatia na ultrassonografia obstétrica, presenças de distúrbios do ritmo cardíaco, hidropsia fetal não imune, malformação extracardíaca, anomalia cromossômica e gestação gemelar monozigótica (PEIXOTO, 2014).

A ultrassonografia cardíaca (ecocardiograma) é indolor e leva de 20 a 30 minutos para ser realizada. Ela funciona por meio de uma sonda que emite e detecta ondas de ultrassom (transdutor), o qual é colocado no abdome da gestante, e, deste modo, é conectado a uma rede computadorizada exibindo a imagem no monitor e armazenando como imagem digital (SHEA, 2017).

Esse exame possui características cruciais para a utilização na gestante e no feto: são inofensivos, de baixo custo (cerca de R$130,00 a R$400,00), amplamente disponíveis e não invasivos. Assim, esse é utilizado para detectar anormalidades na estrutura cardíaca, como válvulas defeituosas, defeitos congênitos (como orifícios nas paredes entre as câmaras cardíacas) e alargamento das paredes ou câmaras do coração (Figuras 1, 2 e 3). Sua principal função é mostrar se existem alterações nos fluxos de sangue intracardíacos e com isso sugerir a presença de comunicações entre as câmaras cardíacas, insuficiência cardíaca ou insuficiência das paredes musculares do coração (SOARES *et al*., 2014; SHEA, 2017).

Figura 1. Ecocardiografia fetal evidenciando corte das 4 câmaras cardíacas.

Fonte: Travancas (2000).

Figura 2. Corte longitudinal do ventrículo esquerdo.

Fonte: Travancas (2000).

Figura 3. Corte longitudinal do ventrículo direito.

Fonte: Travancas (2000).

O exame de ecocardiografia fetal, busca obter ou descartar um diagnóstico de cardiopatia e assim possibilitar um melhor prognóstico. Além de preconizar o rastreamento para toda gestante a partir da 18ª semana de gestação, mas quando a gravidez é considerada de alto risco, o obstetra pode indicar o teste a partir da 14ª semana, já que mais de 90% das malformações cardíacas ocorrem em fetos que não tem fatores de risco. São utilizados como meios e estratégias para contribuir com diagnósticos que reduzem as taxas de morbimortalidade infantil e neonatal, uma vez que

as cardiopatias são consideradas uma das três principais causas de mortalidade nas fases neonatal e perinatal (BARBOSA, 2009).

O exame pode ser realizado após a 18º semana de gestação, pois a partir desse período as estruturas cardíacas são visualizadas. Porém, o período ideal para ser analisado é entre 24º e 28º semana, quando o coração está maior, e os ossos ainda não são um empecilho para a boa visibilidade. Nos casos em que há alto risco para cardiopatias congênitas, a avaliação cardíaca pode se iniciar a partir da 14º semana, por via transabdominal ou transvaginal, destacando os pacientes que apresentam indícios ao longo da triagem (PEDRA *et al.*, 2019).

É fundamental, inicialmente, antes de começar a verificação do coração, designar a apresentação fetal, sendo o estômago seu principal marcador do lado esquerdo. Em casos de *situs inversus* ou ambíguos não se deve usar como marcador. Os melhores achados do coração são alcançados a partir do abdome, deslizando o transdutor em direção ao tórax, apesar de ser possível, também, no tórax ou dorso, uma vez que os pulmões fetais são ocupados por líquido e não vão oferecer barreiras à passagem do ultrassom, resultando-as em imagens de qualidade inferior, principalmente no final da gestação, quando a ossificação das costelas e coluna representa importantes barreiras (PEDRA *et al*., 2019).

Uma vez que o coração fetal foi localizado, são necessários apenas pequenos movimentos do transdutor, para que todas as estruturas cardíacas sejam analisadas, pois o coração fetal se encontra relativamente distante do transdutor e pequenos movimentos significam grandes mudanças de ângulo. Qualifica-se a ecocardiografia fetal completo quando o órgão pode ser examinado da direita para a esquerda e de uma extremidade à outra (PEDRA *et al.*, 2019).

Divergentemente do que se recomenda para o rastreamento obstétrico de malformações cardíacas, o ecocardiograma fetal deve compor-se de todas as projeções possíveis, e não somente dos planos transversais como dos longitudinais do feto, proporcionando diferentes visões das mesmas estruturas, para que todos os detalhes anatômicos possam ser examinados. Neste sentido precisam ser inseridas, no exame, as projeções de eixo longo dos arcos aórtico e ductal, eixo das veias cavas e eixo curto dos ventrículos e dos vasos da base (PEDRA *et al*., 2019). As figuras 1, 2 e 3 exemplificam o exame.

Dessa forma, a ecocardiografia fetal fornece informações sobre a fisiologia e anatomia cardíaca, reconhecendo a função, ritmo e malformações cardíacas intraútero. O benefício do diagnóstico fetal por meio desse exame, possui influência direta no tratamento medicamentoso e intervencionista de anomalias especificas, que se manifestam no feto (PEDRA *et al.*, 2019).

3.3 Conduta e importância do diagnóstico

O cardiologista fetal deverá esclarecer se a cardiopatia diagnosticada intraútero carece e preenche os critérios que confirmem o manejo por intervenção intrauterina, ou se a terapêutica deve ser manejada no pós-parto imediato. Ele também irá analisar se o caso precisa ser encaminhado para centros de referência nível 2 e 3, presentes no SUS Brasil. O nível 2 apresenta uma equipe multidisciplinar, composta por obstetra, cardiologista pediátrico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardíaco pediátrico, os quais irão conduzir a terapêutica ao nascimento. Além disso, contém serviços para o diagnóstico das anomalias cardíacas estruturais e funcionais fetais. O nível 3 é composto por uma equipe multidisciplinar composta por obstetra, cardiologista pediátrico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardíaco pediátrico, os quais irão realizar, se necessário, intervenções invasivas intraútero. Apresentam, também, serviços para o diagnóstico e seguimento do feto cardiopata (PEDRA *et al.*, 2019).

Assim, o manejo terapêutico apresenta um amplo espectro, variando desde o acompanhamento clínico a intervenções cirúrgicas, as quais, de acordo com a complexidade patológica, podem ser estagiadas, a que chamamos de paliativas ou corretivas, para que se realize a resolução do defeito cardíaco (QUEIROGA *et al.*, 2017).

O conhecimento sobre o perfil demográfico pode auxiliar na construção de planos de cuidados e estratégias de intervenção, sendo que a excelência terapêutica favorece um seguimento individualizado e metodizado. Quando se diagnostica uma cardiopatia fetal e existem possibilidades de tratamento para este bebê, há um incremento do apego materno-fetal em comparação com a ausência desta condição, fortalecendo assim o vínculo direto entre mãe e filho mediante uma situação conflituosa e de incerteza logo nos primeiros dias desse contato, havendo a necessidade da

existência de uma equipe de psicologia e, quando necessário, o encaminhamento para sequência do atendimento (ÁVILA *et al.*, 2018).

O tratamento deve ser realizado nos indivíduos de todas as idades a partir da hipótese diagnóstica, sobretudo através do tratamento cirúrgico efetivo pós-natal, devendo ser iniciado de acordo com o critério e escolha médica, sendo que quanto antes for realizado, melhor o prognóstico da criança e, consequentemente, menores as chances do desenvolvimento de agravos e da taxa de mortalidade. Deve-se instruir os responsáveis pela criança sobre a necessidade da organização dos hábitos maternos, constatação de malformações e encaminhamento das gestantes a centros terciários especializados que forneçam um acompanhamento adequado e realização dos cuidados básicos indispensáveis para um melhor crescimento e desenvolvimento do recém-nascido (PINTO & ABRAHÃO, 2018).

O tratamento cirúrgico é o procedimento mais efetivo para a maioria dos casos de malformação cardíaca, dentre os quais pode-se citar o reparo intracardíaco ou o "*shunt*", procedimento temporário que otimiza o aporte sanguíneo para os pulmões. O reparo intracardíaco é a técnica mais utilizada na maioria dos lactentes e crianças maiores, sendo, porém, geralmente realizada nos primeiros doze meses de vida, com o coração não aberto, não sendo possível ser feita em adultos que não realizaram o reparo cardíaco quando criança (PFEIFFER *et al.*, 2010; BRAILE & GODOY, 2012; LIPTAK, 2018).

Podem ocorrer ainda complicações tanto na evolução natural da doença quanto no pós-operatório, como arritmias tardias, insuficiência pulmonar a longo prazo, estenose pulmonar residual com lesões valvulares predominante, aneurisma ao nível da raiz da aorta, taquicardia juncional ectópica e, mais raramente, síndrome de baixo débito cardíaco e morte súbita (BARREIRA *et al.*, 2017).

Neste contexto, a assistência planejada adquire uma complexa dimensão pela necessidade do diagnóstico precoce, sendo que o poder de detecção das malformações pela ultrassonografia é diretamente proporcional ao conhecimento, experiência e qualidade do profissional, dos cuidados do feto ao adulto, do acompanhamento clínico à cirurgia e da promoção à reabilitação da saúde (BRASIL, 2012).

O tratamento em tempo ideal é de extrema importância para que se aumente as suas chances de sucesso e que haja uma otimização da sobrevida do recém-nascido. A terapêutica adequada visa reduzir complicações que possam interferir negativamente na

qualidade de vida do bebê, como choque, hipóxia, acidose, agravos neurológicos, parada cardíaca e/ou até mesmo óbito precoce, havendo evidências de uma elevada taxa de mortalidade intrauterina e pós-natal decorrente de cardiopatia congênita (PAVÃO *et al*., 2018). Com tratamento apropriado, o prognóstico é geralmente bom, mesmo dos problemas mais complexos existentes (SOUZA & SCAPOLIN, 2008).

O paciente operado obtém uma maior sobrevida em relação aos que não são, sendo que mais da metade dos casos que evoluem para óbito não chegam a ser submetidos à cirurgia, pois provavelmente apresentam um quadro mais grave e não conseguem ser estabilizados hemodinamicamente para serem operados (GALINDO *et al.*, 2019).

Percebe-se assim que o diagnóstico preciso e precoce, especialmente no pré-natal, possui uma extrema relevância para que o tratamento ideal de emergência seja realizado e, assim, haja uma prevenção das complicações e sequelas e até mesmo a cura permanente da doença nas fases iniciais da vida, proporcionando a otimização do prognóstico e melhorando significativamente a qualidade de vida do paciente, através de uma equipe multidisciplinar íntegra, competente e capaz de realizar uma avaliação integral e criteriosa em todas as fases do tratamento dos recém-nascidos com suspeita de cardiopatia, como por exemplo, profissionais da enfermagem e neonatologistas para a realização da oximetria de pulso arterial e do ecocardiograma do recém-nascido, além de uma assistência nutricional, psicológica e social (PAVÃO *et al.*, 2018).

Nesse contexto, os avanços tecnológicos vivenciados, sobretudo na era moderna, possuem também uma relevância muito grande no atendimento humanizado e no aumento de sobrevida do paciente ao facilitar o diagnóstico de cardiopatias congênitas, seja durante o período gestacional, ao nascimento ou ao decorrer dos primeiros dias de vida (SILVA, 2012).

É necessário, portanto, que o sistema de saúde público tenha os investimentos apropriados a fim de fornecer uma estrutura adequada tanto para os profissionais quanto para os familiares, através da elaboração e estabelecimento de diretrizes para integrar ações que permitam o acesso ao diagnóstico, tratamento e reabilitação do bebê com malformações fetais da forma mais breve possível, reduzindo os custos financeiros posteriores com as possíveis sequelas e prejuízos emocionais dos afetados e de suas famílias, sendo que o apoio familiar, carinho e atenção integral para o paciente é essencial para um tratamento (AMORIM *et al*., 2007).

Além disso, no Brasil, a segunda causa de mortalidade nos primeiros doze meses de vida é representada pelas anomalias congênitas, constituindo assim um desafio extra a ser enfrentado pela sociedade brasileira para que, assim, haja uma redução da incidência e prevalência de anomalias congênitas em nosso país (URAKAWA & KOBAYASHI, 2012).

3.4 Regulamentação do ecocardiograma no SUS

Ademais, em 2019 o Plenário da Câmara dos Deputados aprovou o Projeto de Lei 5248/16, do deputado Weverton Rocha (PDT-MA), que obriga a realização do exame de ecocardiograma fetal em gestantes por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) se houver recomendação médica. Essa proposta será enviada ao Senado, portanto não está inclusa nos atuais Cadernos de Atenção Básica. A sua aprovação e realização efetiva, visam a contribuição em ações na condução do pré-natal, no planejamento do parto e no manejo pós-natal (JUNIOR & BECKER, 2017).

4. CONCLUSÃO

Nesse âmbito, espera-se a aprovação, pelo senado federal, do Projeto de Lei 5248/16 proposto através do deputado Weverton Rocha (PDT-MA), no qual é tratado a inclusão compulsória do exame de ecocardiograma fetal em gestantes do SUS, nos casos de recomendação médica.

Em vista dos argumentos apresentados, o ideal é que seja realizado o ecocardiograma fetal em todas as gestantes vinculadas ao SUS, sendo primordial em gestantes de alto risco e com história familiar de cardiopatias congênitas, bem como utilização na rotina de gestantes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico, diabetes *mellitus*, epilepsia e doença hipertensiva específica da gravidez.

Desse modo, conclui-se que a implementação do ecocardiograma fetal no SUS é de suma importância, uma vez que esse sendo aderido ao pré-natal, irá possibilitar diagnósticos precisos, precoces, e melhores prognósticos para aqueles que são acometidos por cardiopatias, auxiliando consideravelmente na redução das taxas de mortalidade infantil.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILAR, S. *et al*. Gravidez e Epilepsia. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, v. 10, n. 2, 2016.

AMORIM, L. F. P. *et al*. Apresentação das Cardiopatias Congênitas Diagnosticadas ao Nascimento: Análise de 29.770 Recém-Nascidos. Jornal de Pediatria, v. 84, n. 1, p. 83-90, 2017.

ÁVILA, C. M. *et al*. Rastreamento Para Cardiopatia: Apego Materno-Fetal e Enfrentamento em Gestantes. Psicologia, Saúde & Doenças, v. 19, n. 2, 2018.

BARATA, D. S.*; et al*. Protocolos Assistenciais de Obstetrícia da Maternidade Climério de Oliveira. Universidade Federal da Bahia, 2018. Disponível em: http://www2.ebserh.gov.br/documents/215335/4407336/Protocolo+Diabetes+Mellitus+na+Gravidez/16d26090-adb6-4df6-9bf3-c9316618fc8f. Acesso em: 24 maio 2020.

BARBOSA, M.M. *et al*. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 93, n. 6, p 265-302, 2009.

BARREIRA, M.C. Tetralogia De Fallot: Um Desafio Multidisciplinar, 2017. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, 2017. Disponível em: http://hdl.handle.net/10451/32306. Acesso em 24 maio 2020.

BRAILE, D. M. & GODOY, M. F. História Da Cirurgia Cardíaca No Mundo. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, v. 27, n. 1, p. 125-136, 2012.

BRASIL, M. S. Diretrizes Estratégicas. Mais Saúde Direito de Todos, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/pacsaude/diretrizes.php. Acesso em 24 maio 2020.

BRASIL, M. S. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

GALINDO, R. M. *et al*. Perfil Epidemiológico e Avaliação da Atenção Pré e Pós-Natal nos Pacientes Portadores de Hérnia Diafragmática Congênita – Estudo Descritivo. Revista de Medicina, v. 98, n. 6, p. 382-388, 2019.

GUILLER, C. A. *et al*. Criança Com Anomalia Congênita: Estudo Bibliográfico de Publicações na Área de Enfermagem Pediátrica. Acta Paulista de Enfermagem, v. 20, n. 1, p. 18-23, 2007.

JUNIOR, J. & BECKER, M. Ecocardiograma Fetal Poderá Ser Obrigatório Em Pré-Natal de Hospitais Públicos. Câmara dos Deputados, 2017. Disponível em: https://www.camara.leg.br/noticias/507510-ecocardiograma-fetal-podera-ser obrigatorio-em-pre-natal-de-hospitais-publicos/. Acesso em 24 maio 2020.

LIPTAK, G. S. Defeitos Cardíacos, Tetralogia de Fallot. Manual MSD - Versão Saúde para a Família, 2018. Disponível em: https://msdmnls.co/308oLNY. Acesso em 22 maio 2020.

PAVÃO, T. C. A. *et al*. Diagnóstico Precoce das Cardiopatias Congênitas: Uma Revisão Integrativa. Journal of Management & Primary Health Care, v. 9, n 10, p. 1-14, 2018.

PEDRA, S. R. F. *et al*. Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 112, n. 5, p. 600-648, 2019.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 46

O RECURSO DA ESPERANÇA NO CUIDADO DE ENFERMAGEM DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS E SUAS FAMÍLIAS

AUTORES

ANA CAROLINA ANDRADE BIAGGI LEITE[1]
WILLYANE DE ANDRADE ALVARENGA[2,3]
REBECCA ORTIZ LA BANCA[4]
RHYQUELLE RHIBNA NERIS[1]
MICHELLE DAREZZO RODRIGUES NUNES[5]
FERNANDA MACHADO SILVA-RODRIGUES[6]
NAIARA BARROS POLITA[7]
ROSYAN CARVALHO DE ANDRADE[8]
LOUISE BITTENCOURT PAES ABREU DOS SANTOS[1]
MARCOS VENICIO ESPER[1]
ESTEFÂNIA ANDRÉIA MARQUES[9]
LUCILA CASTANHEIRA NASCIMENTO[1]

FILIAÇÃO

[1]Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Centro Colaborador da OMS/PAHO para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem. Ribeirão Preto, SP.
[2]Centro Universitário Santo Agostinho, Teresina, PI.
[3]Faculdade de Educação São Francisco, Pedreiras, MA.
[4]Joslin Diabetes Center, afiliado à Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos da América.
[5]Faculdade de Enfermagem da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.
[6]Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP.
[7]Universidade Estadual do Norte do Paraná, Bandeirantes, PR.
[8]Centro Universitário de Lavras, Lavras, MG.
[9]Residente de enfermagem em saúde da criança e do adolescente da Escola de Enfermagem e Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

1. INTRODUÇÃO

A enfermagem tem como pressuposto prestar o cuidado holístico, que visa atender às necessidades humanas básicas, englobando as de cunho psicobiológico, psicossocial e psicoespiritual (HORTA, 1974). Dentre as necessidades de crianças e adolescentes com doenças crônicas e as de seus familiares, está a psicoespiritual, na qual insere-se a esperança, que é um recurso inerente à experiência humana (DOE, 2020). Apesar de ser um conceito complexo e de difícil definição (DOE, 2020; GRIGGS *et al.*, 2019), a esperança geralmente está associada a pensamentos e perspectivas positivas, ambos relacionados a um futuro incerto (MARQUES & LOPEZ, 2018).

Sabe-se que indivíduos esperançosos têm seus aspectos fisiológicos e psicológicos fortalecidos (PAIXÃO *et al.*, 2019). Em contrapartida, vivenciar a ausência da esperança pode levar à morte precoce, que está relacionada à deterioração da condição fisiológica e ao suicídio (HORWITZ *et al.*, 2017; LEITE *et al.*, 2019a; HERDMAN & KAMITSURU, 2018). Os enfermeiros são capazes de promover a esperança das famílias, sem suprimi-la ou criar falsas expectativas em relação ao prognóstico clínico (ÅNGSTRÖM-BRÄNNSTRÖM *et al.*, 2010). É essencial que esses profissionais conheçam um ponto de equilíbrio entre promover e suprimir a esperança, para que possam auxiliar seus pacientes na adesão ao tratamento (HAMILTON & THOMAS, 2016; KYLMA & JUVAKKA, 2007).

Dessa forma, é importante que o enfermeiro conheça como a esperança comporta-se em determinada família, para ser capaz de eleger intervenções que possam estimulá-la adequadamente (LEITE *et al.*, 2019b; FOSTER *et al.*, 2010). Todo esse processo não está isento da percepção pessoal do enfermeiro sobre a esperança, que, muitas vezes, pode não corresponder às perspectivas dos indivíduos que são alvos de seu cuidado (MOK, *et al.*, 2010). Esses profissionais devem adequar suas expectativas, distinguindo suas crenças pessoais daquelas implementadas no cuidado, com vistas à qualificação da assistência (CHAN *et al.*, 2016).

O objetivo deste estudo foi discutir como enfermeiros podem promover ou manter a esperança no cuidado com as crianças e adolescentes com doenças crônicas e suas famílias.

2. MÉTODO

Neste estudo teórico-reflexivo, foram realizadas buscas em cinco bases de dados (PubMed®, *Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature* – CINAHL –, Scopus, PsycINFO e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS), utilizando descritores e palavras-chaves relacionados a: enfermagem, esperança, cuidado, criança, adolescentes, família e doenças crônicas. Ademais, buscas manuais foram realizadas para agregar a maior quantidade possível de materiais relacionados à temática abordada. Foram considerados materiais em inglês, português e espanhol, independentemente da data de publicação, que abordassem o cuidado de enfermagem associado ao recurso da esperança para crianças e adolescentes com doenças crônicas e suas famílias. A descrição de informações detalhadas sobre a identificação, a caracterização e o processo de análise dos estudos incluídos não fazem parte desta proposta. Os resultados apresentados contemplam a síntese dos materiais selecionados na literatura somada às experiências profissionais da equipe de pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Conceito de esperança

A literatura científica apresenta diversas definições do conceito de esperança. A esperança pode ser apresentada como uma "força vital dinâmica e multidimensional, caracterizada por uma expectativa confiante, porém incerta, de alcançar o bem futuro que, para a pessoa que espera, é realisticamente possível e pessoalmente significativa" (DUFAULT & MARTOCCHIO, 1985). É ainda considerada uma capacidade cognitiva, utilizada pelo indivíduo na identificação de caminhos para o alcance de seus objetivos (SNYDER, 2002). Para isso, é imprescindível a motivação, que é composta de um agenciamento, que ajuda o indivíduo na organização dos pensamentos para percorrer caminhos e, consequentemente, atingir metas desejadas. Quando uma pessoa apresenta um agenciamento adequado diante de um obstáculo ou problema da vida, ela é capaz de manter ou promover sua esperança, uma vez que consegue identificar outro caminho para alcançar suas metas (SNYDER, 2002; SNYDER *et al.*, 2018).

Para as crianças, o pensamento esperançoso diante de um objetivo é fundamental à sua sobrevivência e ao seu desenvolvimento (SNYDER, 2000; SNYDER *et al.* , 2018).

Para possuir um pensamento esperançoso, a pessoa deve ter a capacidade de prever os caminhos viáveis e a energia que deve empregar para alcançar um objetivo (SNYDER *et al*., 1991). Desse modo, pensar sobre as alternativas disponíveis para o alcance de um objetivo é o primeiro componente da esperança que as crianças desenvolvem (MARQUES & LOPEZ, 2018).

As crianças experienciam a esperança por meio de caminhos específicos (GRIGGS *et al.*, 2019; SNYDER, 2002), que são refinados durante todo o desenvolvimento infantil (MARQUES & LOPEZ, 2018). Isso está relacionado ao ganho de vocabulário, ao desenvolvimento da memória e à abstração de ideias (MARQUES & LOPEZ, 2018).

Não se pode, porém, dissociar o desenvolvimento da esperança do contexto social (MARQUES & LOPEZ, 2018; SNYDER, 2002), que é a base da construção do pensamento contingencial, ou seja, está ligado à possibilidade de que algo possa ou não acontecer (SNYDER, 1994).

Uma síntese temática publicada recentemente trouxe nova perspectiva sobre a esperança, ao ampliar o foco do indivíduo para a família (LEITE *et al*., 2019b). Essa revisão de estudos qualitativos sobre a esperança de família de crianças e adolescentes com doenças crônicas apresentou a perspectiva da "esperança familiar" nesse contexto. Isso significa que a esperança de um indivíduo influencia na de seus familiares, impactando na manutenção, na promoção ou na redução da esperança. Pelo fato de a esperança familiar, no contexto pediátrico e das doenças crônicas, ser multidimensional, dinâmica e conectada (LEITE *et al*., 2019b), reforça-se a necessidade de os enfermeiros cuidarem da unidade familiar, considerando suas relações. Ao realizarem o cuidado da unidade familiar, os enfermeiros implementam o cuidado centrado na família (SHIELDS, 2015), que fundamenta o paradigma da enfermagem familiar, no qual não se pode cuidar de um indivíduo sem considerar sua família – principalmente no contexto dos cuidados pediátricos.

3.2 Diagnósticos de Enfermagem relacionados ao recurso da esperança

De acordo com as definições e classificações dos Diagnósticos de Enfermagem da NANDA-I, desde 2006 os enfermeiros podem diagnosticar os pacientes com "Disposição para esperança melhorada" (HERDMAN & KAMITSURU, 2018). Segundo sua definição, os pacientes que apresentam esse Diagnóstico de Enfermagem têm um "padrão de expectativas e desejos para mobilizar energias em benefício próprio que pode ser

melhorado" (HERDMAN & KAMITSURU, 2018, p. 513). Esse diagnóstico é classificado como de disposição para a promoção da saúde e possui somente características definidoras, dispensando a necessidade dos fatores relacionados. Os enfermeiros devem definir esse diagnóstico de acordo com as seguintes características (HERDMAN & KAMITSURU, 2018): "expressão de desejo de aumentar a coerência entre expectativas e metas"; "expressão de desejo de aumentar a crença nas possibilidades"; "expressão de desejo de aumentar a esperança"; "expressão de desejo de aumentar a percepção de sentido da vida"; "expressão de desejo de melhorar a capacidade de estabelecer metas alcançáveis"; "expressão de desejo de melhorar a conexão com os outros"; "expressão de desejo de melhorar a espiritualidade"; e "expressão de desejo de melhorar a resolução de problemas para alcançar as metas".

Além disso, a NANDA-I possui o Diagnóstico de Enfermagem de "desesperança", que é considerado um diagnóstico de problema de saúde (HERDMAN & KAMITSURU, 2018). Os enfermeiros podem realizar o Diagnóstico de Enfermagem de "desesperança" desde 1986. Segundo sua definição, a desesperança é um "estado subjetivo no qual um indivíduo vê alternativas limitadas ou não vê alternativas ou escolhas pessoais disponíveis e é incapaz de mobilizar energias em benefício próprio" (HERDMAN & KAMITSURU, 2018). Como características definidoras, esse diagnóstico apresenta (HERDMAN & KAMITSURU, 2018): "alterações no padrão de sono; apetite reduzido"; "contato visual insuficiente"; "dar as costas a quem está falando"; "diminuição no afeto"; "encolher os ombros em resposta a quem está falando"; "envolvimento inadequado no cuidado"; "indicadores verbais de desânimo"; "iniciativa diminuída"; "passividade" e "resposta diminuída a estímulos e verbalização diminuída".

Esse Diagnóstico de Enfermagem está relacionado a fatores como (HERDMAN & KAMITSURU, 2018): "estresse crônico"; "isolamento social"; "perda da crença em um poder espiritual" e "perda da fé em valores transcendentais e restrição prolongada de atividade". Pacientes com história de abandono são considerados de risco. Ainda, associa-se o diagnóstico àqueles que apresentam deterioração da condição fisiológica (HERDMAN & KAMITSURU, 2018).

Geralmente, é esperado, pelos enfermeiros, que o paciente alcance o diagnóstico "disposição para esperança melhorada" após apresentar o diagnóstico de "desesperança". Apesar de a esperança e a desesperança serem fenômenos distintos, eles estão correlacionados, principalmente por ambos abrangerem as expectativas orientadas para o

futuro (HUEN *et al*., 2015). Porém, diferentemente da esperança, os indivíduos com desesperança não possuem objetivos específicos a serem alcançados (HUEN *et al*., 2015). A desesperança é um recurso psicológico manifestado diante de um evento negativo. Algumas pessoas manifestam-na como um estado e outras como um traço (DUNN, 2005). Os indivíduos que apresentam a desesperança possuem expectativa negativa sobre o futuro e desamparo para alterá-lo. Isso pode ocasionar comorbidades e aumentar a mortalidade (DUNN, 2005).

3.3 O recurso da esperança no cuidado de enfermagem de crianças e adolescentes com doenças crônicas e suas famílias

3.3.1 Identificação do recurso da esperança

Os resultados apresentados neste estudo partem do pressuposto de que crianças e adolescentes (entre zero e 18 anos) com doenças crônicas convivem com enfermidades de avanço lento, cujas crises agudas podem ocorrer três ou mais vezes ao ano, com grande probabilidade de agudização, sendo a maioria ainda sem cura (MOREIRA *et al*., 2014; COSTA *et al*., 2020). Isso pode ocasionar limitações físicas, dependência de medicamentos, dietas restritivas, prejuízo nas relações sociais, hospitalizações rotineiras, tratamentos dolorosos e alteração de suas atividades habituais (LEITE *et al*., 2019c; MATSUDA-CASTRO, 2014). Todos esses fatores afetam a dinâmica familiar.

Há vários anos, evidencia-se que os enfermeiros podem identificar sistematicamente diagnósticos relacionadas à esperança. No contexto da pediatria e das doenças crônicas, principalmente durante as hospitalizações, os enfermeiros são responsáveis pelo cuidado da unidade familiar. Para realizar um cuidado holístico, que considere o recurso da esperança dessas famílias, os enfermeiros necessitam utilizar suas habilidades observacionais e de escuta. Assim, eles podem coletar dados subjetivos e objetivos que identifiquem padrões de sinais e sintomas, priorizando cuidados e diferenciando os Diagnósticos de Enfermagem (ALVARENGA *et al*., 2017; LEITE *et al*., 2019a; NASCIMENTO *et al*., 2016). A escuta do enfermeiro deve abranger as crianças e os adolescentes, bem como suas famílias. Para isso, o ambiente de conversa deve ser confortável, a fim de que eles se sintam livres para expressar seus sentimentos e suas experiências (ALVARENGA *et al*., 2017; NASCIMENTO *et al*., 2016).

No processo de enfermagem, a coleta de dados é uma etapa que requer tempo e dedicação dos enfermeiros. Porém algumas informações podem ser obtidas rapidamente, durante as interações no cuidado e mediante a avaliação diária/frequente da unidade familiar (HERDMAN & KAMITSURU, 2018).

A entrevista de 15 minutos (ou menos) com a família é uma ferramenta que pode auxiliar na coleta de dados sobre os recursos da esperança (WRIGHT & LEAHEY, 2019). Essa ferramenta visa à promoção de uma conversação terapêutica entre o enfermeiro e a família e uma identificação de suas características e dos recursos para o planejamento do cuidado de enfermagem. Essa entrevista consiste em uma abordagem rápida e efetiva. Dessa forma, a primeira etapa do processo de enfermagem pode ser realizada sem que os enfermeiros necessitem dedicar grande parte do tempo de trabalho para a coleta de dados (WRIGHT & LEAHEY, 2019).

O cuidado longitudinal com a criança ou o adolescente com doença crônica é favorecido por esse tipo de entrevista, visto que os profissionais de enfermagem estabelecerão vínculos com as famílias e poderão, oportunamente, abordar o recurso da esperança. Para tanto, durante a entrevista, deverão ser exploradas áreas-chave da estrutura familiar e como elas podem influenciar no recurso da esperança. Três perguntas fundamentais podem ser utilizadas para acessar essas informações: Quais são as fontes de esperança da família? Quais situações promovem a esperança familiar? Qual é a maior preocupação da família nesse momento?

Ao final da entrevista, recomenda-se que o enfermeiro reforce os aspectos positivos da família, identificando suas fortalezas e compartilhando-as com seus próprios membros. Esse tipo de entrevista permite que os enfermeiros identifiquem as expectativas dos membros familiares e planejem intervenções efetivas, de acordo com as necessidades individuais (WRIGHT & LEAHEY, 2019).

A utilização de recursos lúdicos para suscitar uma conversa com a família sobre o recurso da esperança é adequada quando se considera o contexto pediátrico. São exemplos de recursos lúdicos: desenhos, fotografias, pinturas, argila, contação de histórias; escrever textos, cartas ou poesias; uso da imaginação, jogos, teatro, música, dança, vídeos, fantoches e o brinquedo terapêutico (ALVARENGA *et al*., 2017; LA BANCA *et al.*, 2020; LEITE *et al.*, 2019c). As autoras deste estudo têm experiência em utilizar recursos lúdicos para entrevistar famílias, crianças e adolescentes com doenças crônicas. Especificamente relacionado ao recurso da esperança, elas têm experiência exitosa em realizar entrevistas

familiares com foto-elicitação (LEITE *et al*., 2020). Esse tipo de entrevista foi utilizado para coletar dados de famílias de crianças e adolescentes com doenças crônicas em relação ao recurso da esperança e consistia em elicitar a temática a partir de fotografias produzidas pela própria família.

Assim, enfermeiros puderam identificar, a partir das memórias elicitadas pelas fotografias, as fontes de esperança da família, as situações relacionadas ao tratamento que proporcionaram mais esperança e as situações que desencadearam o sentimento de desesperança. Conheceram-se também as relações familiares, o que permitiu que os membros da família interagissem e conversassem – muitos pela primeira vez – sobre o recurso da esperança.

Esse tipo de entrevista permite que crianças e adolescentes reflitam sobre o recurso da esperança, que, muitas vezes, é um tópico abstrato, e sejam capazes de compartilhar suas perspectivas com sua família e os enfermeiros, de uma forma lúdica e participativa. Para que isso ocorra, os enfermeiros têm que proporcionar um local de entrevista seguro e confortável para a unidade familiar. A entrevista pode ainda estreitar os vínculos do enfermeiro com a família e servir também como uma conversa terapêutica, indo além de uma simples coleta de dados.

A construção de um genograma e/ou ecomapa é outro recurso que pode ser utilizado de forma individual ou associado às entrevistas de 15 minutos com a família e/ou as entrevistas familiares com foto-elicitação (CHAREPE *et al*., 2011; LEITE *et al*., 2020; NASCIMENTO *et al*., 2014; WRIGHT & LEAHEY, 2019). Ao construir genograma e ecomapa, o enfermeiro pode conhecer a estrutura familiar e a relação entre os membros da família e o meio social. Nesse momento, é possível que ele aborde questões relacionadas ao recurso da esperança, identificando quem é o membro mais esperançoso da família, quem é o que sofre mais com a doença e quais os recursos sociais disponíveis que auxiliam na manutenção da esperança familiar.

3.3.2 A promoção da esperança no cuidado de enfermagem de crianças e adolescentes com doenças crônicas e suas famílias

O Quadro 1 apresenta cuidados de enfermagem identificados na literatura para promover o recurso da esperança em famílias de crianças e adolescentes com doenças crônicas. Para ilustrar, são apresentados exemplos pragmáticos de situações em que esses

cuidados foram prestados, de acordo com a experiência das autoras. Destaca-se que cada família tem necessidades individuais, e os enfermeiros têm competências para coletar dados e avaliar, a partir deles, os cuidados de enfermagem adequados para cada família. Ao cuidar do recurso da esperança de crianças e adolescentes e suas famílias, os enfermeiros devem considerar a estrutura familiar e seus relacionamentos, o estágio de desenvolvimento das crianças e adolescentes, as experiências de vida e os aspectos culturais. Para famílias com crianças adoecidas muito pequenas, os enfermeiros podem atuar no cuidado associado ao recurso da esperança dos familiares, uma vez que se sabe que a esperança é um recurso sistêmico. Isso significa que, ao promover a esperança de um familiar, os outros são afetados positivamente. Adicionalmente, ao cuidar do recurso da esperança das famílias, os enfermeiros melhoram sua consciência espiritual, impactando sua perspectiva sobre a esperança, identificam significado e propósito de sua vida profissional e podem sentir mais satisfação profissional (RAMEZANI *et al*., 2014).

Quadro 1. Cuidados de enfermagem identificados na literatura para promover o recurso da esperança de famílias de crianças e adolescentes com doenças crônicas e exemplos pragmáticos de situações em que esses cuidados foram prestados, de acordo com a experiência das autoras.

Cuidados de enfermagem	Resultados esperados e exemplos pragmáticos
Compartilhar informações (DAVIES *et al.*, 2008; ENSKÄR *et al.*, 2020; JUVAKKA & KYLMA, 2009; KYLMA *et al.*, 2009; MAGÃO *et al.*, 2001; SMITH, 2014; XAFIS *et al.*, 2015).	Reduzir sentimento de incerteza da família Fornecer informações honestas e verdadeiras Prover o vínculo enfermeiro-família Oferecer informações verdadeiras para auxiliar a família a prever possibilidades futuras que podem promover a esperança Apresentar possíveis alternativas diante de informações não favoráveis ao prognóstico/diagnóstico Evitar criar falsa esperança ou falsa desesperança Manter a autonomia da família nas tomadas de decisão Os enfermeiros necessitam de: - Atentar-se ao momento e à forma como a informação é transmitida para a família - Enfatizar que as informações estão relacionadas àquele momento e podem mudar de acordo com o tempo e o quadro clínico - Oferecer as informações de forma sensível, respeitando as necessidades e as preferências da família - Permitir que os membros da família (geralmente os pais ou responsáveis legais) decidam como e quando compartilharão informações com os outros membros, inclusive a criança e o adolescente enfermo

	- Atentar-se ao compartilhamento de informações extremamente otimistas, sem preparação para desfechos negativos, pois geralmente são identificadas pelos pais como falsa esperança *No recém-diagnóstico de diabetes tipo 1, a enfermeira informa a família que não existe cura para a doença, mas pesquisas trazem avanço no tratamento diariamente. A enfermeira atenta-se à quantidade de informações fornecidas, à forma e ao conteúdo delas. Permite que os familiares façam perguntas, valida as informações fornecidas e é honesta em todas as respostas, enfatizando que as informações se referem àquele momento do tratamento. A busca pela cura do diabetes pode provocar a desesperança de melhora do filho. Portanto, a enfermeira compartilha informações baseadas nas melhores evidências científicas para motivar a adesão ao autocuidado e o crescimento da criança ou do adolescente de forma saudável*
Proporcionar o contato de famílias com experiências semelhantes **(KYLMA *et al.*, 2009; MAGÃO *et al.*, 2001; RAFFERTY *et al.*, 2020)**	Proporcionar contato com outras famílias com casos semelhantes pode promover uma fonte de esperança mútua Obter informações com famílias que passaram por experiências semelhantes para reduzir a incerteza Compartilhar histórias positivas de casos semelhantes, se o contato direto não for possível, para promover a esperança O contato entre as famílias pode ser de forma pessoal ou *on-line*, por meio de fóruns, grupos de apoio *on-line* e redes sociais *A enfermeira compartilha histórias de casos positivos com uma família que iniciou o tratamento para a insuficiência renal crônica. Há grandes chances de que haja, em uma patologia dessa natureza, o contato com outras famílias de crianças com doença renal crônica, seja no ambiente hospitalar seja no ambulatorial. Nesse sentido, essa família poderia ser convidada para participar do grupo de pais do hospital ou ambulatório, a fim de aproximar-se de outras famílias com experiências semelhantes*
Estar com as famílias **(KYLMA *et al.*, 2009; MAGÃO *et al.*, 2001)**	Dispor de tempo de qualidade com a família Estar disponível para atender às necessidades da família, que geralmente aprecia esse contato Conhecer a história familiar e reforçar a importância de cada membro como ser humano que possui necessidades espirituais Diminuir a sensação da rotina institucional que geralmente converte as famílias em meros "casos clínicos ou números" *A família demonstra satisfação em ser cuidada pelos mesmos profissionais de enfermagem durante as diversas internações. A frequência desse contato favorecerá o vínculo profissionais-família, o que contribuirá para o cuidado individualizado, voltado para as necessidades de cada família, em particular. Conhecer de perto a história da família fará com que ela não se sinta meramente um caso clínico*

Construir vínculos **(KYLMA *et al.*, 2009; MAGÃO *et al.*, 2001)**	Conquistar a confiança da família Ser solidário com a família Compreender e dar importância às mínimas questões que são importantes para a família *A família confia em certa enfermeira, pois ela cuida deles desde o diagnóstico de fibrose cística seu filho. Ela sabe que a família valoriza a realização das orações antes das refeições. Todas as vezes que a criança interna, essa enfermeira planeja o cuidado de forma que nenhum procedimento seja realizado imediatamente antes das refeições, para que a família tenha a oportunidade de realizar suas orações diárias sem interrupção*
Apresentar competências técnicas durante o cuidado **(MAGÃO *et al.*, 2001)**	Reduzir a incerteza Aumentar a segurança do familiar e/ou paciente em relação ao cuidado prestado Promover a esperança em um desfecho positivo do tratamento *A mãe demonstrou satisfação, segurança e otimismo quando a enfermeira conseguiu puncionar um acesso venoso periférico em seu bebê na primeira tentativa. Isso reduziu a incerteza da mãe sobre a realização e o início precoce da antibioticoterapia e promoveu seu otimismo em relação ao tratamento*
Respeitar crenças relacionadas ao milagre de cura **(SMITH, 2014)**	Respeitar o fator de enfrentamento das famílias Conter o estímulo à desesperança Proporcionar informações honestas, para não criar falsa esperança *Os pais de uma criança com câncer sem possibilidades terapêuticas curativas acompanhavam o filho, hospitalizado, para o alívio dos sintomas de final de vida. A família repetia incessantemente que acreditava em um milagre que faria seu filho voltar a andar e a realizar as atividades de vida diária. A enfermeira explicou sobre o quadro clínico da criança, de forma realista, e citou vários cuidados disponíveis para a garantia da qualidade de vida da criança naquele momento. Porém, apesar de honesta em suas explicações, encorajou que os pais continuassem a crer em um milagre, em virtude da inexatidão das ciências médicas e da possibilidade de alteração do quadro clínico a qualquer momento*
Reforçar as fortalezas da família **(ENSKÄR *et al.*, 2020; KYLMA & JUVAKKA, 2007; KYLMA *et al.*, 2009; SMITH, 2014)**	Auxiliar as famílias a identificarem as fortalezas que colaboram para manutenção e promoção de esperança Fortalecer as características construtivas de cada membro da família Reforçar os recursos paternos utilizados no cuidado dos filhos Ressaltar os aspectos positivos utilizados pelas crianças e adolescentes no autocuidado *A mãe e o pai esforçavam-se para comparecer a todas as consultas de rotina de seu filho com* diabetes mellitus *tipo 1 no ambulatório, alterando suas rotinas de trabalho. Diante disso, a enfermeira reforça e parabeniza o esforço para eles. Enfatiza também os resultados positivos no tratamento que a família conseguiu alcançar com o apoio mútuo*

Prestar cuidado de enfermagem para os aspectos físicos **(KYLMA *et al.*, 2009; SMITH, 2014)**	Promover a esperança da família ao controlar sintomas físicos da doença *A enfermeira auxilia a família a identificar o quanto seu papel e os esforços em conjunto com o paciente e a equipe contribuíram para o controle da dor de um adolescente com câncer, o que resultou em seu bem-estar físico e proporcionou mais otimismo diante do tratamento quimioterápico*
Promover conversas terapêuticas entre os familiares e/ou pessoas significativas **(ENSKÄR *et al.*, 2020; HENDRICKS-FERGUSSON, 1997; JUVAKKA & KYLMA, 2009; KYLMA & JUVAKKA, 2007; KYLMA *et al.*, 2009; RAFFERTY *et al.*, 2020)**	Fomentar conversas colaborativas entre os familiares e/ou pessoas significativas para gerenciar tensões relacionadas a incertezas, otimismo e carga emocional Oferecer um espaço seguro para compartilhamento de sentimentos Auxiliar a família a relembrar memórias edificantes Identificar fontes de esperança e situações que desencadeiam a esperança ou a desesperança Promover momentos de convivência entre pessoas que compõem a rede de apoio (por exemplo: familiares e amigos) Verificar como as mudanças físicas nas crianças e nos adolescentes adoecidos impactam na esperança individual e familiar *O adolescente com diabetes conta para a enfermeira que não quer levar o glicosímetro para a escola porque toda vez que alguém pergunta para ele porque precisa tirar sangue do dedo, ele lembra-se de que nunca será como os amigos que não têm o diagnóstico de diabetes. A enfermeira, em conjunto com a família, oferece ações educativas na escola para promover o acolhimento do adolescente e seu otimismo relacionado ao tratamento e à realização de atividades de vida diária*
Promover durante a hospitalização momentos de distração **(HENDRICKS-FERGUSSON, 1997; KYLMA & JUVAKKA, 2007; KYLMA *et al.*, 2009)**	Auxiliar as crianças e os adolescentes, bem como seus familiares, a experimentarem momentos de distração, que auxiliam na elaboração de pensamentos neutros sobre a doença ou na prática da autorreflexão. Exemplos de atividades: ouvir música, leitura, atividades espirituais significativas, práticas religiosas e momentos de conexão com pessoas importantes, natureza ou animais Apoiar a família a manter atividades de vida diária durante e após a alta. Exemplo: manter o cuidado com os animais de estimação *A enfermeira planejou uma videochamada para que uma adolescente com osteossarcoma, durante uma internação prolongada, tivesse um momento de distração e pudesse ver seu animal de estimação por vídeo*
Estabelecer metas **(ENSKÄR *et al.*, 2020; JUVAKKA & KYLMA, 2009; KYLMA E JUVAKKA, 2007; KYLMA**	Proporcionar reflexão familiar sobre a situação atual e seus planos para o futuro Estimular a identificação e a utilização de recursos internos (sonhos, desejos, humor, atitudes, positivas e crenças) Incentivar a manutenção ou a retomada de atividades de entretenimento e projetos de família Auxiliar a família a manter uma perspectiva positiva para o futuro Estabelecer metas, de curto, médio e longo prazo, significativas para a família

***et al.*, 2009)**	*A enfermeira propôs o estabelecimento de metas para uma família de um adolescente com câncer. Dentre essas metas, estavam:* *- A curto prazo: controle da dor* *- A médio prazo: viagem para casa dos avós* *- A longo prazo: finalização da quimioterapia, retorno à escola e retomada do contato com os amigos* *Esta estratégia auxiliou a família a eleger prioridades e repensar os planos para o futuro. Ademais, auxiliou o adolescente a reconhecer quais eram seus planos significativos para curto, médio e longo prazo*

3.4 A esperança como recurso no cuidado de crianças e adolescentes com doenças crônicas e de suas famílias: desafios para a prática na enfermagem pediátrica

As crianças estimam e interessam-se pelo cuidado espiritual, mas essa necessidade, muitas vezes, não é atendida (BAKKER *et al.*, 2018). Os enfermeiros relatam dificuldades para prestar um cuidado espiritual que envolva a atenção às necessidades de esperança das famílias. Dentre as dificuldades relatadas pelos enfermeiros estão a falta de formação adequada, a falta de experiência, a dificuldade na comunicação, o constrangimento, o desconforto, o medo, as preocupações com questões culturais e religiosas, a dificuldade em identificar a necessidade do paciente e sua família, a dificuldade de implementar intervenções adequadas e a falta de instrumentos de avaliação (PAIXÃO *et al.*, 2019; NASCIMENTO *et al.*, 2010, 2013, 2016a, 2016b). Outro desafio está relacionado à comunicação, uma vez que muitos enfermeiros sentem dificuldade em transmitir informações de maneira honesta, aberta e com equilíbrio, de modo a não gerar falsa esperança ou desesperança (DAVIES *et al.*, 2008; ENSKÄR *et al.*, 2020; JUVAKKA & KYLMA, 2009; KYLMA *et al.*, 2009; MAGÃO *et al.*, 2001; SMITH, 2014; XAFIS *et al.*, 2015). As características individuais dos enfermeiros também podem influenciar no momento de avaliar ou prestar o cuidado relacionado ao recurso da esperança. Isso está relacionado às diferentes percepções dos enfermeiros sobre o conceito da esperança, às suas crenças pessoais, às suas variadas percepções e formações sobre seu papel nesse cuidado e à falta de conhecimento do efeito desse cuidado nas famílias (PETERSEN, 2020). O cuidado com as crianças e os adolescentes e suas famílias é desafiante para os enfermeiros e pode ser fonte de estresse laboral, repercutindo na vida desses profissionais (PAIXÃO, 2019).

4. CONCLUSÃO

Este estudo discutiu como enfermeiros podem ofertar um cuidado às crianças e aos adolescentes com doenças crônicas e a suas famílias, com a finalidade de promover ou manter sua esperança. Exemplos pragmáticos de cuidado para promover ou manter a esperança foram apresentados e podem subsidiar o cuidado de enfermagem com pacientes pediátricos com doenças crônicas e suas famílias.

Os enfermeiros têm competências para incluir essa dimensão no cuidado. Apesar dos desafios enfrentados, o cuidado de enfermagem que considera o recurso da esperança traz benefícios para as famílias e satisfação profissional para os enfermeiros.

Mais estudos devem ser realizados com enfermeiros, para conhecer suas perspectivas sobre como a esperança pode ser considerada como um recurso no cuidado de enfermagem no contexto pediátrico. Estudos futuros também devem ser realizados com as famílias de crianças e adolescentes, para explorar suas experiências relacionadas ao recurso da esperança. Adicionalmente, esse estudo pode subsidiar a formação de enfermeiros e minimizar seu desconhecimento quanto à dimensão do conceito de esperança e à provisão dos cuidados associados ao recurso da esperança desses pacientes e de suas famílias.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÅNGSTRÖM-BRÄNNSTRÖM, C. *et al*. parents' experiences of what comforts them when their child is suffering from cancer. Journal of Pediatric Oncology Nursing, v. 27, n. 5, p. 266–275, 2010.

ALVARENGA, W.A, *et al*. The possibilities and challenges in providing pediatric spiritual care. Journal of Child Health Care, v.21, n.4, p. 435–445, 2017.

BAKKER, A. D. *et al*. The spirituality of children with chronic condition: a qualitative meta-synthesis. Journal of Pediatric Nursing, v. 43, p. e106-e113, 2018.

CHAN, W. C. H. *et al*. Impact of death work on self: existential and emotional challenges and coping of palliative care professionals. Health & Social Work, v. 41, n. 1, p. 33-41, 2016.

CHAREPE, Z. B. *et al*. (Re)Discovering hope in families of children with chronic disease through genogram and ecomap. Texto & Contexto - Enfermagem, v. 20, n. 2, p. 349–358, 2011.

COSTA, C. M. DA *et al*. Perfil de internações por doenças crônicas em crianças e adolescentes. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 8, p. 61954–61970, 2020.

DAVIES, B. *et al*. Barriers to palliative care for children: perceptions of pediatric health care providers. Pediatrics, v.21, n.2, p. 282-288, 2008.

DOE, M. J. Conceptual foreknowings: an integrative review of hope. nursing science quarterly, v. 33, n. 1, p. 55–64, 2020.

DUFAULT, K.; MARTOCCHIO, B. Symposium on compassionate care and the dying experience. Hope: Its spheres and dimensions. Nursing Clinics of North America, v.20, n.2, p.380, 1985.

DUNN, S. L. Hopelessness as a Response to Physical Illness. Journal of Nursing Scholarship, v. 37, n. 2, p. 148–154, 2005.

ENSKÄR, K. *et al*. Experiences of young children with cancer and their parents with nurses' caring practices during the cancer trajectory. Journal of Pediatric Oncology Nursing, v. 37, n.1, p. 21-34, 2020.

FOSTER, T. L. *et al*. Pediatric Palliative Care in Childhood Cancer Nursing: From Diagnosis to Cure or End of Life. Seminars in Oncology Nursing, v. 26, n. 4, p. 205–221, 2010.

GRIGGS, S. *et al*. Nursing student perceptions of hope in children: A qualitative descriptive study. Nursing Forum, v. 54, n. 3, p. 441–447, 2019.

HAMILTON, R.; THOMAS, R. Renegotiating hope while living with lymphoedema after cancer: a qualitative study. European Journal of Cancer Care, v. 25, n. 5, p. 822–831, 2016.

HENDRICKS-FERGUSSON, V. Relationship of age and gender to hope and spiritual well-being among adolescents with cancer. Journal of Pediatric Oncology of Nursing, v.23, n.4, p. 189-199, 1997.

HERDMAN, T. H, KAMITSURU S. editoras. Diagnóstico de enfermagem da NANDA-I: definições e classificação. Artmed, v.11, p.1018-2020, 2018.

HORTA, W.A. Enfermagem: teoria, conceitos, princípios e processo. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v.5, n.1, p. 7-15, 1974.

HORWITZ, A. G. *et al*. Positive and Negative Expectations of Hopelessness as Longitudinal Predictors of Depression, Suicidal Ideation, and Suicidal Behavior in High-Risk Adolescents. Suicide and Life-Threatening Behavior, v. 47, n. 2, p. 168–176, 2017.

HUEN, J. M. Y. *et al*. Hope and Hopelessness: The Role of Hope in Buffering the Impact of Hopelessness on Suicidal Ideation. PLOS ONE, v. 10, n. 6, p. e0130073, 2015.

JUVAKKA, T.; KYLMA, J. Hope in adolescents with cancer. European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society, v.13, n.3, p. 193–199, 2009.

KYLMA, J. *et al.* Hope in palliative care: An integrative review. Palliative and Supportive Care, v.7, p. 365–377, 2009.

KYLMA, J.; JUVAKKA, T. Hope in parents of adolescents with cancer - Factors endangering and engendering parental hope. European Journal of Oncology Nursing, v. 11, p. 262–271, 2007.

LA BANCA, R.O. *et al*. Therapeutic play to teach children with type 1 diabetes insulin self-injection: A pilot trial in a developing country. Journal for Specialists in Pediatric Nursing, n.18 [ahead of print] p.e12309, 2020.

LEITE, A.C.A.B. *et al.* Desesperança em adolescentes com doenças crônicas. In: PRONANDA. Artmed Panamericana, v.7, p. 9–35, 2019a.

LEITE, A.C.A.B. *et al*. The experience of hope in families of children and adolescents living with chronic illness: A thematic synthesis of qualitative studies. Journal of Advanced Nursing, v. 75, n. 12, p. 3246–3262, 2019b.

LEITE, A.C.A.B. *et al*. Crianças em seguimento ambulatorial: perspectivas do atendimento evidenciadas por entrevista com fantoche. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 40, n. 0, p. 1–10, 2019c.

LEITE, A.C.A.B. *et al*. Methodological and Pragmatic Considerations for Photo-Elicitation Interviews with Families of Children and Adolescents with Chronic Illness. Nursing Research [No prelo], 2020.

MAGÃO, G. *et al*. A esperança nos pais de crianças com cancro. uma análise fenomenológica interpretativa da relação com profissionais de saúde. Psicologia, Saúde e Doenças, v. II, n. 1, p. 3-22, 2001.

MARQUES, S. C.; LOPEZ, S. J. Promoting Hope in Children. In: The Oxford Handbook of Hope. [s.l.] Oxford University Press, p. 117–131, 2018.

MATSUDA-CASTRO, A. C.; LINHARES, M. B. M. Pain and distress in inpatient children according to child and mother perceptions. Paideia, v. 24, n. 59, p. 351–359, 2014.

MOK, E. *et al*. Health-care professionals' perspective on hope in the palliative care setting. Journal of palliative medicine, v. 13, n. 7, p. 877–83, 2010.

MOREIRA, M. C. N. *et al*. Doenças crônicas em crianças e adolescentes: Uma revisão bibliográfica. Ciência e Saúde Coletiva, v. 19, n. 7, p. 2083-2094, 2014.

NASCIMENTO, L. C. *et al*. Genogram and ecomap: brazilian nursing contributions. Texto & Contexto - Enfermagem, v. 23, n. 1, p. 211–220, 2014.

NASCIMENTO, L.C. *et al*. Spiritual Care: The Nurses' Experiences in the Pediatric Intensive Care Unit. Religions, v.7, n. 27, 2016.

PAIXÃO, S. *et al*. Os enfermeiros na promoção de esperança nos pais de crianças com doença crónica. In: HERNÁNDEZ, A S J *et al* (Org.). La Convención sobre los Derechos del Niño a debate 30 años después. Huelva: Cipi Ediciones, p. 1153-1167, 2019.

PETERSEN, C.L. Spiritual care of the child with cancer at the end of life: a concept analysis. Journal of Advanced Nursing, v.70, n.6, p.1243–1253, 2014.

RAFFERTY, K. A. *et al*. When facing hopeful and hopeless experiences: using snyder's hope theory to understand parents' caregiving experiences for their medically complex child. Journal of Pediatric Health Care, v.34, n.6, p. 542-549, 2020.

RAMEZANI, M. *et al*. Spiritual care in nursing: a concept analysis, International Council of Nurses, v.61, n.2, p. 211-9, 2014.

SHIELDS, L. (2015). What is “family-centred care”? European Journal for Person Centered Healthcare, v.3, n. 2, p. 32-44, 2015.

SMITH, H. Giving hope to families in palliative care and implications for practice. Nursing Children and Young People, v.26, n.5, p. 21-25, 2014.

SNYDER, C. *et al*. Hope and health: Measuring the will and the ways. In: Handbook of social and clinical psychology: The health perspective. Elmsford, NY: Pergamon Press, p. 285–305, 1991.

SNYDER, C. R. *et al*. Hope theory: A member of the positive psychology family. 2002. In: GALLAGHER, M. W.; LOPEZ, S. J. (Eds.). The Oxford Handbook of Hope. [s.l.] Oxford University Press p. 1–36, 2018.

SNYDER, C. R. Handbook of hope: Theory, measures, and applications. San Diego, CA: Academic Press, 2000.

SNYDER, C. R. Hope theory: Rainbows in the mind. Psychological Inquiry, v. 13, n. 4, p. 249–275, 2002.

SNYDER, C. R. The psychology of hope: You can get there from here. Free Press., 1994.

XAFIS, V. *et al*. What information do parents need when facing end-of-life decisions for their child? A meta-synthesis of parental feedback. BMC Palliative Care, v.14, n. 19, p.1-11, 2015.

WRIGHT, L. M.; LEAHEY, M. Nurses and families: A guide to family assessment and intervention. F.A. Davis Company, v.7, p. 408, 2019.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 47

RETINOBLASTOMA INFANTIL: IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

AUTORES

BÁRBARA CALDEIRA PIRES[1]
RAFAELA TONHOLLI PINHO[1]
JOICE RIBEIRO LOPES[1]
GABRIELA GUIMARÃES NOGUEIRA[1]
ANA CAROLINA SOUZA SOARES[2]
GERALDO DE BARROS RIBEIRO[3]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicas de Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH).
[2]Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).
[3]Médico Oftalmologista, Hospital Infantil São Camilo, Belo Horizonte, MG.

1. INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é o câncer de retina mais comum na infância e, quando tratado precocemente, tem alta probabilidade de cura, de preservação da visão e do globo ocular. É um tumor neuroblástico indiferenciado proveniente de células glandulares externas e internas da retina, herdado em menos de 10% dos casos (MEITING, 2012). Representa 4% dos tumores em menores de 15 anos, sendo mais frequente entre zero e cinco anos, e causa cerca de 1% das mortes em crianças. Dos acometidos, aproximadamente 70% têm padrão esporádico, enquanto o restante (30%) é hereditário (HABIB, 2020).

A chance de cura encontra-se em torno de 97% nos centros de referência mundiais. Porém, na maioria dos países subdesenvolvidos esse tumor não é adequadamente diagnosticado e tratado, devido ao acesso limitado aos serviços de saúde (DÍAZ, 2017). As taxas de incidência globais permanecem constantes, com aproximadamente 9.000 novos casos a cada ano. Na Ásia e na África é registrada uma taxa de mortalidade mais alta, onde entre 40 e 70% das crianças com retinoblastoma morrem. Já em alguns países de alta renda, a taxa de mortalidade é de 3 a 5%. Ainda assim, alguns países relataram recentemente melhores resultados na incidência dessa patologia, incluindo a Índia, com uma taxa de sobrevivência de 75,2 a 92%, e Taiwan, com 80,9%. No México e na maioria dos países latino-americanos as taxas de mortalidade variam de 9,1 a 16%. (LEZAMA, 2017)

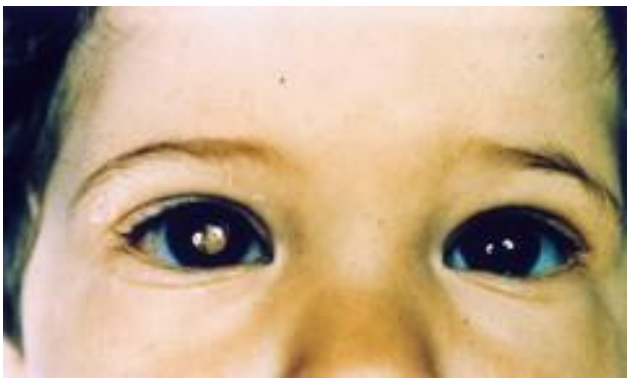
A etiologia do retinoblastoma se determina pela mutação do gene RB1, um gene supressor de tumor. O que predispõe ao desenvolvimento do câncer é a perda de um alelo RB1, localizado no cromossomo 13q14. Isso acontece, pois essa perda gera um descontrole do ciclo celular, e uma instabilidade genômica. As mutações no gene RB1 ocorrem em uma célula retiniana suscetível, e não há comprometimento da linhagem germinativa (DIMARAS, 2012).

O retinoblastoma esporádico comumente é solitário e unilateral. Normalmente se apresenta entre 13 a 18 meses. Os retinoblastomas hereditários comumente são bilaterais e multicêntricos, manifestando-se geralmente mais cedo (em média, aos 6 meses de idade), além de possuírem uma mutação hereditária RB1 na linha germinativa que leva à doença multifocal bilateral. O retinoblastoma trilateral é uma forma hereditária de retinoblastoma associada a um tumor intracraniano localizado na região

pineal do cérebro. Sua incidência é de 3,5% entre os casos com retinoblastoma hereditário. O retinoblastoma trilateral é relatado como letal, mas o diagnóstico precoce, a quimioterapia sistêmica e o transplante de células-tronco podem melhorar o prognóstico (DIMARAS, 2012).

A manifestação mais frequente do retinoblastoma é a leucocoria (reflexo pupilar branco), seguido por estrabismo, glaucoma, sementes vítreas na câmara anterior, simulando uma uveíte, proptose do globo ocular com derivação tumoral da órbita e pseudo celulite orbitária quando há necrose tumoral. A leucocoria (Figura 1) é inicialmente inconstante, visível apenas em certos ângulos e sob certas condições de luz. Esse sinal pode ser visto precocemente em fotos com *flash* (DÍAZ, 2017).

Figura 1. Retinoblastoma infantil.



Legenda: Leucocoria no olho direito, indicando tumor.
Fonte: National Cancer Institute.

O retinoblastoma é diagnosticado nos primeiros 5 anos de vida em 90-95% dos pacientes. O diagnóstico geralmente é feito por fundoscopia (sob anestesia geral) e ultrassonografia (US), ambos realizados por oftalmologista especializado. Parâmetros específicos do tumor (número, localização da mácula, tamanho dos tumores e lateralidade, semeadura no vítreo, espaço sub-retiniano ou segmento anterior) podem ser determinados por ambas as investigações. A tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e o teste genético também podem auxiliar na definição diagnóstica (BRITO, 2017).

O tratamento depende do estadiamento do tumor feito pelo oftalmologista e da avaliação feita pelo oncologista, da idade do paciente e da lateralidade do tumor. Varia desde cirurgias mutiladoras, como a exenteração e enucleação, até técnicas mais modernas, como a quimioterapia intra arterial (GARZA-GARZA, 2020).

Existem terapias recentes que alcançaram altas taxas de controle local do tumor e preservação ocular, até mesmo em estágios avançados da doença (grupo D ou E da classificação intraocular internacional de retinoblastoma), onde a enucleação é evitada em alguns casos em favor da quimioterapia intra-arterial e intravítrea. São elas: a quimioterapia combinada (quimio-redução sistêmica, intra-arterial, intravítrea, periocular) e terapias focais (fotocoagulação a laser, radioterapia em placa, crioterapia) (AERTS *et al*., 2006). É fundamental que ocorra uma cooperação entre o oncologista ocular responsável e a equipe multidisciplinar para o sucesso do tratamento, priorizando a segurança do paciente (MATTOSINHO, 2017).

Um paciente que teve retinoblastoma deve ser monitorado por toda a vida. Isso ocorre em pacientes com a forma hereditária do tumor, pelo fato de eles terem a chance de desenvolverem outros tumores primários. Dentre os outros tumores primários que podem se desenvolver, estão o osteossarcoma e o melanoma cutâneo. O segundo câncer pode aparecer distante do câncer primário. Após o total controle do tumor, o paciente deve ser acompanhado até os sete anos de idade e fazer exames oftalmológicos frequentes, e, com menor frequência, pelo resto da vida. Podem ocorrer recorrências de início tardio, até 11 anos após o tratamento inicial, mas a maioria dos pacientes apresenta recorrências 3 anos após o tratamento, e pouca recorrência depois disso. Portanto, torna-se essencial que o paciente mantenha o acompanhamento com o oncologista pediátrico nos primeiros anos após o tratamento. Essas consultas devem se concentrar no monitoramento de efeitos a longo prazo, secundários ao tratamento do retinoblastoma, como ambliopia, glaucoma, catarata, hemorragia vítrea, descolamento de retina e outros, além da preservação do outro olho não afetado, também como a prevenção usual para um paciente de sua faixa etária, por exemplo, correção de erros refrativos (MATTOSINHO, 2017).

Tendo em vista das peculiaridades da patologia discutida e de suas consequências para as crianças acometidas, este estudo tem o objetivo de coletar informações acerca do retinoblastoma infantil, em busca de melhor orientar pesquisas futuras sobre o tema. Para tanto, pretende-se revisar aspectos importantes da doença, evidenciando a necessidade do diagnóstico precoce, feito com exames de triagem efetivos. Além disso, visa-se avaliar as opções terapêuticas disponíveis, de forma a ampliar o prognóstico do paciente.

2. MÉTODO

O presente artigo trata-se de uma revisão sistemática da literatura. A partir da escolha da temática de demasiada relevância, o estudo foi composto pelas seguintes etapas: seleção das bases de dados de impacto acadêmico-científico importante e seleção dos descritores utilizados para filtrar os dados; elaboração dos critérios de inclusão de exclusão de artigos e seleção dos artigos que apresentavam-se de acordo com estes critérios; organização dos itens selecionados e, por fim, apresentação e análise dos dados obtidos.

As bases de dados selecionadas foram Pubmed e Lilacs. No Pubmed, os descritores utilizados foram: "retinoblastoma infantil" e "*retinoblastoma diagnosis and treatment*", sendo encontrados, respectivamente, 589 e 536 artigos. Já no Lilacs, para os mesmos descritores, foram encontrados 93 e 59 estudos, respectivamente.

Em uma primeira avaliação, foram incluídos artigos publicados entre 2005 e 2020, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Apenas estudos disponíveis na íntegra e que estivessem relacionados às características gerais da doença, ao diagnóstico ou ao tratamento foram selecionados. Por conseguinte, pesquisas com data de publicação com períodos superiores a 15 anos, disponibilizadas apenas na forma de resumo, publicados em periódicos de baixo fator de impacto ou com metodologias inconclusivas foram excluídos.

Ao término da seleção dos artigos, eles foram organizados de acordo com o ano de publicação, o nome do periódico, o título e a base de dados em que foi encontrado cada trabalho. Portanto, para alcançar os objetivos propostos por este estudo, elegeu-se a técnica de análise do conteúdo, seguindo as etapas da leitura flutuante, classificação, categorização, análise e interpretação dos dados. Sendo assim, após a realização da análise criteriosa descrita, foram selecionados 16 artigos compostos por ensaios clínicos de coorte e caso controle, relatos de casos, revisões sistemáticas e metanálises da literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar de ser o câncer ocular mais comum na infância, o retinoblastoma não é sempre identificado no início de seu quadro clínico. Os sinais e sintomas, como a dor na região ocular, a vermelhidão e a dificuldade visual, podem assemelhar-se aos de

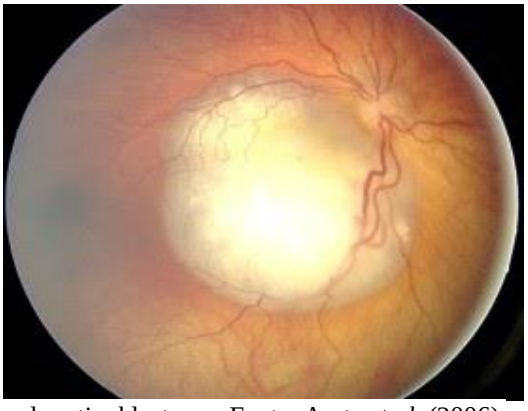
infecções bacterianas e fúngicas, infecções por *Toxocara canis*, persistência hiperplásica do humor vítreo primário, Doença de Coats e angiomatose de retina. Assim, pacientes que não são devidamente examinados e conduzidos a uma propedêutica diagnóstica assertiva podem ser erroneamente tratados com antibióticos, antifúngicos e antiinflamatórios (RODRIGUEZ, 2018).

Além disso, os sinais clássicos da doença, como a leucocoria e o estrabismo, podem não estar presentes no momento do atendimento médico. Por isso, muitos profissionais não suspeitam da patologia e não realizam o diagnóstico precoce. Assim, o tumor evolui para estágios mais avançados, podendo tornar-se extraocular e metastático (BERTOLDI 2012). Atrasos do primeiro sinal clínico ao diagnóstico, quando superiores a 6 meses, estão associados à mortalidade de aproximadamente 70% (DÍAZ, 2017).

Na presença de sinais e sintomas oculares compatíveis com retinoblastoma, os pediatras e/ou oftalmologistas devem realizar o teste do reflexo pupilar como triagem e, mesmo na ausência dessa manifestação clássica, a análise clínica deve ser complementada com exames diagnósticos definitivos (BERTOLDI, 2012).

Dessa forma, é essencial a realização da fundoscopia sob anestesia geral, a qual demonstra tumor de coloração branca composto de dilatação angiomatosa dos vasos (Figura 2). Além de permitir um diagnóstico mais preciso diante da suspeita, a fundoscopia também auxilia no acompanhamento do paciente. Deve ser efetuada de forma mensal no primeiro ano após o término do tratamento e, posteriormente à esse período, o teste pode ser realizado com periodicidade maior, passando a ocorrer trimestralmente. Com isso, pode-se detectar novos tumores e complicações oculares ocasionadas pelo tratamento (AERTS *et al.*, 2006).

Figura 2. Diagnóstico de retinoblastoma – fundoscopia óptica.



Legenda: Aspecto do fundo ocular do retinoblastoma. Fonte: Aerts *et al.* (2006).

Quanto às técnicas de imagem adicionais, essas também são indispensáveis para um diagnóstico definitivo e para o estadiamento da doença. Nesse contexto, a ultrassonografia torna-se extremamente útil quando a avaliação oftalmoscópica é dificultada por um meio ocular opaco. Esse exame revela massa hiperecogênica quando comparada ao humor vítreo, composta por calcificações finas. Nas formas exofíticas, a retina pode estar descolada (KUYVEN, 2017). Porém, a US tem menor sensibilidade para detectar extensões tumorais mais profundas como invasão do nervo óptico e doença intracraniana do que a TC e RM. Para diferenciar uma massa intra ocular vascular de efusões ecogênicas e contra pseudo retinoblastomas, o *Doppler* é indicado (MEITING, 2012).

Tendo em vista sua alta sensibilidade para detecção de calcificação, a Tomografia Computadorizada é o exame mais importante para o diagnóstico e estadiamento dos retinoblastomas, os quais são frequentemente calcificados. A imagem tomográfica revela massa intraocular com densidade superior à do corpo vítreo, que apresenta visualização facilitada após a injeção de contraste iodado. Porém, deve-se evitar essa técnica nos casos de crianças menores de um ano e hereditários, devido ao risco de aumentar a incidência de outros tumores perioculares (DIMARAS, 2012).

A Ressonância Magnética, pode ser usada como método complementar à TC quando há tumor ocular, coleções líquidas anormais, retinoblastoma trilateral ou descolamento retiniano. Nas sequências ponderadas em T1, a massa tem sinal correspondente ou ligeiramente mais intenso do que o humor vítreo, já nas sequências ponderadas em T2, o tumor tem intensidade de sinal moderadamente baixa. Ademais, a RM é importante no diagnóstico diferencial entre retinoblastoma e quadros pseudotumorais, como a doença de Coats (KUYVEN, 2017).

Por apresentar sensibilidade de aproximadamente 95% para mutações RB1, o teste genético molecular, apesar de seu custo elevado, pode ser útil para pacientes que possuem história familiar de susceptibilidade genética ao retinoblastoma. Outrossim, esse teste pode ser aplicado em gestantes, independente da fase gestacional, com histórico familiar positivo para esse câncer, com vistas a conter as complicações pela precocidade do diagnóstico. Mediante a positividade do teste genético, cuidados obstétricos especiais podem ser indicados. Desse modo, a Sociedade Canadense de Retinoblastoma recomenda a abreviação do período gestacional para 36 semanas de gestação, visando a realização de tratamento precoce de pequenos tumores

potencialmente curáveis utilizando terapêuticas baseadas em laser focal e topotecano periocular (RUSHLOW, 2009).

Quando não se realiza propedêutica adequada, com a observação dos sinais precoces da doença e utilização de exames complementares, muitas vezes torna-se necessário buscar opções terapêuticas cada vez mais invasivas e deletérias ao organismo. É importante ressaltar, assim, que o tratamento possui o objetivo de salvar a vida do indivíduo e preservar sua visão, sempre que possível, precisando ser individualizado para cada paciente (MATTOSINHO, 2017). Os fatores que devem ser considerados são o estágio do tumor, potencial de preservação da visão, o estadiamento intraocular ou extraocular e a presença de possíveis lesões metastáticas. Dentre as possibilidades terapêuticas tem-se a enucleação, fotocoagulação, crioterapia, quimioterapia e radioterapia, além da intervenção cirúrgica (DIMARAS, 2012).

A enucleação consiste na remoção do globo ocular com preservação das camadas externas. Essa terapêutica é uma opção indicada quando o tumor encontra-se em apenas um dos olhos e em estadiamentos iniciais, podendo ser curativa em 85-90% dos casos. A enucleação tardia de um olho com acometimento grave permite a disseminação extraocular das células cancerígenas, por isso não deve ser realizada isoladamente ou como primeira opção terapêutica. O procedimento é relativamente simples, entretanto, esse tratamento não é aprovado pela maioria das famílias, por receio acerca dos riscos envolvidos e pelo estigma social. Após procedimento é importante analisar os potenciais fatores de risco de recaída e, se necessário, realizar terapêuticas adjuvantes as quais visam reduzir o risco de recidivas extraoculares (BRITO 2017).

Os tumores pequenos, de até 6 mm, são tratados geralmente com medidas locais como a fotocoagulação e a crioterapia (KUYVEN, 2017). A fotocoagulação é realizada em uma ou mais sessões com luz de xenônio e visa a destruição dos vasos que irrigam o tumor. Já a crioterapia, é um método eficiente para lesões da periferia da retina, sendo realizada sob anestesia geral. É feita com sonda aplicada por via transescleral ou transconjuntival sob exame direto da lesão pela oftalmoscopia indireta. É necessário que o pedaço de gelo cubra inteiramente o tumor. Ambas os tratamentos podem ser feitos com intervalos de 6 a 8 semanas até a regressão completa da lesão. A terapêutica combinada de radioterapia, crioterapia e fotocoagulação é muito utilizada (AERTS *et al*., 2006).

A quimioterapia pode ser considerada em pacientes com doença disseminada, na prevenção de metástases e no retinoblastoma bilateral, com o objetivo de conservação do olho e da visão, especialmente quando detectado precocemente. A quimioterapia sistêmica geralmente consiste de carboplatina, de etoposídeo e de vincristina e é empregada para reduzir o tamanho dos tumores, permitindo o uso de terapias locais para aumentar a taxa de preservação de olho. É ideal que sejam feitas sessões curtas de quimioterapia a fim de reduzir os efeitos tóxicos a curto e longo prazo. Na impossibilidade de realização de terapêutica curta, deve-se realizar a de longo prazo. Mesmo diante da realização do tratamento prolongado, esse não deve ser utilizado de forma exclusiva para conter o retinoblastoma intraocular, sendo necessária a utilização de terapias adjuvantes como laser focal e crioterapia (CHAN, 2005).

Já a utilização de radiação estereotáxica ou conformada pode proporcionar um bom controle do tumor quando há falha na quimioterapia e em tratamentos focais e como parte do manejo das doenças extraoculares e metastáticas, como o tratamento local associado com quimioterapia intensa (KUYVEN, 2017). A radioterapia por feixe externo é muito eficiente na preservação da visão em situações como tumor intraocular maciço e semeadura difusa de humor vítreo. No entanto, o uso da radioterapia aumenta o risco de malignidades secundárias, pode causar catarata e, principalmente nas crianças menores de 3 anos, impacta negativamente no crescimento, no desenvolvimento intelectual e cognitivo. Assim sendo, o manejo mais recente do retinoblastoma intraocular visa evitar ou atrasar o seu uso (DUFFNER, 2004).

Dentre as opções terapêuticas tem-se também a cirurgia. O procedimento é indicado para tumores grandes, para os quais há pouca ou nenhuma possibilidade de restabelecimento da visão, quando há presença de tumor na câmara anterior ou na existência de glaucoma neovascular. O olho deve ser removido intacto, evitando extravasamento de células neoplásicas na órbita e perfuração do globo. Um implante orbitário, geralmente, é instalado durante o mesmo procedimento (KUYVEN, 2017).

4. CONCLUSÃO

O retinoblastoma é um tumor ocular que causa sérias consequências para o paciente quando a terapêutica é insatisfatória. Diante do risco de disseminação metastática do tumor e do comprometimento da visão, é essencial que haja conscientização sobre a importância da precocidade dos testes de triagem, da suspeição

da doença e do diagnóstico correto. Portanto, é imprescindível que médicos e pacientes tenham conhecimento acerca dessa patologia, dos sinais clínicos sugestivos e da necessidade do diagnóstico em tempo hábil para uma terapêutica assertiva.

Nesse contexto, faz-se essencial que todas as crianças sejam submetidas ao "teste do olhinho" (teste do reflexo vermelho), logo após o nascimento e que um exame oftalmológico completo seja realizado anualmente, durante os primeiros anos de vida. Assim, torna-se possível realizar o tratamento adequado, a partir de estratégias individualizadas para cada caso, de forma a melhorar o prognóstico dos pacientes.

Ademais, até que o diagnóstico e o tratamento precoce impactem na redução da incidência dessa afecção em todo o mundo, são necessários estudos clínicos que pesquisem acerca dos principais aspectos do retinoblastoma infantil para otimizar a paliação e reduzir as taxas mortalidade incidentes sobre essa população. É importante salientar que a terapia deve ser voltada para o cuidado integral do paciente, visando a obtenção de qualidade e a preservação da vida, sendo essa última ação uma intervenção mais importante do que salvar a visão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AERTS, I. *et al*. Retinoblastoma. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 1, n. 1, p. 1–11, 2006.

BERTOLDI, A. R; GONÇALVES, B.; CARVALHO, T. S. Importância da Inclusão do Teste do Reflexo Vermelho no Protocolo de Exames da Infância para Diagnóstico Precoce do Retinoblastoma. Revista Ciências em Saúde, v. 2, n. 3, 2012.

BRITO, D; AGRA, G.; BARROS, N.; FREIRE, M. Retinoblastoma: Palliative care in Children with Delayed Diagnosis. Journal of Aging & Innovation, v. 6, n. 1, p. 24–34, 2017.

CANADA. Canadian guidelines for care. National Retinoblastoma Strategy. Can Journal Ophthalmol, v. 44, n.2, p. 6- 47, 2009.

CHAN, H. S. L. *et al*. Chemotherapy for retinoblastoma. Ophthalmology Clinics of North America, Toronto, v. 18, n. 1, p. 55–63, 2005.

DÍAZ, M. G. C. *et al*. Retinoblastoma infantil, detección temprana de un caso inusual. Rev. Fac. Cienc. Méd. Enero, v. 14, n. 1, p. 74–79, 2017.

DIMARAS, H. *et al*. Retinoblastoma. The Lancet, v. 379, n. 9824, p. 1436–1446, 2012.

DUFFNER, P. K. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. The Neurologist, v. 10, n. 6, p. 293–310, 2004.

GARZA-GARZA, L. A. *et al*. Challenge of Retinoblastoma in Mexico in 2020: Perspectives and Solutions. Journal of Ophthalmology, v. 2020, p. 1-6, 2020.

HABIB, Y. S. *et al*. High Resolution MR Imaging guidelines in retinoblastoma: prospective study correlated with histopathological results. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, v. 51, n. 1, p. 1-11, 2020.

KUYVEN, N. G. D. A. Estudo de Pacientes Primariamente Enucleados por Retinoblastoma Unilateral Intraocular Avançado, no Instituto Nacional de Câncer- Rio de Janeiro, no período de 1997 - 2015: Revisão Histopatológica e Fatores Associados ao Prognóstico, p.141, 2017. Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2017.

LEZAMA, D. A.; DALVIN, L. A., SHIELDS, C. L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. Indian Journal of Ophthalmology, v. 68, n. 11, p. 2356-2365, 2017.

MATTOSINHO, C. C. D. S. *et al.* Prediagnostic Intervals in Retinoblastoma: Experience at an Oncology Center in Brazil. Journal of Global Oncology, v. 3, n. 4, p. 323–330, 2017.

MEITING, N. Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma. Rev Costarr Salud Pública, v. 21, n.2, p. 123–126, 2012.

RODRÍGUEZ, L. G. *et al.* Retinoblastoma: una presentación tardía y atípica. Revista Cubana de Oftalmología, v. 31, n. 1, p. 170–177, 2018.

RUSHLOW, D. *et al.* Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma. Human Mutation, v. 30, n. 5, p. 842–851, 2009.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 48

EXAME FÍSICO

AUTORES

BEATRIZ GOMES DE CASTRO[1]
BRUNA DOS SANTOS DE CARVALHO[2]
GABRIELA GUILHOTO CABRAL LAMONICA[3]
GIOVANA JUNQUEIRA FRANCHI BRAGHETTA[4]
GIULIA JUNQUEIRA FRANCHI BRAGHETTA[4]
LUANA PIMENTEL BRITO[5]
MARIA LUIZA RODRIGUES NASCIMENTO[2]
NATÁLIA ARAÚJO BARRETO[6]
PRISCILA PRATA CURSI[7]
TAINÁ BATISTA ARRUDA[2]
THALLITA VASCONCELOS DAS GRAÇAS[6]
THAYSER NAYARAH ESTANISLAU SOUSA[8]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de Medicina da Universidade Santo Amaro - UNISA - Santo Amaro/SP.
[2]Acadêmica de Medicina do Centro Universitário das Américas - FAM - São Paulo/SP.
[3]Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina de Jundiaí - FMJ - Jundiaí/SP.
[4]Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA - Marília/SP.
[5]Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Faculdade Metropolitana de Manaus - FAMETRO - Manaus/AM.
[6]Acadêmica de Medicina da Universidade Tiradentes - UNIT - Aracaju/SE.
[7]Orientadora e Preceptora da Associação Acadêmica de Pediatria.
[8]Acadêmica de Medicina da Universidade de Rio Verde - FAMERV - Rio Verde/GO.

1. INTRODUÇÃO

Em uma consulta pediátrica é muito importante que se tenha uma anamnese bem feita e um exame físico adequado para a faixa etária do paciente. Além disso, é necessário que se tenha comunicação verbal e não verbal entre o médico pediatra, a criança e o responsável.

O exame físico deve ser realizado na presença dos pais ou do acompanhante. Inicia-se com a entrada do paciente no consultório, quando já é possível avaliar a marcha, postura, coloração da pele e mucosa, fácies, respiração e a maneira como os pais ou o acompanhante se comunicam e conduzem a criança. Logo após a anamnese, é realizado o exame físico geral. Em caso de adolescentes, não é necessário acompanhante durante consulta pediátrica, respeitando o princípio da autonomia.

É com o exame físico bem realizado que o médico consegue obter dados que auxiliam no raciocínio clínico, e facilitam a condução do caso para um diagnóstico mais assertivo.

2. EXAME FÍSICO GERAL

O exame físico geral compreende a avaliação do estado geral do paciente, da atitude, das fácies, dos sinais vitais e das medidas antropométricas. É iniciado ao término da anamnese, porém pode ser analisado desde a entrada do paciente no consultório ao observar a fácies, sua a respiração, a coloração da pele e da mucosa, e o estado geral.

A avaliação do estado geral é uma avaliação subjetiva do médico, de acordo com a apresentação da criança, ou seja, se está alerta e ativa, se há alterações no nível de consciência, e se corre riscos mais sérios de agravamento da saúde, classificando em bom, moderado ou mau estado geral.

Observa-se a atitude em que o paciente se encontra, isto é, a posição que adota com a finalidade de se sentir confortável. Atitudes típicas são classificadas quando demonstram desconforto por parte do paciente. Destacam-se: Ortopnéica, adotada por pacientes com dificuldade respiratória, em que apoiam os braços no leito, de forma que facilite o funcionamento da musculatura acessória e melhore a circulação; Genupeitoral ou também denominada prece maometana: o doente fica com joelhos e tronco fletido sobre as coxas, com a face anterior do tórax em contato com o solo ou leito, facilitando

o enchimento cardíaco; de cócoras, em portadores de cardiopatias congênitas; Opistótono, com contratura de todos os músculos do corpo, verificada em tétano, meningite e algumas intoxicações medicamentosas; Ortótono, contratura generalizada, podendo ser exacerbada ao toque, provocando dores e convulsões no paciente imóvel no leito. Quando o paciente não apresenta nenhuma preferência, classifica-se como atitude atípica.

A fácie é a expressão facial. Pode ser atípica, quando não está relacionada a alguma doença; ou típica, quando possui características de algumas doenças, auxiliando no diagnóstico delas. Por fim, a avaliação antropométrica consiste em medir o peso, o comprimento ou estatura, quando a criança não consegue ficar em pé e quando a criança consegue ficar em posição ortostática, respectivamente. Ainda, avalia-se o perímetro cefálico nas crianças abaixo de 2 anos.

3. CABEÇA E PESCOÇO

CABEÇA: O exame da cabeça divide-se em: crânio, face, olhos, ouvidos, nariz e boca.

CRÂNIO: Deve ser observado a presença das proeminências (frontais, parietais e occipitais) e simetria. Avaliar o perímetro cefálico, a presença de suturas e fontanelas. O couro cabeludo e os cabelos devem ser analisados, principalmente em busca de infecções.

FACE: Avaliar os traços fisionômicos normais ou se há presença de alguma fácie atípica, bem como a movimentação, tônus muscular, simetria, presença da mímica facial e proporção.

OLHOS: Analisar simetria, proporção entre tamanho e distância, cor, presença de lesões, movimento ocular coordenado, reação aos estímulos e à luz. Lacrimejamento normal, pálpebras suficientes para fechar o olho, conjuntiva palpebral, conjuntiva bulbar transparente, escleras, córnea clara, transparente e brilhante; pupilas iguais (isocóricas), redondas. Nos cílios deve-se avaliar a com pigmentação, quantidade e distribuição adequadas.

OUVIDOS: Deve ser analisada a simetria, proporção com o corpo, zumbidos, pavilhão auricular presente, ausência de lesões e sinais de infecção.

NARIZ: Deve ser analisada a localização, a simetria das narinas, ausência de batimento de asa de nariz, integridade das mucosas e coloração. Fossas nasais permeáveis, ausência de secreções, lesões, infecções e corpos estranhos.

BOCA: Nos lábios deve ser analisada a cor, textura, presença de lesões, umidade, proporção, tonalidade diferente da cor da pele, simetria. Nas gengivas a textura é firme, devem ser lisas e rosadas, isentas de lesões. Dentes compatíveis com a idade, íntegros, limpos, alinhados, com oclusão normal. A língua deve possuir tamanho e mobilidade, presença de papilas linguais, freio lingual normal; palato duro, palato mole e úvula íntegros, movimento da úvula para cima, separando a nasofaringe e orofaringe. Amígdalas facilmente observáveis, apresentando a mesma cor que a mucosa adjacente, com aparência mais glandular do que lisa; ausência de sinais de inflamação e infecção, sem presença de mau hálito.

PESCOÇO: Deve ser analisada a simetria em todos os ângulos, a movimentação livre, se há sustentação da cabeça (a partir dos 3 meses), tireoide palpável com massa lisa e sólida que se move para cima com a deglutição, nódulos linfáticos não palpáveis ou pequenos, macios, redondos e indolores à palpação.

4. APARELHO CARDIOVASCULAR

A análise de inspeção, conjuntamente com aparelho respiratório, é baseada na anatomia, forma de tórax, lesões de pele e malformações. O segundo passo é a análise dos movimentos cardíacos, dividido em três sub-passos, sendo eles: **inspeção; palpação; percussão do precórdio**. A inspeção é focada na área precordial, onde devem ser observadas taquicardias ou alterações anatômicas. Além disso, pode-se perceber os batimentos no local de *Ictus Cordis* (entre o quinto e sexto espaços intercostais com a linha hemiclavicular esquerda), principalmente em pacientes magros ou desnutridos. Para a palpação do precórdio, aconselha-se que seja realizado sempre do lado direito do paciente, seja em crianças (em decúbito dorsal), de adolescentes (em decúbito de 30º e decúbito lateral esquerdo) ou de lactentes (polpa digital aplicada na borda esternal esquerda média ou inferior). Os movimentos sistólicos e diastólicos ventriculares são vibrações de baixa frequência e para palpá-los, usa-se pouca pressão. Sopros e atrito pericárdico, por outro lado, geram sons de alta frequência e, por isso, usa-se maior pressão na sua palpação. Junto com a palpação, deve-se avaliar a intensidade do *Ictus Cordis*, conjuntamente com seu ritmo e frequência. Os sopros podem ser patológicos, mas, podem ser considerados normais quando aparecem em momentos de estirão de crescimento.

A avaliação do pulso deve focar nos pulsos braquial, femoral (obrigatória no caso de recém-nascidos para verificar casos de coarctação da aorta) e, em crianças maiores, no pulso carotídeo. Sobre a pressão arterial, toda criança acima de 3 anos deve aferir sua pressão arterial nas consultas a fim de avaliar e identificar crianças hipertensas. As menores de 3 anos devem aferir só em casos especiais de prematuridade, cardiopatia congênita, doença renal ou doenças associadas a hipertensão, por exemplo. Para avaliar a pressão arterial da criança, esta deve estar sentada, inicialmente, por 5 minutos, sem ter utilizado alimentos ou medicamentos estimulantes. O uso do manguito e estetoscópio apropriados é essencial. A pressão arterial varia de acordo com a idade e a altura das crianças e dos adolescentes, seguindo percentis apresentados em tabelas.

Por último, a ausculta é feita com o paciente em decúbito, no caso de recém-nascidos e lactentes, ou sentado, em caso de crianças maiores e adolescentes, observando os quatro focos de ausculta a partir da ponta: mitral (entre quinto e sexto espaços intercostais na linha hemiclavicular), tricúspide (inferior ao esterno), aórtico e pulmonar (ambos no segundo espaço intercostal direito e esquerdo na borda esternal). Os sons cardíacos básicos, primeira bulha, que identifica a sístole do ventrículo e a segunda, que identifica a diástole, são acrescidos da terceira bulha, que identifica a fase de enchimento rápido do ventrículo, e da quarta bulha, que está relacionada à contração atrial. A terceira e quarta bulha, geralmente, são encontradas somente em situações patológicas.

Para avaliação da frequência e do ritmo cardíacos geralmente utiliza-se a artéria radial. A frequência deve ser contada durante 1 ou 2 minutos, dependendo da regularidade do ritmo. Realiza-se, também, a ausculta de bulhas para avaliar a frequência cardíaca. Para qualificar a amplitude do pulso radial é aplicada pressão suave e progressiva sobre a artéria

5. APARELHO RESPIRATÓRIO

O exame físico pulmonar tem como principais objetivos verificar o padrão respiratório, a troca gasosa e caso necessário, localizar a doença. Deve-se realizá-lo na seguinte ordem: inspeção, palpação, percussão e ausculta.

A inspeção compreende em observações da aparência geral da área examinada, além das características específicas como cor, textura, localização, posição, tamanho,

tipo, simetria e comparação com o lado oposto, normalmente realizada conjuntamente com avaliação cardiovascular. Além disso, avalia - se o padrão respiratório pela determinação da frequência respiratória, esforço e ritmo respiratório.

Frequência respiratória: Para verificá-la, o paciente deve estar em repouso ou dormindo. Observa-se o número de vezes que há elevação abdominal. A contagem deve ser feita por um minuto e repetida algumas vezes, para ter uma média. A frequência também varia com a idade.

Esforço respiratório: Durante o ciclo respiratório é preciso observar se há sinais de esforço para respirar. Esses sinais podem ser: uso da musculatura acessória, retrações torácicas, batimento das asas nasais, ortopneia e respiração paradoxal.

A palpação tem como objetivo verificar a sensibilidade, expansão e elasticidade do tórax e confirmar as alterações observadas durante a inspeção. Para realizar a avaliação do frêmito tóraco-vocal, cola-se a palma da mão sobre a superfície do tórax, comparando a simétrica de cima para baixo, as faces anterior, lateral e posterior. Pode estar aumentado quando há condensação pulmonar, ou diminuído e até ausente em casos de atelectasias, no enfisema pulmonar, no espessamento pleural ou no derrame.

A percussão tem como finalidade determinar posição, tamanho, densidade de uma estrutura adjacente. A percussão deve ser realizada com leves batidas no dedo médio sobre a falange distal do dedo médio da outra mão. Pela percussão pode-se detectar áreas com som timpânico, macicez e submacicez. Quando encontrados devem ser descritos apontando sua localização.

Por fim, a ausculta tem como objetivo descobrir variações e desvios de características de determinados órgãos. Compreende a audição dos ruídos do aparelho respiratório durante a inspiração e a expiração, e também da ressonância vocal. Deve-se abranger toda extensão dos pulmões, descrevendo os locais com anormalidades.

Ruídos respiratórios: Apresenta-se com reforço na região do lobo superior direito e na região da bifurcação da traqueia, os tempos inspiratórios e expiratórios são iguais. Sopro tubário é um ruído intenso inspiratório e expiratório. Roncos são ruídos intensos, contínuos e são audíveis na inspiração e expiração. Sibilos são intensos, agudos e contínuos nas duas fases da respiração. Estertores crepitantes são bolhas finas e audíveis no final da inspiração. Já estertores subcrepitantes acontecem quando há passagem de ar pelos brônquios ou bronquíolos com as secreções presentes nesses

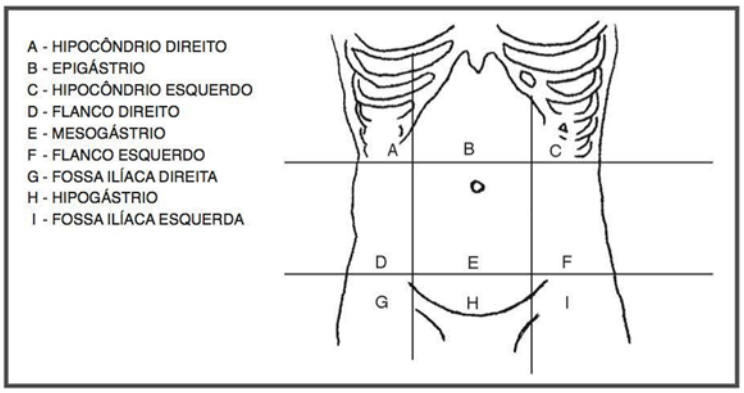
locais. Atrito pleural é um ruído seco presente ao final da inspiração e no começo da expiração.

Ressonância vocal: a transmissão de choro, tosse ou palavras ao estetoscópio quando localização em diversos pontos do tórax. Broncofonia é a percepção da voz auscultada.

6. ABDOME

Para uma melhor avaliação, é interessante iniciar pela divisão topográfica do abdome, conforme Figura 1 abaixo:

Figura 1. Divisão topográfica do abdome.



Fonte: Semiologia Pediátrica (2009).

É dividido em inspeção, ausculta, palpação e percussão.

Na inspeção deve-se analisar os caracteres morfológicos, se existe alteração da forma, volume, coloração da pele, modificações cutâneas, além de saliências e retrações não-simétricas, presença de cicatrizes e alterações de umbigo também devem ser notadas. As contrações visíveis de vísceras (ondas peristálticas), circulação venosa superficial e movimentos respiratórios com suas alterações também devem ser percebidos nessa fase inicial do exame físico. Além disso, devem ser avaliados os vasos umbilicais em neonatos. Neles, pode haver eritema de característica mole e tamanho variável do coto umbilical, caracterizando granuloma. Este regride facilmente com tratamento tópico com Nitrato de Prata.

A ausculta deve ser realizada logo após a inspeção, pois quando são feitas manobras abdominais de exame físico, o peristaltismo pode ser estimulado. É recomendado que seja realizada em todos os quadrantes, verificando os ruídos

hidroaéreos (normais, aumentados, diminuídos ou ausentes), os sopros arteriais ou venosos, além dos atritos, como os de peritonites, peri-hepatite ou periesplenite. Quando existe um exagero do peristaltismo, os ruídos intestinais aumentam. A redução e ausência destes ruídos também podem significar íleo paralítico e peritonite instalada. Por isso, é fundamental a ausculta prolongada.

Para a palpação deve-se posicionar a criança em decúbito dorsal, relaxada e com o abdome despido, com médico em pé ao lado direito do paciente, preferencialmente. Em casos de cooperação do paciente, peça para que ele respire tranquilo e profundo, e utilize dos momentos de inspiração, onde existe um relaxamento muscular maior, para realizar o exame.

A palpação pode ser realizada com a mão espalmada (Figura 2.1), usando a palma de uma mão ou ambas sobrepostas, ou pode-se utilizar apenas das polpas digitais e a parte ventral dos dedos. A palpação bimanual (Figura 2.2) também é realizada, com as mãos espalmadas e oblíquas no abdome. A palpação em pinça (Figura 2.3) é geralmente realizada com o polegar e o indicador e a digitopressão (Figura 2.4), com o polegar ou indicador, para avaliação de edema e dor e a palpação em garra (Figura 2.5) pode ser utilizada também.

Figura 2.1. Palpação com uma ou duas mãos espalmadas

Figura 2.2. Palpação bimanual com as mãos espalmadas e superpostas

Figura 2.3. Palpação em pinça

Figura 2.4. Palpação em digitopressão

Figura 2.5. Palpação em garra

Fonte: Semiologia Pediátrica (2009).

De início, deve-se explorar o abdome com a polpa dos dedos. A palpação superficial é o início, explorando todo o abdome, logo em seguida, coloca-se gradualmente um pouco a mais de pressão, obedecendo o conceito de palpar primeiro a região em que a dor não foi referida e depois, cuidadosamente, aproximando-se das zonas sensíveis. Para finalizar, é essencial fletir as pernas do paciente para palpar as fossas ilíacas.

Devem ser avaliados o estado normal da parede abdominal (elástico, depressível e indolor), sensibilidade cutânea, contratura e espasmos (que podem ser indicativos de peritonite), dor à descompressão brusca, defesa muscular em locais com inflamação e por fim tumorações que podem indicar hérnias ou invaginações intestinais.

É importante fazer palpação de cicatriz umbilical devido à alta incidência de hérnia no local. Ao avaliar a região hepática, deve-se lembrar que o fígado é maior do que os adultos sendo de 1 a 3 cm maior em sua borda inferior. Se houver deslocamento inferior, caracteriza hepatomegalia. Em seguida, deve ser feita a palpação do baço, que frequentemente está aumentado durante a infância, sendo possível sua localização.

Por fim, a percussão pode ser **direta**, onde a ponta dos dedos percute diretamente a região desejada ou **digitodigital**, em que o dedo médio direito golpeia o dedo médio esquerdo, que está em contato com a região examinada. Existe também **a punho percussão** ou a **borda da mão**, com a mão e dedos estendidos e percute com a borda ulnar. O **piparote** é realizado com uma das mãos percutindo um lado do abdome enquanto a outra fica espalmada na região contralateral, para captar ondas líquidas que colidem com a parede abdominal, deve-se colocar uma mão auxiliar na linha mediana, no intuito de eliminar a vibração através da parede abdominal. No abdome, a percussão tem um som timpânico. Quando o som aparecer maciço, pode demarcar os órgãos como fígado e baço, além de tumores e dos quadros de ascite. Se houver a presença de gases em excesso, obstrução intestinal ou pneumoperitônio será determinado por um hipertimpanismo.

7. GENITOURINÁRIO

Começando pelo aspecto geral da genitália, higiene, presença ou ausência de pêlos, deformidades, coloração e mucosa. Nesse momento pode-se verificar se existem lesões cutâneas e se o paciente apresenta desenvolvimento genital de acordo com a idade. Em seguida, inicia-se um exame físico mais detalhado.

7.1 Masculina

O tamanho do pênis é variado, no recém-nascido ele mede cerca de 3 cm e entre 10 e 11 anos tem em média 6 cm. Expomos a glande ao retrair o prepúcio e identificamos o meato, que pode se encontrar na face ventral do pênis, hipospádia ou na fase dorsal, epispádia. É chamado de fimose o estreitamento fibrótico da abertura prepucial impossibilitando sua retração. No RN há maior dificuldade de visualizar a glande.

A bolsa escrotal é rugosa e sua palpação permite verificar a presença de testículos. A não palpação dos testículos pode significar criptorquidia. Quando bilateral deve se ter como suspeita a genitália ambígua, em casos onde não existe a possibilidade de palpá-los no canal inguinal nem na bolsa escrotal. Além disso, deve-se atentar a consistência do testículo, seu tamanho e sua sensibilidade. No adolescente, o aumento de volume do testículo representa uma característica da puberdade que pode ser determinado pelo orquidômetro de Prader, composto por 12 modelos de diferentes volumes, que compara durante a palpação os testículos com o modelo. Outro método são os estágios de Tanner, que apresentam o volume de 4 ml como manifestação da puberdade e a partir 12ml como volume testicular de adulto, além do desenvolvimento dos pelos pubianos.

Deve também estar atento a outros diagnósticos frequentemente encontrados como assimetrias testiculares, malformações anorretais, torção testicular e micro pênis.

Tabela 1. Graus de desenvolvimento genital masculino

G1	Proporção e tamanho infantil dos testículos, escroto e pênis
G2	Escroto e testículos aumentados, pele avermelhada com mudança de textura. Discreto ou nenhum aumento do pênis
G3	Comprimento aumentado do pênis, crescimento do escroto e testículos
G4	Aumento do diâmetro do pênis, desenvolvimento da glande, maior pigmentação da pele escrotal
G5	Forma e tamanho de uma genital adulta

Fonte: Pediatria Básica, Marcondes (2010).

7.2 Feminina

O exame inicia-se com a inspeção, onde pode-se avaliar o tamanho dos grandes lábios, avalia-se em seguida os orifícios uretral e vaginal, assim como a presença de

secreções. É importante analisar a imperfuração himenal e a aderência de pequenos lábios.

Nas pacientes adolescentes a inspeção da genitália externa é muito importante, para avaliar os graus de desenvolvimento de pelos pubianos pelos estágios maturacionais de Tanner, além da palpação da região inguinal para avaliar a presença de tumorações e herniações. Ademais, nos adolescentes, é muito importante a inspeção das mamas, avaliando o tamanho, formato, presença de pintas, coloração da mucosa e tamanho da aréola.

Tabela 2. Graus de desenvolvimento mamário.

M1	Mama infantil com elevação apenas da papila
M2	Broto mamário, aumento inicial com elevação e aumento da aréola, papila formando um pequeno monte
M3	Tecido mamário estende-se além da aréola
M4	Tecido mamário maior, aréola e papila formam uma segunda elevação do contorno mamário
M5	Mama adulta, tamanhos variáveis, aréola e papila retornam ao contorno da mama

Fonte: Marcondes (2010)

Em relação a pilificação usa-se a tabela a seguir para ambos os sexos.

Tabela 3. Graus de desenvolvimento de pelos pubianos (masculino e feminino).

P1 pré-púbere	Discreta pilificação ou ausência de pelos pubianos
P2	Crescimento de pelos longos, finos, levemente pigmentados, lisos ou discretamente enrolados, na base do pênis e nos grandes lábios
P3	Pelos escuros, espessos, encaracolados e distribuídos na região pubiana
P4	Pelos do tipo adulto que não se estendem às coxas interna
P5	Pelos do tipo adulto com quantidade igual e se estende as coxas internas
P6	Extensão da distribuição dos pelos atinge toda a região pubiana

Fonte: Pediatria Básica, Marcondes (2010)

7.3 Região anoperineal e reto

Em ambos os sexos é importante a inspeção e palpação do ânus, para avaliação do tônus e da distância do ânus da vulva ou do escroto. Para a avaliação das crianças e

adolescentes, a posição mais usada e mais confortável é a posição de Sims, na qual o paciente se deita em decúbito lateral com a perna de baixo parcialmente fletida e a de cima totalmente fletida. Busca-se alterações como fístulas, fissuras, lesões traumáticas. Avalia-se o períneo para verificar presença de pólipos e hemorroidas quando o paciente faz esforço. Não se recomenda o toque, no entanto em pacientes com sinais e sintomas deve ser realizado

8. NEUROLÓGICO

Para os 2 primeiros anos de vida, no caso de avaliação de crianças prematuras, deve ser considerada a idade concepcional. Para tanto, foi convencionado subtrair da idade cronológica o número de semanas correspondentes à diferença entre 40 semanas e a idade gestacional ao nascimento.

8.1 Análise dos nervos cranianos

I – Olfatório: Pesquisa-se em cada narina, isoladamente e utilizam-se estímulos, como café e piche, não irritantes da mucosa nasal, principalmente realizado após o 4º ou 5º ano de idade. **II – Óptico:** É pesquisado por meio do Exame de Fundo de Olho com oftalmoscópio. É ativado também no **Reflexo (R.) de Piscamento**, **R. Fotomotor e Consensual**, e **R. de Acomodação e Convergência**. **III – Oculomotor:** Está presente nos movimentos oculares, assim como os nervos IV e VI. É responsável pela adução e pela elevação da pálpebra superior. **IV – Troclear:** Estando o globo ocular aduzido, este nervo promove o movimento para baixo. **V – Trigêmeo:** Pode ser testada a sensibilidade da face, através de estímulo tátil. Está presente em alguns reflexos, juntamente com o VII nervo: **R. Córneo-Palpebral**: Ao estimular uma das córneas há resposta imediata com fechamento das pálpebras bilateral e, simetricamente. Este reflexo não desaparece, assim como o glabelar. **R. Glabelar**: Percutindo-se com o dedo na glabela ocorre fechamento imediato das pálpebras, simétrica e bilateralmente. **R. da Voracidade ou dos Pontos Cardeais:** Estimula-se com um roçar da comissura labial e porção média perilabial superior (3º tempo) e inferior (4º tempo) havendo desvio dos lábios para o lado estimulado. Ocorre em 100% dos RN a termo e desaparece do 3º ao 6º mês. **VI – Abducente:** Estando o globo ocular em posição olhando para frente, este é responsável pela lateralização do olho. **VII – Facial:** É responsável pela motricidade

facial, gustação dos 2/3 anteriores da língua, salivação parotídea e lacrimação. Nas lesões centrais do nervo facial, apenas o andar inferior da face é acometido (apagamento do sulco nasogeniano). Nas lesões periféricas, as porções superiores, incluindo o olho, e inferior são comprometidas. **VIII – Vestibulococlear:** É responsável pela audição e pela parte vestibular, avaliados por provas de equilíbrio. **IX – Glossofaríngeo:** Observando-se a deglutição, mobilidade do palato e a voz, podemos avaliar as funções motoras deste nervo e do Vago (X), a gustação, as funções autonômicas, o **R. do Vômito** e o Estornutatório. **X – Vago:** É avaliado juntamente com o IX nervo. Nas lesões do ramo laríngeo superior do vago ocorrem as alterações variáveis na tonalidade da voz. **XI – Acessório:** É o nervo responsável pela tonicidade dos músculos esternocleidomastoideo e trapézios, que devem ser cuidadosamente inspecionados e palpados, observando-se simetria no trofismo e tônus. Em caso de lesão unilateral, há inclinação da cabeça e rebaixamento do nível do ombro para o lado da lesão. **XII – Hipoglosso:** É responsável pela motricidade da língua, que deve ser examinada quanto ao trofismo, motilidade, força muscular e centralização da linha média. Está presente no R. de Sucção, juntamente com os nervos V e VII.

8.2 Avaliação do desenvolvimento infantil

Desde o nascimento: **R. de Apoio Plantar**, **R. de Sucção** e **R. de Preensão Palmar**: desaparecem até o 6º mês. **R. de Preensão Plantar**: desaparece até o 11º mês. **R. Cutâneo-Plantar**: obtido pelo estímulo da porção lateral do pé. No RN, desencadeia extensão do hálux. A partir do 13º mês, ocorre flexão do hálux, sendo a extensão considerada patológica a partir desta idade. **R. de Moro**: medido segurando a criança pelas mãos e liberando bruscamente seus braços. Deve ser sempre simétrico. É incompleto a partir do 3º mês e não deve existir a partir do 6º mês. **R. Tônico-Cervical de Magnus e de Kleijn ou Tônico-cervical Assimétrico (RTCMK ou RTCA)**: faz-se a rotação da cabeça para um lado, com consequente extensão do membro superior e inferior ipsilateral e flexão dos membros contralaterais. A atividade é realizada bilateralmente e deve ser simétrica. Desaparece até o 3º mês.

1 mês: Entre 1 e 2 meses: percepção melhor de um rosto, medida com base na distância entre o bebê e o seio materno.

2 meses: Inicia-se a ampliação do seu campo de visão - visualiza e segue objetos com o olhar); Entre 2 e 3 meses: sorriso social; Entre 2 e 4 meses: fica de bruços, levanta a cabeça e os ombros.

4 meses: Entre 3 a 4 meses: adquire noção de profundidade; Inicia sons guturais e a preensão voluntária das mãos; Entre 4 a 6 meses: vira a cabeça na direção de uma voz ou de um objeto sonoro.

6 meses: Inicia sons vocálicos. Em torno dos 6 meses: inicia-se a noção de "permanência do objeto". Entre 6 a 7 meses: começa a sentar-se sem apoio. Entre 6 e 8 meses: apresenta reações a pessoas estranhas. Entre 6 e 9 meses: arrasta-se, engatinha.

9 meses: Entre 9 meses e 1 ano: engatinha ou anda com apoio, inicia a lalação. Em torno do 10º mês: fica em pé sem apoio.

12 meses: Passa a ter a acuidade visual de um adulto. Começa a fazer a preensão usando os dedos polegar e indicador (Pinça). Entre 1 ano e 1 ano e 6 meses: anda sozinho.

15 meses: Entre 1 ano e 6 meses a 2 anos: corre ou sobe degraus baixos; Em torno do 18º mês: começa a brincar imitando e começa as primeiras palavras-frases.

2 anos: Combina 2 palavras e associa ideias; reconhece-se no espelho e começa a brincar de "faz de conta"; Entre 2 e 3 anos: diz seu próprio nome e nomeia objetos como seus; Em torno de 3 anos: pode-se iniciar o desfralde.

De 4 a 6 anos: Forma frases completas; Entre 3 e 4 anos: veste-se com auxílio; Entre 4 e 5 anos: conta ou inventa pequenas histórias; A partir dos 6 anos: a criança passa a pensar com lógica, sua memória e a sua habilidade com a linguagem aumentam. Seus ganhos cognitivos melhoram sua capacidade de tirar proveito da educação formal. A autoimagem se desenvolve, afetando sua autoestima. A criança começa a compreender a ideia de gênero.

De 7 a 9 anos: A partir dos 7 anos: começa a desenvolver o julgamento global de autovalor. A influência dos pares (amigos, colegas da mesma idade) adquire grande importância nesta etapa da vida, enquanto a influência dos pais diminui.

10 anos: A partir dos 10 anos: ocorrem mudanças relacionadas à puberdade e há um estirão de crescimento (primeiro nas meninas, em torno dos 11 anos, depois nos meninos, em torno dos 13 anos).

9. OSTEOARTICULAR

A vista de perfil da coluna nos permite observar lordose cervical, cifose dorsal, lordose lombar e cifose sacral. A vista de frente nos permite observar a escoliose. Esta resulta de uma lordose de um segmento vertebral que faz com que os corpos vertebrais acima e abaixo do ápice da curva se rotacionem, desviando do eixo mediano e formando a gibosidade. Deve-se, também, entender a maturidade esquelética do indivíduo, pois a idade cronológica nem sempre é igual à idade óssea e o período cronológico de encerramento do crescimento é variável de pessoa para pessoa.

TESTE DE INCLINAÇÃO: Com paciente de costas para o médico, inclina o tronco para a frente, mantendo a pelve imóvel e os joelhos em extensão. Olhando por trás, deve-se observar qualquer alteração na coluna e, conjunto a isso, avaliar a flexibilidade. Com esse teste, pode-se ainda verificar o encurtamento da musculatura posterior da coxa, pedindo para que o paciente toque no chão com os dedos, o que não vai ser possível.

SINAL DE ORTOLANI: Deve ser realizado com a criança deitado em decúbito dorsal, o examinador deve fletir os joelhos e o quadril $\geq 90^{o}$ e realizar uma abdução bilateral em um movimento de abertura das pernas. Se houver uma sensação de ressalto na passagem da cabeça femoral pela borda do acetábulo o sinal é positivo.

SINAL DE BARLOW: Também sendo realizado em decúbito dorsal e as pernas devem ser mantidas em 45^{o}, o examinador deve segurar o fêmur com os polegares na virilha e os dedos médios na altura dos trocânteres, os dedos médios devem forçar para cima e deslocar as pernas para a linha média, realizando uma rotação interna e adução da coxa, correspondendo a um movimento contrário ao realizado na manobra de Ortolani.

Para um exame completo deve-se realizar a manobra de Galleazi para verificar um possível encurtamento por meio da diferença dos joelhos, podendo ser executado com os quadris e joelhos fletidos e os pés juntos sob a mesa ou com os quadris e joelhos a 90^{o}.

Figura 3.1. Manobra de Barlow

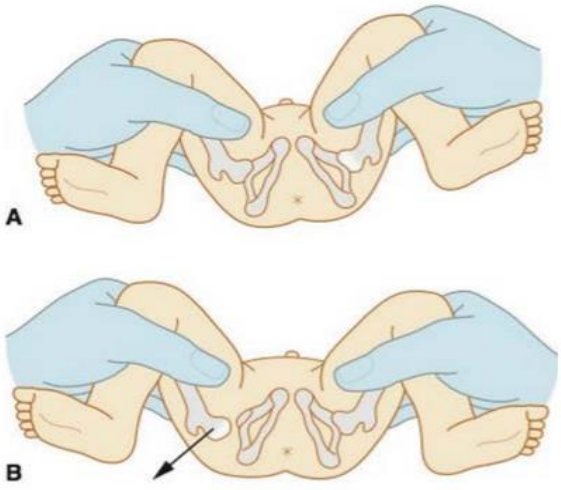
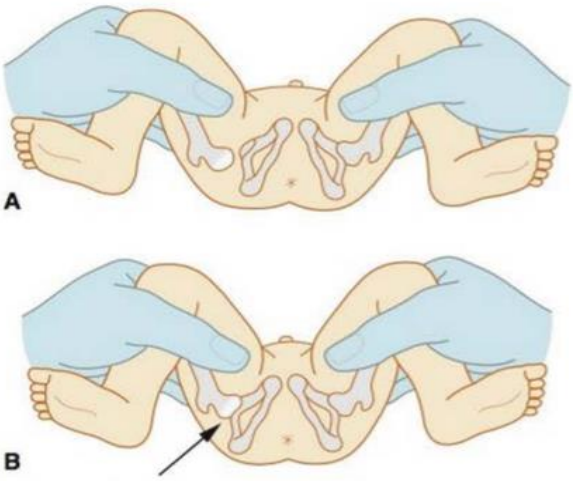


Figura 3.2. Manobra de Ortolani



Fonte: Semiologia Médica (2014).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. Brasília: Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica, n. 33, p.272, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_crescimento_desenvolvimento.pdf. Acesso em: 20 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Guia para Profissionais da Saúde - Cuidados Gerais, v. 1, v.1, p. 77-79, 2011.

CAMPOS JUNIOR, D. & ROCHA, M.M.B. Aparelho Gênito-Urinário. In: RODRIGUES, Yvon Toledo; RODRIGUES, Pedro Paulo Bastos. Semiologia Pediátrica. Guanabara Koogan, v.3, n.17, p. 184-206, 2009.

CARTOLLI, APCP & Carmona F (Eds.). Rotinas em Terapia Intensiva Pediátrica. Blucher, v.2, 2015.

FUNAYAMA, C. A. R. Exame neurológico em crianças. Medicina, v. 29, n. 1, p. 32-43, 1996.

MARTINS, M.A. *et al*. Semiologia da Criança e do Adolescente. Medbook, p.608, 2010.

MENESE, C.; CAMPOS, D.L.; TOLEDO, T.B. Estagiamento de Tanner: um estudo de confiabilidade entre o referido e o observado. Adolescente Saude, v.5, n.3, p.54-56, 2008.

PORTO, C.C. & PORTO, A.L. Semiologia Médica. Guanabara Koogan, v.7, 2014.

PUCCINI, R.F.; HILARIO, M.O. Respiratório: exame físico. Separata de: DA SILVA, G.P.; BARBISAN, B.N.; GOMES, C.E.T. Semiologia da Criança e do Adolescente. Guanabara Koogan, v.1, n. 2, p. 135-138, 2008.

SUCUPIRA, A.C.S.L.; ZUCCOLOTTO, S.M.C.; SAITO, M.I. Propedêutica - Sinais e Sintomas. Pediatria Básica: pediatria geral e neonatal. Sarvier, v.9, p. 148-157, 2010.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 49

TRANSTORNO DE DEFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

AUTORES

AMANDHA VICTÓRIA DE PINHO GONZAGA RODRIGUES[1]
ANA CECÍLIA DE MENÊZES NÓBREGA[1]
BYANKA PORTO FRAGA[2]
FERNANDA LUIZA BUARQUE DE GUSMÃO[1]
LETÍCIA MARIA CARDOSO LIMA RODRIGUES[1]
MARÍLIA ALVES MENEZES[1]
REBECCA SCHUSTER DOREA LEITE[1]
YSLLA SILVA ARGOLO[1]
FELLIPE MATOS MELO CAMPOS[3]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico de Medicina, Universidade Tiradentes, Campus Farolândia, Aracaju, SE.
[2]Departamento de Educação em Saúde de Lagarto (DESL), Lagarto, SE
[3]Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um Transtorno do Neurodesenvolvimento, marcado pela dificuldade de atenção, impulsividade e padrão hipercinético. Os sintomas são expressivos, persistentes e causam prejuízos significativos no desenvolvimento infantil, geralmente tem início já no período escolar, porém podem se manifestar mais tardiamente na sala de aula, na adolescência ou até mesmo na idade adulta. Além de ser um transtorno, também é comorbidade para outros quadros como: transtornos de ansiedade e de humor, comportamento disruptivo, abuso de substâncias, entre outros (JORGE, 2020).

O objetivo deste estudo foi abordar sobre os dados desse transtorno, bem como quadro clínico, diagnóstico e tratamento do TDAH, com o intuito de compreender melhor um dos transtornos que mais encaminha crianças ao sistema de saúde, dando ênfase aos critérios diagnósticos e aos tratamentos de melhor evidência científica atual.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados SciELO, BVS, *Google Scholar*, *ScenceDirect* e MEDLINE, em português, inglês e espanhol, no período entre 2006 e 2020, com exceção do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais do DSM- 5 (5ª edição), utilizado para análise dos critérios diagnósticos do TDAH, o livro Dalgalarrondo do ano 2018 citado durante a discussão das manifestações clínicas do transtorno e o livro "*Rutter's child and adolescent psychiatry*", de 2015. O objetivo deste estudo foi abordar sobre o quadro clínico, diagnóstico e tratamento do TDAH, com o intuito de compreender melhor um dos transtornos que mais encaminha crianças ao sistema de saúde. Os artigos, quando pesquisados, focaram nos tipos de TDAH, sua relevância quanto a população infantil, em seu tratamento atualizado, questionários validados e em seus achados internacionais. Ademais, foram utilizados como descritores as palavras-chave supracitadas, que ajudaram a reduzir as buscas, e a encontrar artigos atualizados. Após leitura detalhada, houve sugestões de correções e fontes, pelos revisores e orientadores, citadas ao longo deste capítulo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Epidemiologia

A prevalência mundial de TDAH, após metanálises consagradas na área, gira em torno de 5 a 7% na infância e adolescência, mantendo-se estável, independentemente das regiões estudadas; essa mesma prevalência cai para 2,5% na idade adulta. Já a proporção entre sexos varia entre 2:1 a 4:1 com predominância entre os meninos. Não há evidências que corroborem uma relação de causalidade entre TDAH e perfil socioeconômico ou etnia (SOUSA *et al*., 2020).

Estudos realizados na Turquia mostram que 70,2% das crianças diagnosticadas com TDAH do tipo combinado apresentam alguma comorbidade associada (INCI *et al*., 2019). As comorbidades também são responsáveis, como o próprio TDAH, por sérios impactos funcionais, em vários domínios, como nas relações acadêmicas, sociais, profissionais e familiares. Nos adultos, em cerca de 80% dos casos, o transtorno está relacionado a outros quadros psiquiátricos, como depressão, ansiedade e, ainda, transtornos de aprendizagem como dislexia ou disgrafia, que levam a prejuízos acadêmicos. Apesar dos diversos avanços, a situação clínica ainda é marcada pelo subdiagnóstico dessas comorbidades, sendo constantemente tema de diversos debates (WEIBEL *et al*., 2020).

3.2 Etiologia

A etiologia é multifatorial, que envolve fatores genéticos, biológicos e ambientais. Estima-se, através de estudos com gêmeos, que a herdabilidade do transtorno seja em torno de 70%, e que o risco é 5 a 10 vezes maior quando há parentes de primeiro grau acometidos (POSNER *et al*., 2020). Os principais fatores de risco, biológicos e ambientais, são: baixo peso ao nascer, tabagismo e etilismo na gestação, infecções intrauterinas, exposições neurotoxinas, deficiências nutricionais (ferro, zinco, outros) e excessos alimentares (açúcar, corantes artificiais), baixa renda familiar, histórico de abuso, negligência, lares conturbados e violentos (JORGE, 2020; SOUSA *et al*., 2020). Vale frisar, ainda, que apesar da influência genética ser de grande importância, normalmente os parentes de primeiro grau compartilham o mesmo ambiente e, devido a este fato, torna-se difícil discernir com certeza a sua causa.

3.3 Quadro Clínico

O TDAH tem como características clínicas primárias a tríade: desatenção, hiperatividade e impulsividade. Indivíduos acometidos pelo transtorno possuem alterações nos componentes da atenção: aumento da vigilância e redução da tenacidade, sendo o primeiro a capacidade de estar alerta para múltiplos estímulos simultaneamente, e o segundo a habilidade de manter-se focado em uma única atividade por um período de tempo, bem como mudar de um foco para outro, sem se distrair com estímulos adversos (DALGALARRONDO, 2018).

Em uma abordagem direcionada dos três pilares da tríade clínica, podemos destacar como principais manifestações da desatenção: a dificuldade de se concentrar em tarefas como leituras, reuniões, conversas e atividades que demandem esforço mental sustentado; tendência ao tédio e procrastinação de tarefas pouco estimulantes – ainda que exigentes – distratibilidade excessiva com estímulos externos (visuais, auditivos) ou internos (sensações físicas, emoções ou pensamentos aleatórios). Com o tempo, também pode-se perceber a dificuldade de planejamento, de organizar e executar tarefas (principalmente as mais prolongadas) e de administrar o tempo (SOUSA *et al.*, 2020).

No que diz respeito à hiperatividade, esta se caracteriza por uma necessidade excessiva de se mover, dificuldade em relaxar e manter-se quieto(a) em situações que exigem tal comportamento, e frequente movimentação de mãos e pés (SOUSA *et al.*, 2020). Por fim, constituem-se manifestações comuns da impulsividade: a reduzida tolerância à espera, observado frequentemente na tendência marcante a interromper o discurso alheio; tendência a decisões mal planejadas ou abruptas; relacionamentos problemáticos e comportamentos impulsivos de risco (direção perigosa, uso de drogas e problemas com autoridades) (WEIBEL *et al.*, 2020; DALGALARRONDO, 2018).

De acordo com o predomínio de um dos três comportamentos base, o TDAH pode ser classificado, segundo o 5º Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-V), em 3 subtipos: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo ou combinado (DSM-V).

Entretanto, os sinais são frequentemente ignorados ou confundidos com o comportamento normal de crianças, que naturalmente têm muita energia, e geralmente são percebidos pelos cuidadores como o “jeito de ser” do(a) paciente (SOUSA *et al.*,

2020). É importante, por isso, ressaltar a diferenciação do comportamento normal, e daquele característico do TDAH.

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico do TDAH é essencialmente clínico e, para ser realizado, podem-se utilizar critérios diagnósticos explicitados no DSM-5 (Figura 1), que relata os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade.

Figura 1. Critérios diagnósticos para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade-DSM-V

Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

Critérios Diagnósticos

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2):

1. **Desatenção:** Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:
   Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.
   a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligencia ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).
   b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).
   c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).
   d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).
   e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).
   f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).
   g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).
   h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).
   i. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (p. ex., realizar tarefas, obrigações; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar ligações, pagar contas, manter horários agendados).

2. **Hiperatividade e impulsividade:** Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:
   Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.
   a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
   b. Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).
   c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado. (**Nota:** Em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.)
   d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
   e. Com frequência "não para", agindo como se estivesse "com o motor ligado" (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).
   f. Frequentemente fala demais.
   g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).
   h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p. ex., aguardar em uma fila).
   i. Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.

C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno da personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).

Determinar o subtipo:

314.01 (F90.2) Apresentação combinada: Se tanto o Critério A1 (desatenção) quanto o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos nos últimos 6 meses.

314.00 (F90.0) Apresentação predominantemente desatenta: Se o Critério A1 (desatenção) é preenchido, mas o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos 6 meses.

314.01 (F90.1) Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva: Se o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) é preenchido, e o Critério A1 (desatenção) não é preenchido nos últimos 6 meses.

Especificar se:

Em remissão parcial: Quando todos os critérios foram preenchidos no passado, nem todos os critérios foram preenchidos nos últimos 6 meses, e os sintomas ainda resultam em prejuízo no funcionamento social, acadêmico ou profissional.

Especificar a gravidade atual:

Leve: Poucos sintomas, se algum, estão presentes além daqueles necessários para fazer o diagnóstico, e os sintomas resultam em não mais do que pequenos prejuízos no funcionamento social ou profissional.

Moderada: Sintomas ou prejuízo funcional entre "leve" e "grave" estão presentes.

Grave: Muitos sintomas além daqueles necessários para fazer o diagnóstico estão presentes, ou vários sintomas particularmente graves estão presentes, ou os sintomas podem resultar em prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional.

Fonte: DSM-V.

O diagnóstico será confirmado se o paciente satisfizer pelo menos 6 dos 9 critérios relativos a desatenção e/ou no mínimo 6 dos 9 critérios relativos a hiperatividade/impulsividade durante, pelo menos 6 meses, se o quadro não puder ser

explicado por outra patologia ou transtorno. É importante ressaltar que para correto diagnóstico, o paciente deve apresentar os sinais/sintomas em, no mínimo, dois ambientes diferentes (DSM-V).

A crescente necessidade de padronização de critérios diagnósticos, na prática clínica e na realização de pesquisas, fez dos instrumentos de avaliação ferramentas indispensáveis para ambos os campos. Segundo Matos *et al.*, 2006, existem alguns questionários dentre os quais destaca-se a *Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale* - SNAP (disponível em anexo), que apesar de utilizar critérios da DSM-IV, pode ser útil para rastreio, avaliação da gravidade, frequência dos sintomas e acompanhamento do tratamento, e pode ser respondido pelos pais e/ou professores.

A SNAP-IV (Figura 2) é composto pela descrição de 18 sintomas de TDAH, entre sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade, os quais devem ser pontuados pela pessoa que irá responder em quatro níveis de gravidade, sendo recomendado a realização em diferentes ambientes e por diferentes observadores pedagogos. Além disso, a SNAP-IV também conta com 8 perguntas adicionais, referentes a sintomas associados a quadros de oposição e desafio (como o TOD).

No entanto, de acordo com a Associação Brasileira de Déficit de Atenção (ABDA), esse questionário serve apenas como um ponto de partida para levantamento de alguns dos possíveis sintomas primários do TDAH, já que alguns podem estar relacionados a outras condições clínicas e psicológicas. Desta forma, a SNAP-IV não pode ser utilizada como meio de diagnóstico clínico.

Outra ferramenta que é amplamente utilizada, principalmente em meios de pesquisa, é o *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children – Present ans Lifetime Version* (K-SADS-PL) uma entrevista semi-estruturada que também avalia sintomas sugestivos de possíveis comorbidades, como transtorno bipolar, esquizofrenia, e transtornos disruptivos de comportamento (CAYE *et al*., 2017).

É importante frisar que exames complementares comumente relatados com o suposto processo diagnóstico de TDAH, como exames genéticos, eletroencefalograma, neuroimagem, e testagens neuropsicológicas por exemplo, não possuem respaldo de evidências científicas para uso clínico na investigação médica do TDAH, servindo geralmente para confirmação ou exclusão de etiologias não-psiquiátricas de sintomas de desatenção e/ou hiperatividade (SOUSA *et al*., 2020).

Figura 2. Questionário SNAP-IV.

SNAP-IV

Para cada item, escolha a coluna que melhor descreve o (a) aluno (a)

MARQUE UM X:	Nem um pouco	Só um pouco	Bastante	Demais
1. Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas.				
2.Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer.				
3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele.				
4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades.				
6. Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7. Perde coisas necessárias para atividades (p. ex: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros).				
8. Distrai-se com estímulos externos.				
9. É esquecido em atividades do dia-a-dia.				
10. Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira.				
11. Sai do lugar na sala de aula ou em outras situações em que se espera que fique sentado.				
12. Corre de um lado para outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado.				
13. Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma.				
14. Não pára ou freqüentemente está a "mil por hora".				
15. Fala em excesso.				
16. Responde as perguntas de forma precipitada antes delas terem sido terminadas.				
17. Tem dificuldade de esperar sua vez.				
18. Interrompe os outros ou se intromete (p.ex. mete-se nas conversas / jogos).				
19. Descontrola-se.				
20. Discute com adultos.				
21. Desafia ativamente ou recusa-se a atender pedidos ou regras de adultos.				
22. Faz coisas de propósito que incomodam outras pessoas.				
23. Culpa outros pelos seus erros ou mau comportamento.				
24. É irritável ou facilmente incomodado pelos outros.				
25. É zangado e ressentido.				
26. É vingativo.				

Fonte: Courel (2012).

3.5 Tratamento

O tratamento para o TDAH deve ser individualizado, baseado nos sintomas principais e comorbidades, levando em consideração as preferências da família e do

próprio paciente, bem como o perfil de efeitos colaterais e tolerabilidade aos mesmos. Pode variar, desde medidas psicoeducacionais, mudança ambiental, terapia comportamental e, inclusive, tratamento medicamentoso dependendo da gravidade dos sintomas e particularidade de cada caso. O ideal é que o tratamento seja multiprofissional, a fim de otimizar os resultados.

3.5.1 Tratamento Não Farmacológico

A medida psicoterápica com melhor evidência científica atualmente é a Terapia Comportamental, entretanto, apenas o(a) profissional pode avaliar a necessidade de cada indivíduo, tal como o melhor método de aplicação da técnica. Além disso, devem-se utilizar técnicas comportamentais com os pais e família (Treinamento Parental), principalmente para sintomas de impulsividade, e de oposição-desafio. A psicopedagogia pode abordar patologias associadas, como dislexia e disgrafia. Já os equipe escolar podem ensinar técnicas para canalizar sintomas de hiperatividade e impulsividade das crianças. Outrossim, é notória a importância do tratamento adequado das comorbidades, como, transtorno opositor-desafiador e transtornos de aprendizagem, para a melhoria subsequente na qualidade de vida dos pacientes (FARIAS & MOREIRA, 2019).

Vale pontuar que outros métodos têm sido utilizados, embora não haja evidência científica comprovada, como aromaterapia, musicoterapia, arteterapia, etc. Eles podem canalizar a hiperatividade e contribuir para o desenvolvimento de atividades específicas e interação social. O exercício físico deve, também, ser amplamente recomendada devido aos benefícios biopsicossociais associados (PAIANO *et al.*, 2019).

3.5.2 Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico do TDAH tem o maior tamanho de efeito pelos ensaios clínicos, e consta como primeira linha do tratamento em quadros moderados a graves (SOUSA *et al.*, 2020). A primeira linha de medicamentos são os estimulantes do sistema nervoso central. Entre eles a lis-dexanfetamina (uma anfetamina) em dose diária única; o metilfenidato de curta duração (2-3 vezes ao dia), ou compostos derivados do metilfenidato de longa duração.

A recomendação para uso da segunda linha, de acordo com a Associação Brasileira do Déficit de Atenção é, no caso de o primeiro estimulante não apresentar eficácia, a tentativa com um novo estimulante ou outra formulação do mesmo composto. Em caso de nova ausência de resposta ou baixa tolerabilidade ao fármaco, outras drogas podem ser utilizadas de segunda linha, como alfa-agonistas (clonidina e guanfacina), ou a modafinilia (Stavigile), que possui baixa evidência para TDAH e é geralmente utilizada no tratamento de narcolepsia.

Recomenda-se, ainda, atenção para históricos clínicos pregressos dos pacientes e familiares. Para crianças com histórico familiar de cardiopatia antes de 40 anos, por exemplo, é recomendado a realização do eletrocardiograma, antes do início do estimulante e como seguimento regular. Em caso de alteração no ECG, recomenda-se a interrupção do estimulante e encaminhamento à Cardiologia (SOUSA *et al*., 2020).

A Tabela 1 (baseada na IACAPAP) traz um possível raciocínio sobre o uso das ferramentas terapêuticas pela gravidade do TDAH.

Gravidade	4-6 anos	6-11 anos	11-18 anos
Leve/moderado	Psicoeducação; Treinamento parental; Terapia de comportamento administrada pelo professor; Terapia comportamental administrada pelo professor; Se não houver melhora, considerar medicação	*Psicoeducação e treinamento parental; *Consultar cuidadores em caso de não conseguir contato com os pais; *Ausência de resposta ao primeiro estimulante ou efeitos adversos: oferecer novo estimulante; *Ausência de resultados ou efeitos adversos: atomoxetina; *Ausência de resposta ou efeitos adversos: clonidine/guanfacine;	*Psicoeducação e Terapia Cognitivo Comportamental (TCC); *Se não houver acesso ao TCC, oferecer estimulantes SNC; * Ausência de resposta ao primeiro estimulante ou efeitos adversos: oferecer novo estimulante; * Ausência de resultados ou efeitos adversos: atomoxetina; * Ausência de resultados ou efeitos adversos: guanfacina, clonodine;
Grave	Psicoeducação; Treinamento parenteral; Terapia de comportamento administrada pelo professor Terapia comportamental administrada pelo professor Se não houver melhora, considerar medicação;	*Psicoeducação; *Estimulantes SNC e, se possível, treinamento parental; * Ausência de resposta ao primeiro estimulante ou efeitos adversos: oferecer novo estimulante; * Ausência de resultados ou efeitos adversos: atomoxetina ou guanfacina/ clonodine.	*Psicoeducação; *Estimulantes SNC e, se possível, TCC; * Ausência de resposta ao primeiro estimulante ou efeitos adversos: oferecer novo estimulante; * Ausência de resultados ou efeitos adversos: atomoxetina ou guanfacina/clonodine.

4. ESTATÍSTICAS DE OUTROS PAÍSES

Embora, note-se diferenças nas porcentagens de prevalência de cada região, estudos atualizados demonstram não haver discrepância relevante entre a incidência do transtorno ao analisar amostras pediátricas com características semelhantes de idade.

5. CONCLUSÃO

O TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento muito comum da pediatria, por isso o seu diagnóstico precoce é fundamental, idealmente no período escolar, quando problemas como desempenho acadêmico e dificuldade de socialização começam a surgir.

Ademais, é importante que durante a anamnese o médico perceba se a criança apresenta os sinais em mais de um ambiente específico, pois demonstra forte tendência de um comportamento intrínseco ao jovem, devendo ser tratado de acordo com a necessidade do paciente e sua família.

Entre as possibilidades de tratamento, o TDAH apresenta as melhores respostas com o uso da medicação psicoestimulante (metilfenidato e lisdexanfetamina). Entretanto, por não haver terapia curativa, o tratamento medicamentoso deve ser acompanhado de uma abordagem multiprofissional e longitudinal: adequações no ambiente escolar, terapias com os pais, terapia comportamental individual. Por isso, o médico deve ser capaz de regular as doses dos fármacos, conhecer as opções de segunda linha, bem como as ferramentas não farmacológicas para o adequado encaminhamento.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, P.F.S.M & VASCONCELOS, M.M. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Resid Pediatr, v.8, p.64-71, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 [Recurso eletrônico]. Porto Alegre, RS: Artmed, v.5, 2014.

BITTENCOURT, C.P.. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na infância e adolescência: abordagem clínica e terapêutica. Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso, 2020.

CAYE, A. *et al.* Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children – present and lifetime version (k-sads-pl), dsm-5 update: translation into Brazilian Portuguese. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 39, n. 4, p. 384–386, 2017.

CAYE, A. *et al*. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. Molecular Psychiatry, v. 24, n. 3, p. 390–408, 2018.

COUREL, S.F. Um estudo de associação entre sintomas de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e medidas neuropsicológicas em crianças em idade escolar. Monografia (Especialização em Neuropsicologia) - Programa de Pós-Graduação de Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p. 41. 2012.

DALGALARRONDO, P. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais –Porto Alegre: Artmed, v.3, 2018.

DAOU, M. & PERGHER, G.K. Contribuições da Atividade Física para o Tratamento Psicológico do TDAH em Crianças. Revista de Psicologia da IMED, v. 7, n. 1, p. 42–51, 2015.

HORA, A.L.T. *et al.* A prevalência do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): uma revisão de literatura. PSICOLOGIA, v. 29, n. 2, p. 47–62, 2015.

INCI, S.B. *et al.* "Psychiatric Comorbidity and Demographic Characteristics of 1,000 Children and Adolescents With ADHD in Turkey". Journal of Attention Disorders, v.23, n.11, p.1356–67, 2019.

JORGE, M.A.C. ADHD: disorder or symptom? Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental, v. 23, n. 1, p. 157–160, 2020.

LIZCANO, L.J.L. *et al.*Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños escolarizados de 6 a 17 años. Pediatría Atención Primaria, v. 21, n. 83, p. e101–e108, set. 2019.

LOIOLA, G.M. Interfaces entre avaliação neuropsicológica infantil e terapia cognitivo-comportamental: contribuição para a prática clínica com crianças com tdah. Pretextos-Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas, v. 5, n. 9, p. 378-399, 2020.

MARCON, G.T.G. *et al.*O questionário SNAP-IV como auxiliar psicopedagógico no diagnóstico PRELIMINAR do Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Construção psicopedagógica, v. 24, n. 25, p. 99–118, 2016.

MARTIN, A. *et al*. Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook. Wolters Kluwer, v.5,2018.

MATOS, P. *et al.*Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. Revista de Psiquiatria, v. 3, n. 28, p. 290-297, 2006.

MOHAMMADI, M.-R. *et al*. Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. Journal of Attention Disorders, p. 108705471988637, 2019.

PAIANO, R. *et al*. Exercício físico na escola e crianças com TDAH: Um estudo de revisão. Rev. Psicopedagogia, v.36, n.111, p.352-367, 2019.

POSNER, J. *et al*. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet, v. 395, n. 10222, p. 450–462, 08 2020.

RUTTER, M. *et al*. Rutter's child and adolescent psychiatry. Oxford: Wiley-Blackwell, v.5, 2015.

SILVA, T.C. Neuropsicologia e TDAH na infância. Instituto Brasiliense de Análise do Comportamento Formação em Neuropsicologia Clínica, Brasília – DF, outubro 2019. Disponível em: https://ibac.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Forma%C3%A7%C3%A3o-em-Neuropsicologia-Cl%C3%ADnica-Tanise-Caroline.pdf. Acesso em: 10 nov. 2020.

SILVA, I.P.D. & BATISTA, C.G. Crianças agitadas/desatentas: modelos de explicação. Pro-Posições, Campinas, v. 31, e20170184, 2020.

SOUSA, A.F. *et al*. Attention deficit hyperactivity disorder. In Rey JM & Martin A (eds), JM Rey's IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2020.

WEIBEL, S. *et al*. "Practical Considerations for the Evaluation and Management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults". L'Encéphale, v.46, n.1, p. 30–40, 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 50

IMPACTO DA TERAPIA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA NOS DESFECHOS CARDIOMETABÓLICOS NEONATAIS E A LONGO PRAZO

AUTORES

MALU GALLON[1]
ISABELLA MALTAURO JULIANO[1]
ISABELA AKEMI GUIRAO SUMIDA[1]
LAURA MARIA DALL'OGLIO[1]
MARINA DEINA[1]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de medicina das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade, definida como ausência de gestação após 12 meses de relações sexuais regulares sem uso de contracepção, afeta cerca de 8 a 15% dos casais durante sua vida fértil, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). Nos Estados Unidos, aproximadamente um a cada oito casais tem problemas na concepção ou na manutenção de uma gestação (SULLIVAN-PYKE *et al.*, 2017).

A reprodução assistida é um conjunto de técnicas usadas para o tratamento da infertilidade, tanto em mulheres quanto em homens (JIANG *et al.*, 2017). Entre os procedimentos utilizados, pode-se incluir fertilização *in vitro* (FIV), injeção intracitoplasmática de esperma (ICSI) e criopreservação (JIANG *et al.*, 2017).

A Fertilização *In Vitro* (FIV), técnica utilizada no nascimento de 1 a cada 40 crianças no Japão (KOHDA, 2013), envolve a estimulação ovariana com hormônios gonadotróficos exógenos, seguida de procedimento sob sedação com retirada dos ovócitos com subsequentes fertilização pelo esperma em laboratório e cultura do embrião para posterior transferência para o útero, na expectativa da nidação e consequente sucesso da técnica (Figura 1) (SULLIVAN-PYKE *et al*., 2017).

A injeção intracitoplasmática de esperma (ICSI) pode ser definida como um aperfeiçoamento da fertilização *in vitro* clássica. Nela, após o mesmo estímulo hormonal exógeno para produção de gametas, há injeção direta de um único espermatozoide no citoplasma do ovócito. Após algumas horas, é feita a checagem de um possível desenvolvimento embrionário; caso bem sucedido, o embrião é então transferido para o útero materno (Figura 1). Essa técnica é a de escolha para casais cuja infertilidade é de origem masculina (OSMAN *et al.*, 2018).

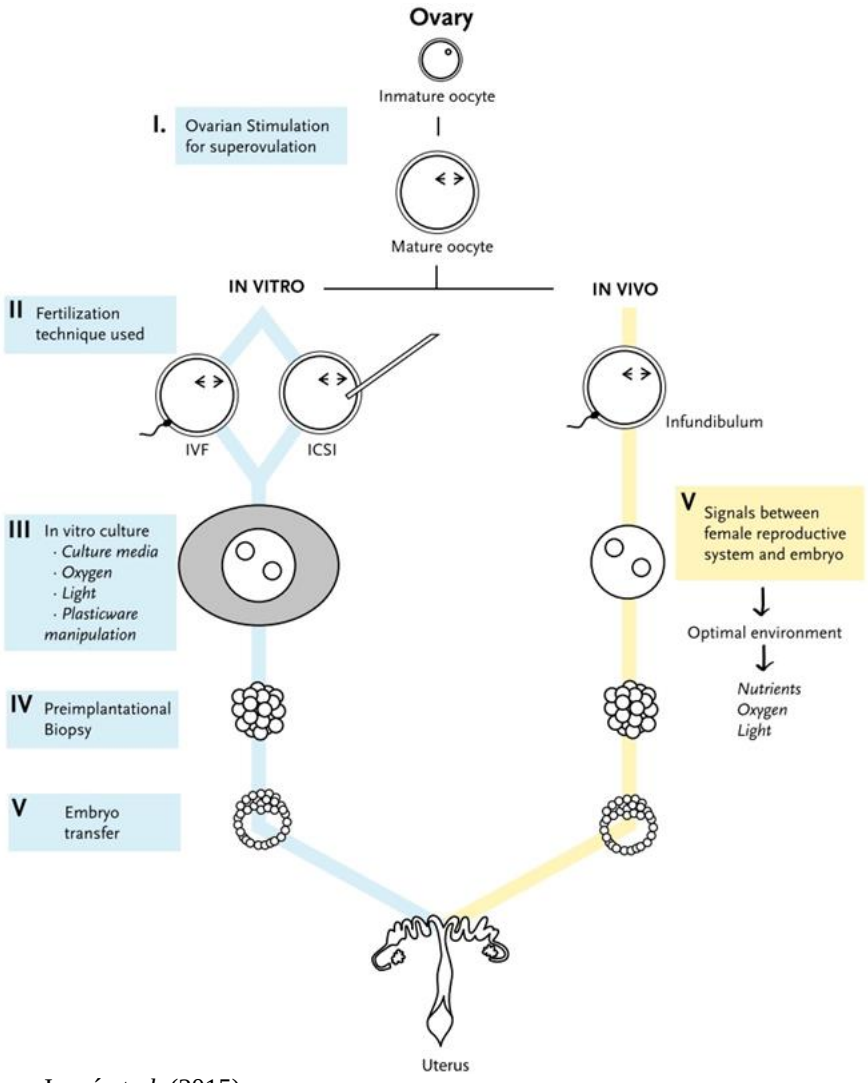
A criopreservação é um procedimento em que os embriões são congelados e transferidos para o ambiente uterino em outro ciclo menstrual ou em outro momento da vida da paciente (VAN HEERTUM & WEINERMAN, 2018).

Na Terapia de Reprodução Assistida (TRA), os gametas e zigotos são expostos a uma série de condições não fisiológicas e ambientes que visam mimetizar um processo natural (JIANG *et al.*, 2017), propiciando alterações epigenéticas (mudanças hereditárias na expressão dos genes sem alteração da sequência do DNA por meio de metilação, desmetilação, modificação de histonas, remodelação de nucleossomo e reorganização das cromatinas) – durante as fases de gametogênese e desenvolvimento

pré-implantação, ocorrem duas ondas metilação e desmetilação, com aperfeiçoamento do genoma (JIANG *et al.*, 2017; ZACCHINI *et al.*, 2019); logo, simulações de ambiente ovariano e manipulação *in vitro* na fertilização assistida podem prejudicar o estabelecimento das alterações necessárias para silenciamento ou expressão de genes (JIANG *et al.*, 2017).

A exposição a essas técnicas, portanto, é associada a desfechos obstétricos e perinatais desfavoráveis como distúrbios hipertensivos da gestação, trabalho de parto e parto pré-termo, baixo peso ao nascer, além de anomalias congênitas, distúrbios do neurodesenvolvimento e distúrbios cardiometabólicos (MANIGI *et al.*, 2016). Diante disso, objetivou-se identificar os desfechos cardiometabólicos neonatais e a longo prazo da Terapia de Reprodução Assistida (TRA).

Figura 1. Representação esquemática de fertilização *in vivo* e *in vitro.*



Fonte: Ventura-Juncá *et al.* (2015).

2. MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o intuito de sintetizar os conhecimentos disponíveis na comunidade científica. Seis fases distintas foram aplicadas para elaboração do método: 1) escolha do tema e formulação da questão norteadora; 2) definição de critérios de inclusão e exclusão; 3) apresentação dos estudos selecionados por meio da elaboração de tabelas; 4) avaliação criteriosa dos estudos incluídos nesta revisão; 5) interpretação dos dados obtidos; 6) síntese do resultado encontrado.

Para seleção dos artigos, foram consultados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings* (MeSH), obtendo-se os descritores: Técnicas de Reprodução Assistida (*Reproductive Techniques, Assisted*), Fertilização *In Vitro* (*Fertilization In Vitro*), Epigênese Genética (*Epigenesis Genetic*), Resultado da Gravidez (*Pregnancy Outcome*).

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados a partir de janeiro de 2013, disponíveis na íntegra, nos idiomas português e inglês, que fossem condizentes com a pergunta de pesquisa.

Utilizando-se da estratégia de busca por meio da base de dados *PubMed*, foram encontrados inicialmente 37 artigos. Fora do período estipulado eram 16 artigos, restando 21. Destes, apenas 1 artigo não estava disponível e foi excluído da pesquisa. Dos 20 artigos restantes, após a leitura dos títulos e resumos e discussão entre os autores, 11 foram excluídos por não se enquadrarem na pergunta de pesquisa. Ao fim da busca, foram selecionados 9 artigos que compuseram a amostra deste trabalho (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos selecionados listados conforme autores, título, ano de publicação e periódico.

Nº	Autores	Titulo	Ano de Publicação	Periódico
1	JIANG; *et al.*	Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction	2017	Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology
2	KOHDA.	Effects of embryonic manipulation and epigenetics	2013	Journal of Human Genetics

3	LITZKY; MARSIT.	Epigenetically regulated imprinted gene expression associated with IVF and infertility: possible influence of prenatal stress and depression	2019	Journal of Assisted Reproduction and Genetics
4	MAINGI; *et al.*	A molecular perspective on procedures and outcomes with assisted reproductive technologies	2016	Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine
5	OSMAN; FRANASIAK; SCOTT.	Oocyte and embryo manipulation and epigenetics	2018	Seminars in Reproductive Medicine
6	SULLIVAN-PYKE; *et al.*	In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes	2017	Seminars in Perinatology
7	VAN HEERTUM; WEINERMAN;	Neonatal outcomes following fresh as compared to frozen/thawed embryo transfer in in vitro fertilization	2018	Birth Defects Research
8	VENTURA-JUNCÁ; *et al.*	In vitro fertilization (IVF) in mammals: epigenetic and developmental alterations. Scientific and bioethical implications for IVF in humans	2015	Biological Research
9	ZACCHINI; *et al.*	Assessing the epigenetic risks of assisted reproductive technologies: a way forward	2019	International Journal of Developmental Biology

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a execução da TRA, a primeira etapa é a estimulação da ovulação por meio de medicamentos hormonais gonadotróficos, que levam a produção de estrógeno e progesterona, criando um ambiente favorável à concepção (VAN HEERTUM & WEINERMAN, 2018). Foi visto, porém, que o uso de gonadotrofinas exógenas estimula o crescimento de múltiplos ovócitos, incluindo os que seriam destruídos por não terem completado o imprinting genético, determinando, portanto, alterações epigenéticas pela interferência na metilação dos mesmos (OSMAN *et al.*, 2018). A partir da criação desse ambiente não-fisiológico, as modificações em apenas uma célula podem se perpetuar para desfechos a longo prazo.

É conhecido que a interrupção/perturbação do *imprinting* genômico pode causar síndromes genéticas, que também cursam com manifestações cardiometabólicas, como síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Prader-Willi e síndrome de Angelman

(JIANG *et al.*, 2017; MANIGI *et al.*, 2016). Ainda, a TRA apresenta incidência de 24-30% abortos espontâneos e, em quase metade dos casos, podem ser encontradas alterações cromossomais como aneuploidias (JIANG *et al.*, 2017).

Além disso, a exposição a níveis hormonais não fisiológicos e a outros fatores como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) afeta o endométrio e o embrião e tem impacto negativo no desenvolvimento das membranas extra-embrionárias, resultando na alteração do crescimento do feto em desenvolvimento e em baixo peso ao nascer (SULLIVAN-PYKE *et al.*, 2017; VAN HEERTUM & WEINERMAN, 2018). Essa condição determina um "*catch-up growth*", que leva ao aumento da velocidade do ganho de peso na infância e, consequentemente, da gordura central com possível desenvolvimento de obesidade infantil, além de elevações da pressão arterial (PA) – em um grande estudo, crianças concebidas por FIV eram duas vezes mais propensas a ter PA sistólica e diastólica aumentadas em relação ao grupo controle (SULLIVAN-PYKE *et al.*, 2017), predisposição a síndrome metabólica e a outras comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, obesidade na vida adulta e doenças cardiovasculares (Figura 2), como fibrilação atrial e morte cardíaca súbita (SULLIVAN-PYKE *et al.*, 2017; MANIGI *et al.*, 2016). Porém, relatos mostraram que, independente do peso ao nascer, houve relação dessas alterações metabólicas com a FIV (SULLIVAN-PYKE *et al.*, 2017).

Contribuem também para esses desfechos cardiometabólicos, as condições de cultura do embrião e a manipulação dos gametas (Figura 2), que levam a hipometilação do gene H19, resultando em hiperexpressão e desregulação do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-2), que também restringe o crescimento fetal e está ligado a resistência à insulina (SULLIVAN-PYKE *et al.*, 2017; OSMAN *et al.*, 2018) – em um estudo, adolescentes que nasceram de FIV apresentaram aumento da glicose em jejum quando comparados com jovens controle, independente dos fatores de risco apresentados pelos pais (JIANG *et al.*, 2017). A manipulação mecânica de gametas e embriões, associada à exposição à luz e as variações de temperatura e de concentração de oxigênio durante período crítico do desenvolvimento pré-implantação pode ter efeitos a longo prazo (MANIGI *et al.*, 2016). Reforçando a hipótese de que não somente a hiperestimulação exógena gonadotrófica, mas também a manipulação dos gametas durante a TRA interfere na epigenética, um estudo recente constatou que adolescentes concebidos por FIV ou ICSI apresentaram maior índice de disfunções vasculares

pulmonares e sistêmicas quando comparados a jovens gerados a partir de gestação após estimulação hormonal exógena isolada (SULLIVAN-PYKE *et al.*, 2017).

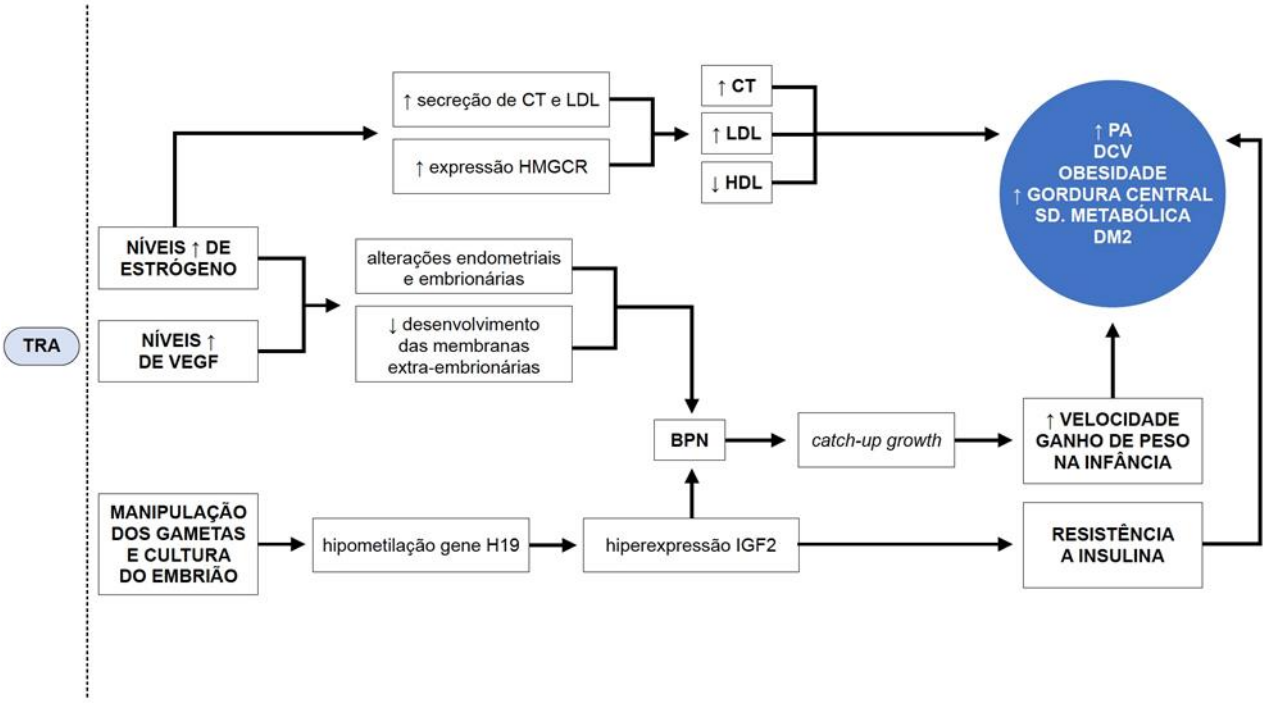
Ainda, os altos níveis de estradiol determinam perfil lipídico alterado (aumento do colesterol total e do LDL e diminuição de HDL) nas crianças concebidas por FIV (Figura 2) – o estradiol estimula a secreção de colesterol total e LDL e também aumenta a expressão da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMGCR), necessária para síntese de colesterol (SULLIVAN-PYKE *et al.*, 2017).

A TRA pode alterar também a função tireoidiana: foi constatado aumento dos níveis do hormônio tireoestimulante (TSH) em crianças concebidas por FIV em comparação ao grupo controle, composto de crianças de 4-14 anos (JIANG *et al.*, 2017).

Quanto aos embriões submetidos à criopreservação com implantação uterina em outro ciclo menstrual (*frozen-thawed embryo transfer*), constataram-se diferenças nos desfechos perinatais em comparação aos que não passaram pela congelação e foram transferidos para o útero logo após a estimulação ovariana (*fresh embryo transfer*): os primeiros apresentaram maior risco de serem Grandes para a Idade Gestacional (GIG), além de maior incidência de recém-nascidos pós-termo, macrossomia e mortalidade perinatal, o que é relacionado na literatura a uma resposta compensatória dos efeitos de superovulação no ovócito; os segundos apresentaram maiores níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e perfil lipídico mais favorável quando comparados àqueles concebidos espontaneamente (VAN HEERTUM & WEINERMAN, 2018).

Na ICSI, utilizam-se gametas advindos de infertilidade paterna já diagnosticada, em condições como idade avançada e na vigência de esperma de baixa qualidade – que estão associados à diminuição da regulação de genes na epigenética e hipermetilação do DNA, com consequente aumento do índice de baixo peso ao nascer e aneuploidias cromossomais ligadas ao sexo (OSMAN *et al.*, 2018). Em contraponto, a seleção de espermatozóides morfologicamente normais para a realização da técnica indicaria uma redução nos riscos de anormalidades genéticas (OSMAN *et al.*, 2018). Palermo *et al.* demonstrou através de um estudo com 14.211 crianças, concebidas por ICSI, que não há diferença significativa no índice de malformações quando comparada com a FIV (OSMAN *et al.*, 2018).

Figura 2. Representação esquemática de efeitos cardiometabólicos da terapia de reprodução assistida (TRA).



Legenda: BPN: baixo peso ao nascer; CT: colesterol total; DCV: doença cardiovascular; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; HDL: *high density lipoproteins*; HMGCR: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase; IGF2: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2; LDL: *low density lipoproteins*; PA: pressão arterial; TRA: terapia de reprodução assistida; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Foi apontado, ainda, que a maioria dos estudos que descrevem os desfechos perinatais da FIV comparam os achados com grupos controle de mães que não experienciaram a infertilidade. Considerando a maior incidência de depressão e ansiedade pré-natal em mulheres inférteis e que isso foi determinante quando constatadas alterações na função placentária de acordo com fatores psicossociais maternos, o ideal seria comparar os desfechos da FIV com grupos controle compostos por casais inférteis que não necessitaram de TRA para a concepção, segundo Litzky & Marsit (2019) – estudos já realizados considerando esse recorte encontraram que ambos os grupos apresentam risco aumentado de parto pré-termo e de baixo peso ao nascer, mas as taxas ainda foram 20% maiores nas gestações por FIV que naquelas inférteis com posterior gestação espontânea (LITZKY & MARSIT, 2019). O estresse pré-natal está associado a diminuição da capacidade placentária de converter o cortisol materno em corticosterona inativa, por meio da *11ß-hydroxysteroid-dehydorgenase-2* (11ß-

HSD2), expondo o feto a altos níveis de cortisol, o que resulta nos desfechos já citados como baixo peso ao nascer, além da resposta inapropriada ao estresse e ansiedade durante a infância e adolescência (LITZKY & MARSIT, 2019). Esses estressores pré-natais muitas vezes se relacionam com fatores subjacentes, destacando-se a alta relação da ansiedade e da depressão com o tabagismo, que também está associado ao baixo peso ao nascer e a outras alterações epigenéticas (LITZKY & MARSIT, 2019). Ainda há limitações nos estudos quanto à diferenciação dos desfechos proporcionados pelos próprios fatores psicossociais relacionados à infertilidade e dos efeitos da TRA em si (LITZKY & MARSIT, 2019).

4. CONCLUSÃO

O código genético é relativamente estável; já a epigenética pode sofrer influência externa, evidenciando a plasticidade epigenômica com a formação de diferentes fenótipos a partir de um único genoma. A terapia de reprodução assistida (TRA) pode afetar o estabelecimento adequado ou manutenção das marcas epigenéticas necessárias para um organismo saudável (MANIGI *et al.*, 2016).

Apesar de a TRA ser uma solução contemporânea do problema da infertilidade, sendo cada vez mais utilizada nos últimos anos, os estudos já realizados evidenciam maior prevalência de repercussões cardiometabólicas nos indivíduos concebidos por técnicas avançadas de fertilização em comparação àqueles nascidos de gestações espontâneas. Há limitações de estudos a longo prazo quanto aos desfechos da TRA, já que a maioria das crianças concebidas por FIV/ICSI está em sua terceira década de vida (SULLIVAN-PYKE *et al*., 2017).

Destaca-se a necessidade de novas pesquisas com o intuito de elucidar a epidemiologia e sua real prevalência, além dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia dessas condições. O estudo sobre os efeitos da TRA em humanos está restrito a alguns tecidos, como placenta, sangue do cordão umbilical ou sangue periférico (ZACCHINI *et al.*, 2019). O uso da placenta humana para estudo das mudanças epigenéticas é promissor e é menos limitado em comparação com pesquisas sobre gametas e embriões, além de não envolver questões éticas visto que o órgão normalmente é descartado após o parto (ZACCHINI *et al.*, 2019).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

JIANG, Z. *et al*. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, v. 44, p. 90-104, 2017.

KOHDA, T. Effects of embryonic manipulation and epigenetics. Journal of Human Genetics, v. 58, n.7, p. 416-420, 2013.

LITZKY, J.F. & MARSIT, C.J. Epigenetically regulated imprinted gene expression associated with IVF and infertility: possible influence of prenatal stress and depression. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, p. 1-15, 2019.

MAINIGI, M.A. *et al*. A molecular perspective on procedures and outcomes with assisted reproductive technologies. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 6, n.4, p. a023416, 2016.

OSMAN, E.F. *et al*. Oocyte and embryo manipulation and epigenetics. in: seminars in reproductive medicine. Thieme Medical Publishers, v.36, p. e1-e9, 2018.

SULLIVAN-PYKE, C.S. *et al*. In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal out comes. Seminars in Perinatology, v. 41. No. 6, p.345-353, 2017.

VAN HEERTUM, K. & WEINERMAN, R. Neonatal outcomes following fresh as compared to frozen/thawed embryo transfer in in vitro fertilization. Birth Defects Research, v. 110, n.8, p. 625-629, 2018.

VENTURA-JUNCÁ, P. *et al*. In vitro fertilization (IVF) in mammals: epigenetic and developmental alterations. scientific and bioethical implications for IVF in humans. Biological Research, v. 48, n.1, p. 1-13, 2015.

ZACCHINI, F. *et al*. Assessing the epigenetic risks of assisted reproductive technologies: a way forward. International Journal of Developmental Biology, v. 63, n.3-5-6, p. 217-222, 2019.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 51

OBESIDADE INFANTIL: TRATAMENTO E SEGUIMENTO

AUTORES

MALU GALLON[1]
ISABELLA MALTAURO JULIANO[1]
LAURA MARIA DALL'OGLIO[1]
ISABELA AKEMI GUIRAO SUMIDA[1]
MARINA DEINA[1]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade infantil, que afeta crianças com Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual ao percentil 95 (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2000) entre dois anos até o início da puberdade (KLIEGMAN *et al.*, 2014), dispara como problema de saúde pública mundial com o aumento de sua prevalência em dez vezes nas últimas quatro décadas (LARQUÉ *et al.*, 2019), afetando 107,7 milhões de crianças e adolescentes no mundo inteiro (KELLY *et al.*, 2020). Sua alta prevalência se relaciona, em grande parte, à adaptação do ser humano a vida moderna (ZAMBON *et al.*, 2008), que trouxe impacto no padrão de alimentação, acarretando condições e hábitos de vida não-saudáveis.

De etiologia complexa e multifatorial, depende da interação de fatores genéticos, perinatais, ambientais, dietéticos e psicossociais (CAMANHO *et al.*, 2019). Entre os fatores de risco para sobrepeso (IMC acima do percentil 85) e obesidade, destaca-se a privação do sono, consequência da era digital e do aumento do tempo de exposição às telas, favorecendo o sedentarismo, a ingestão de alimentos com alto teor glicêmico e o padrão alimentar compulsório (CAMANHO *et al.*, 2019; WHO, 2000). Além dos hábitos de vida, fatores perinatais como Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), excesso de ganho de peso durante a gestação, prematuridade, baixo peso ao nascer e alimentação com fórmula infantil estão associados ao desenvolvimento dessa condição (LARQUÉ *et al.*, 2019). Foram vistas ainda disparidades raciais e étnicas que configuram como fatores de risco nos estudos já descritos, incluindo o padrão cultural de alimentação e a própria percepção familiar de saúde de acordo com o tamanho corporal da criança – em um estudo, grande parte das mães latinas consideravam a magreza dos filhos como sinal de falha na criação (MCBRIDE, 2018).

Suas consequências a curto e a longo prazo incluem inúmeras comorbidades como puberdade precoce, síndrome metabólica, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, síndrome dos ovários policísticos e apneia do sono (CAMANHO *et al.*, 2019), além de repercussões psicossociais e aumento da taxa de obesidade na vida adulta (KELSEY *et al.*, 2014) – mais de 70% das pessoas que têm obesidade antes da puberdade, também apresentarão essa condição quando adultos (KELLY *et al.*, 2020).

Visto seu impacto no sistema de saúde e os amplos modelos de acompanhamento já descritos, este artigo tem objetivo de sintetizar e discutir o

tratamento e o seguimento de pacientes portadores de obesidade infantil com base no cenário mundial atual.

2. MÉTODO

Trata-se de estudo construído por meio de uma revisão integrativa da literatura, a fim de obter uma síntese sobre o tratamento e o seguimento da obesidade infantil, respondendo a seguinte pergunta de pesquisa: "qual o seguimento da abordagem clínica na obesidade infantil?". Seis fases distintas foram aplicadas para elaboração do método: 1) escolha do tema e formulação da questão norteadora; 2) definição de critérios de inclusão e exclusão; 3) apresentação dos estudos selecionados por meio da elaboração de tabelas; 4) avaliação criteriosa dos estudos incluídos nesta revisão; 5) interpretação dos dados obtidos; 6) síntese do resultado encontrado.

Os artigos incluídos foram obtidos através das plataformas *PubMed*, *Cochrane* e *Google scholar*, utilizando os descritores Obesidade Pediátrica (*Pediatric Obesity*), Conduta do Tratamento Medicamentoso (*Medication therapy management*), Comorbidade (*Comorbidity*), Liraglutida (*Liraglutide*), após consulta dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH).

Os critérios de inclusão para esta revisão foram: estudos completamente disponíveis eletronicamente, em português e inglês, publicados sobre o tema a partir de 2008, ou seja, nos últimos 12 anos, realizados com humanos, que condizem com a pergunta de pesquisa.

Na busca, foram encontrados inicialmente 173 artigos. Fora do período estipulado eram 3 artigos, restando 170. Destes, 26 artigos não estavam disponíveis e foram excluídos da pesquisa. Dos 144 artigos restantes, após a leitura dos títulos, 91 foram excluídos por não se enquadrarem na pergunta de pesquisa. Ao fim da busca, foram selecionados 11 artigos que compuseram a amostra deste trabalho (Tabela 1) – com exclusão dos outros 42 estudos após leitura de seu resumo. Durante o trabalho, foi recorrida a literatura complementar para auxiliar na elaboração do corpo do texto e definição de conceitos.

Tabela 1. Artigos selecionados listados conforme autores, título, ano de publicação e periódico.

Nº	AUTORES	TÍTULO	ANO DE PUBLICAÇÃO	PERIÓDICO
1	ANDERSON.	A review of the prevention and medical management of childhood obesity	2017	Child and Adolescent Psychiatric Clinics
2	CAMACHO; *et al.*	Childhood obesity: aetiology, comorbidities and treatment	2019	Diabetes/Metabolism Research and Reviews
3	KELLY; *et al.*.	A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity	2020	New England Journal of Medicine
4	KELSEY; *et al.*	Age-related consequences of childhood obesity	2014	Gerontology
5	KUMAR; KELLY;	Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology and comorbidities to clinial assessment and treatment	2017	Mayo Clinic Proceedings
6	LARQUÉ; *et al.*	From conception to infancy – early risk factors for childhood obesity	2019	Nature Reviews Endocrinology
7	MCBRIDE	Childhood obesity: influential factors and interventions	2018	Journal of Pediatric Nursing
8	RAJJO; *et al.*	Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review	2017	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
9	REIS; VASCONCELO; BARROS.	Políticas públicas de nutrição para o controle da obesidade infantil	2011	Revista Paulista de Pediatria
10	STYNE; *et al.*	Pediatric obesity – assessment, treatment and prevention: an endocrine society clinical practice guideline	2017	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
11	ZAMBON; *et al.*	Crianças e adolescentes obesos: dois anos de acompanhamento interdisciplinar	2008	Revista Paulista de Pediatria

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A base do tratamento da obesidade infantil, independente da abordagem escolhida, inclui a individualização da criança quanto à idade, grau de obesidade, presença de comorbidades e fatores sociais, psicológicos e comportamentais associados, no intuito de garantir crescimento e desenvolvimento satisfatório.

A manutenção do peso é permitida para os pacientes com obesidade média, visto que o IMC tende a diminuir de acordo com o crescimento estatural nesses casos (KUMAR & KELLY, 2017). Em contraste, nos pacientes com obesidade infantil severa (IMC ≥ 120% do percentil 90 ou IMC ≥ 35 kg/m²) e comorbidades, a perda de 450 g/mês é encorajada e segura, de acordo com especialistas da área (KUMAR & KELLY, 2017).

3.1 Terapia não-farmacológica

O tratamento multidisciplinar dessa condição segue uma hierarquia: a primeira etapa é composta das medidas não farmacológicas, que devem ser sensíveis quanto à cultura do indivíduo e envolver o grupo familiar nas modificações comportamentais, nos exercícios físicos e na dieta – esses, porém, apropriados para a idade, já que, em excesso, podem prejudicar o crescimento e o desenvolvimento desses pacientes.

As recomendações de mudanças no estilo de vida incluem: (1) o aumento do consumo de água, frutas inteiras e vegetais, com (2) diminuição do consumo de alimentos processados com altas taxas de sódio, gorduras e açúcares, (3) realizando as refeições de forma regular com controle das porções, além de (4) no mínimo, vinte minutos à uma hora de atividade física diária moderada a vigorosa, cinco dias por semana, (5) padrão regular de sono e (6) tempo menor que duas horas em frente às telas (STYNE *et al.*, 2017; MCBRIDE, 2018). Além do tratamento dietoterápico das comorbidades associadas como doença gordurosa não alcoólica do fígado, dislipidemia e hipertensão arterial.

A história familiar é reconhecida como fator de risco para obesidade, visto que o ambiente em que o indivíduo está inserido influência diretamente nos seus hábitos diários. Portanto, a terapia não-farmacológica inclui também a abordagem familiar, objetivando a mudança do padrão comportamental e alimentar de toda a esfera em que a criança esta inserida, tornando o processo de reeducação um hábito. Além disso, há fatores psicossociais envolvidos nessa relação, já que muitos pacientes relatam sofrer bullying dentro do próprio ambiente familiar (STYNE *et al.*, 2017; MCBRIDE, 2018).

De ênfase social, o cenário mundial atual é crítico em relação ao peso corporal ao mesmo tempo em que expõe constantemente o indivíduo a situações de alta ingestão calórica, associando o prazer à comida. Muitas vezes, o único aliado do paciente é o próprio profissional da saúde, que deve focar no reforço positivo durante a abordagem.

Porém, ainda há falhas na comunicação médico-paciente: ao recorrer a termos como "obeso (a)" e/ou "gordo (a)", por exemplo, que remetem a culpabilidade do paciente, há estreitamento dessa relação e reforço do sentimento de opressão (MCBRIDE, 2018).

3.2 Terapia farmacológica

O passo seguinte inclui a terapia farmacológica, mesmo que individualizada e divergente na literatura: segundo *guideline* da Sociedade de Endocrinologia (2017), ela é indicada quando há falha das medidas não-farmacológicas na perda de peso ou na melhora das comorbidades, dentro de um programa intensivo e formal e; contraindicada em crianças e adolescentes < 16 anos com sobrepeso, exceto no contexto de estudos clínicos (STYNE *et al.*, 2017). Já a Sociedade Brasileira de Pediatria (2019) em concordância com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), apesar de autorizar intervenção terapêutica medicamentosa na presença de comorbidades associadas a obesidade grave, salienta que no Brasil não há fármacos anti-obesidade aprovados para uso pediátrico, assim como na União Europeia, de acordo com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (KELLY *et al.*, 2020). A terapia medicamentosa deve ser descontinuada caso haja redução de menos de 4% do IMC após 12 semanas com dose plena da medicação (STYNE *et al.*, 2017; CAMANHO *et al.*, 2019).

Inúmeros estudos com os medicamentos já utilizados no tratamento da obesidade em adultos foram realizados. Com a Metformina, porém, não foram obtidos os efeitos terapêuticos desejados – ela demonstrou, ao todo, perda de no máximo 4 kg, além de levar a efeitos adversos como deficiência de vitamina B12, efeitos gastrointestinais e acidose láctica (ANDERSON, 2018; CAMANHO *et al.*, 2019). Já a Sibutramina, aprovada para uso em pacientes de 12 a 16 anos pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) até 2010 demonstrou riscos cardiovasculares, incluindo o aumento na pressão arterial sistólica e diastólica, que superaram os benefícios do uso da droga (ANDERSON, 2018; RAIJO *et al.*, 2017). Consequentemente, sendo retirada do mercado, resultando na escassez de terapias medicamentosas autorizadas pelos órgãos reguladores nacionais e internacionais.

Atualmente, o Orlistate é um dos medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade infantil pelo FDA, conferindo perda significativa de 0,7-1,7 kg/m² na dose de 120 mg, três vezes ao dia antes das refeições (STYNE *et al.*, 2017; KUMAR & KELLY, 2017; ANDERSON, 2018; LOPEZ & CAMPOS JUNIOR, 2017). Ele atua inibindo a ação da lipase pancreática, diminuindo em 30% a absorção de gordura ingerida (STYNE *et al.*, 2017; KUMAR & KELLY, 2017; ANDERSON, 2018; LOPEZ & CAMPOS JUNIOR, 2017). Paralelo a esse mecanismo de ação, ocorrem efeitos adversos gastrointestinais como diarreia, dor abdominal, flatulência e esteatorreia, além do bloqueio da absorção de vitaminas lipossolúveis, culminando na necessidade da administração de multivitamínicos (KUMAR & KELLY, 2017; CAMANHO *et al.*, 2019). A outra opção terapêutica aprovada pelo FDA inclui a Fentermina, porém essa droga só pode ser utilizada em adolescentes > 16 anos (KELLY *et al.*, 2020).

Diversos estudos com outros medicamentos estão em andamento, destacando-se a Liraglutida, análogo do *Glucagon-like Peptide 1* (GLP-1) – medicamento já aprovado pelo FDA, pela EMA e pela ANVISA para a terapia de perda de peso em adultos. Um estudo da *New England Journal of Medicine* (2020) avaliou a eficácia e segurança do tratamento com Liraglutida na dose máxima de 3 mg/dia, via subcutânea, em 125 indivíduos de 12 a 18 anos – acompanhados por 82 semanas –, demonstrando que, associada a modificação nos hábitos de vida, houve redução significativa do IMC em comparação ao grupo placebo (composto por 126 pessoas). Foram reportados, porém, efeitos adversos como náusea, vômitos e diarreia, sugerindo que o tratamento com esse fármaco pode não ser tolerado por todos os pacientes.

3.3 Terapia intervencionista

Nos casos de refratariedade ao tratamento conservador, assim como na presença de múltiplas comorbidades, a cirurgia bariátrica é uma opção e pode ser considerada de acordo indicações: (1) IMC ≥ 35 kg/m² associado a comorbidades ou (2) IMC ≥ 40 kg/m²; e se obedecidos os critérios de inclusão: (1) maturidade física (95% da estatura baseada na idade óssea ou estágio 4 de Tanner); (2) histórico prévio de mudança nos hábitos de vida não-saudáveis; (3) motivação e comprometimento do paciente e família na adesão do pré e pós-operatório (administração de multivitamínicos e minerais); (4) entendimento apropriado dos riscos e benefícios cirúrgicos; além de (5) familiares

empáticos, mas não coercitivos (STYNE *et al.*, 2017; KUMAR & KELLY, 2017; ANDERSON, 2018)

As técnicas mais utilizadas em crianças e adolescentes são o *Sleeve* (restritiva) e o bypass gástrico em Y de Roux (disabsortiva e restritiva). A abordagem cirúrgica cursa com a maior obtenção de redução do peso corporal a curto prazo em > 90% dos pacientes pediátricos, com resolução de ≥ 70% das comorbidades durante ≤ 24 meses de seguimento (RAIJO *et al.*, 2017). Em contraste, pode levar a múltiplos eventos adversos e complicações – como colelitíase, hérnias, deficiência de vitaminas B12, B1, ferro e folato –, que requerem acompanhamento ao longo da vida. Além disso, foram reportadas repercussões no âmbito psicossocial, como ideação suicida – possivelmente relacionada a expectativas irreais da vida do indivíduo após a intervenção ou pelo reganho de peso –, reforçando a necessidade de abordagem multidisciplinar no campo intervencionista (STYNE *et al.*, 2017).

3.4 Seguimento

A terapia farmacológica e/ou cirúrgica de forma isolada, sem alterações nos hábitos de vida, não produz efeito a longo prazo, ressaltando a importância do seguimento clínico frente ao desafio terapêutico dessa condição, que varia de acordo com cada país e, respectivamente, com a capacidade de cada sistema de saúde.

No Brasil, pelo próprio calendário vacinal, ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o acompanhamento infantil ocorre geralmente em um intervalo mínimo anual (LOPEZ & CAMPOS JUNIOR, 2017). Toda consulta de rotina pediátrica deve incluir a avaliação da estatura e do peso corporal, de acordo com o IMC e com os gráficos percentil e escore-Z (Tabela 2), atentando-se à curva de crescimento do paciente (VILLAR, 2013). A partir daí, é possível identificar crianças que se afastam do padrão de normalidade e se apresentam com sobrepeso ou obesidade (KLIEGMAN *et al.*, 2014).

O seguimento se inicia desde a primeira consulta. Após o diagnóstico, é necessária anamnese detalhada, no intuito de identificar os fatores de risco, a etiologia (primária ou secundária) e possíveis comorbidades associadas a essa condição. É importante se atentar a raça/ etnia do paciente, visto que a porcentagem de gordura corporal varia a partir disso – segundo *guideline* da Sociedade de Endocrinologia

(2017), uma criança latina possui porcentagem de gordura corporal menor quando comparada a uma criança negra, por exemplo (STYNE *et al.*, 2017).

Tabela 2. Classificação do estado nutricional com base no imc/idade por percentil e escore-Z.

Percentil	Escore-z	0-5 anos incompletos	5-20 anos incompletos
> 85 e ≤ 97	> +1 e ≤ +2	Risco Sobrepeso	Sobrepeso
> 97 e ≤ 99,9	> + 2 e ≤ +3	Sobrepeso	Obesidade
> 99,9	> +3	Obesidade	Obesidade grave

Fonte: Organização Mundial da Saúde (2006).

Além disso, as condições socioeconômicas, os hábitos alimentares – incluindo a característica das refeições como o local em que são realizadas (p. ex. à mesa, em frente à televisão), sua frequência, sua composição e possíveis alimentos consumidos fora de hora (geralmente aqueles que possuem maior teor calórico) –, além da prática de exercícios físicos e do tempo em frente às telas (televisão, videogame, celular e tablet) devem ser minuciosamente investigados (KUMAR & KELLY, 2017).

Importante salientar a pesquisa dos antecedentes perinatais, como intercorrências obstétricas (diabetes mellitus gestacional, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer), o tempo de aleitamento materno exclusivo (que, pelo menos até o terceiro mês de vida, diminui os efeitos adversos do baixo peso ao nascer na adiposidade abdominal dos adolescentes) e/ou uso de fórmula infantil – segundo Larqué *et al.* (2019), o ganho de massa corporal no primeiro ano de vida é mais lento nas crianças em aleitamento materno quando comparadas às que usam fórmula infantil –, além do desenvolvimento desse paciente (atraso pode apontar para etiologia genética ou cromossômica da obesidade) (LARQUÉ *et al.*, 2019; CAMANHO *et al.*, 2019).

Desordens psiquiátricas (como ansiedade e depressão) e fatores psicossociais, assim como o uso de drogas antipsicóticas (Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina), antiepilépticas e glicocorticoides também são pontos a serem esclarecidos, visto que crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade tem maior predisposição

a transtornos mentais, além da associação dos medicamentos citados com o ganho de peso (STYNE *et al.*, 2017; KUMAR & KELLY, 2017).

Ainda, a investigação da história familiar deve incluir: obesidade, cirurgia bariátrica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, apneia do sono e eventos/mortes cardiovasculares prematuras, visto que, além da obesidade ter componente genético, as comorbidades associadas, quando assintomáticas/subclínicas, podem ser suspeitadas de acordo com as tendências familiares (KUMAR & KELLY, 2017). Muitas vezes, porém, sinais e sintomas sugestivos, de caráter insidioso e aparentemente inofensivo, já estão presentes, apesar de relatados apenas se questionados. São eles: poliúria, polidipsia, visão turva, perda de peso inexplicada – que apontam para hiperglicemia; cefaleia frequente e inexplicada – sugestiva de hipertensão; sono não-reparador, fadiga generalizada, comportamento hiperativo e déficit de atenção – que levantam suspeita de apneia do sono; desconforto gastrointestinal – relacionado à doença hepática gordurosa não alcoólica; além de acne e hirsutismo em meninas na puberdade, que podem sugerir hiperandrogenismo/síndrome dos ovários policísticos (STYNE *et al.*, 2017).

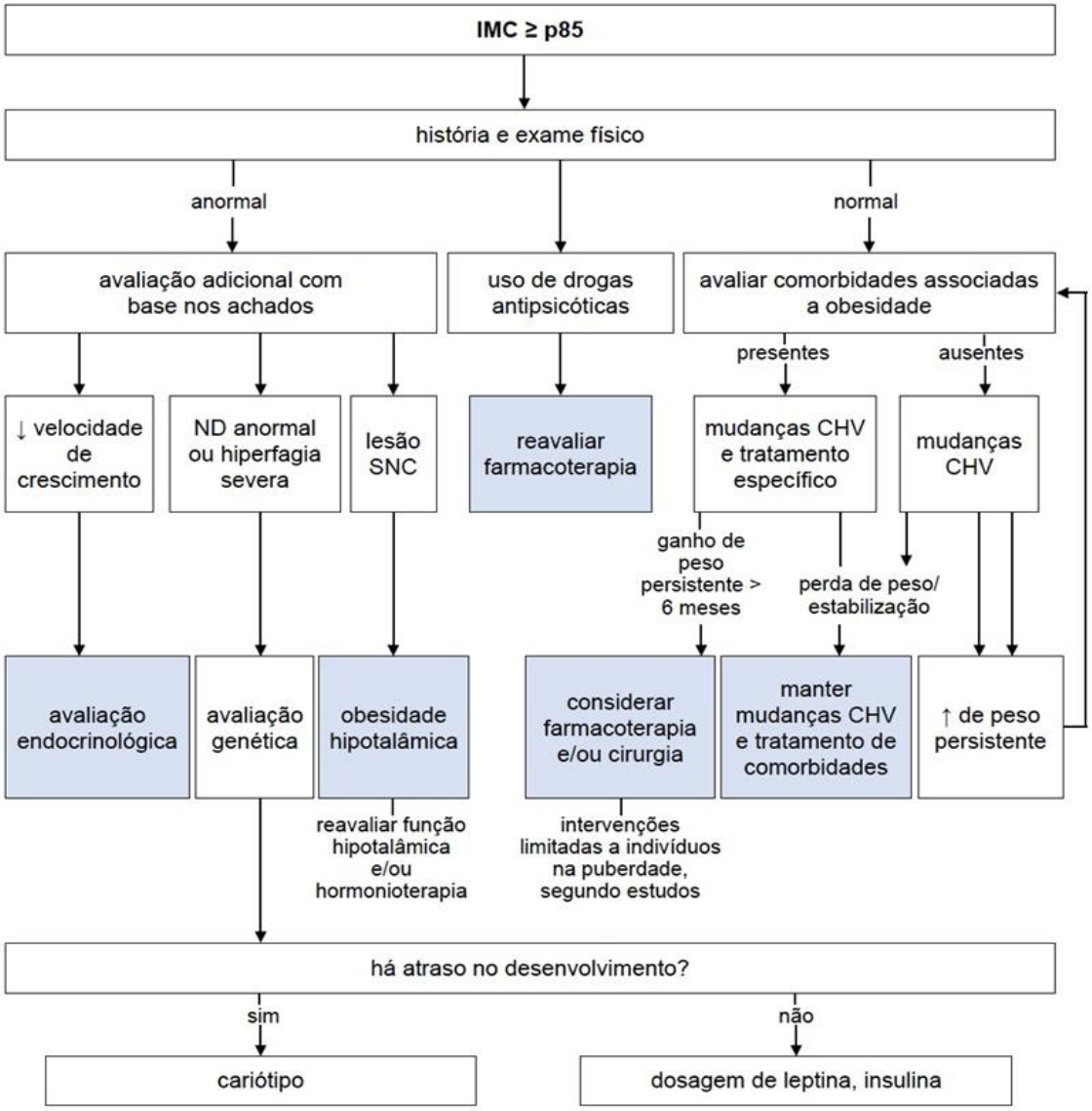
Parâmetros essenciais do exame físico são: (1) peso, altura e IMC; (2) aferição da pressão arterial (PA); (3) observação de *acantose nigricans*, estrias e outras alterações dermatológicas; (4) identificação de acne e hirsutismo; (5) fundoscopia para pseudo-tumor cerebral; (6) alterações musculoesqueléticas, principalmente em membros inferiores; (7) palpação de tireoide; (8) presença de edema periférico e; (9) observação de características sindrômicas, principalmente se associadas a atraso do neurodesenvolvimento, podendo levar ao diagnóstico de etiologia secundária de obesidade, que inclui alterações cromossômicas, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, deficiência do hormônio de crescimento (GH) e tumores neuroendócrinos (STYNE *et al.*, 2017; KUMAR & KELLY, 2017).

Não há consenso quanto a quais exames laboratoriais solicitar e nem quando rastrear comorbidades associadas em crianças portadoras de obesidade. Em pacientes pediátricos com sobrepeso, há recomendações para avaliação do perfil lipídico (triglicerídeos, LDLc, HDLc, colesterol total); se idade ≥ 10 anos associada a fator de risco (como aumento da PA, alteração no perfil lipídico, tabagismo ou histórico familiar de comorbidades associadas a obesidade), deve-se incluir também glicose sérica, hemoglobina glicosilada (HbA1c), aspartato aminotransferase (AST) e alanina

aminotransferase (ALT) (KUMAR & KELLY, 2017). Já para as crianças portadoras de obesidade, a solicitação do perfil lipídico é obrigatória; quando idade ≥ 10 anos – mesmo na ausência de fator de risco –, os exames citados acima devem ser requisitados (KUMAR & KELLY, 2017). Em caso de normalidade nos parâmetros lipídicos, deve-se repeti-los a cada 2 anos; quando resultados limítrofes, a cada 1 ano; e na presença de alteração, a frequência de repetição dos exames laboratoriais varia na literatura: segundo Kumar & Kelly (2017), deve ocorrer de 2 semanas a 3 meses; já a Sociedade Brasileira de Pediatria (2019), recomenda o controle a cada 4 a 6 meses (incluindo qualquer parâmetro laboratorial que tenha vindo alterado). Na suspeita de causas genéticas ou endócrinas pela identificação de características sugestivas ao exame físico, como obesidade antes dos 5 anos de idade ou diminuição da velocidade de crescimento, são necessários testes adicionais (podendo incluir cariótipo e rotina laboratorial endócrina, p. ex.) (STYNE *et al.*, 2017; KUMAR & KELLY, 2017).

Para o acompanhamento da perda de peso e avaliação das repercussões e adesão ao tratamento é essencial que os parâmetros antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal e aferição das dobras cutâneas) e o IMC sejam acompanhados no máximo a cada 3 meses (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019). Falta concordância nos estudos já publicados em relação aos resultados positivos da terapêutica aplicada à obesidade infantil – em adultos, a perda de 10% do peso corporal é considerada sucesso terapêutico; em crianças e adolescentes, como já citado neste artigo, a individualização é sempre necessária e qualquer diminuição do escore Z do IMC configura resultado satisfatório (ZAMBON *et al.*, 2008).

Figura 1. Fluxograma do seguimento de sobrepeso/obesidade infantil.



Legenda: CHV: condições e hábitos de vida; ND: neurodesenvolvimento; p85: percentil 85; SNC: sistema nervoso central. Fonte: Adaptado de Styne *et al.*(2017).

4. CONCLUSÃO

A obesidade infantil, problema de saúde global emergente, associada a seus fatores de risco para outras comorbidades, além de sua perpetuação na vida adulta enfatiza a necessidade de maior investimento acadêmico acerca da abordagem tanto no primeiro contato quanto no acompanhamento clínico desses pacientes.

As mudanças nas condições e hábitos de vida e sua permanência ao longo do tempo são a base do sucesso terapêutico, associadas ou não a intervenção

medicamentosa e/ou abordagem cirúrgica. Em virtude disso, o seguimento clínico com o reforço e manutenção dessas condições e hábitos de vida é tão importante. Ainda, na população pediátrica, o apoio familiar é imprescindível para a adaptação e continuidade do tratamento não-medicamentoso.

Foi constatada, através dessa revisão integrativa, a escassez de terapias medicamentosas aprovadas por órgãos reguladores nacionais e internacionais, além de falha no consenso da avaliação da eficácia dessa terapêutica na população pediátrica.

Devem ser enfatizadas, ainda, as várias formas de prevenção da obesidade infantil, como instituição de medidas desde a puericultura e o incentivo a atividade física e hábitos alimentares saudáveis (incluindo iniciativas governamentais como o Programa Saúde na Escola, por exemplo, instituído no Brasil em 2007 pelo decreto presidencial nº 6.286) (REIS *et al.*, 2011).

A atenção primária em saúde representa grande oportunidade de intervenção nessa condição. Destaca-se o papel da decisão compartilhada com o paciente, considerando as altas taxas de abandono do seguimento clínico descritas na literatura, e a necessidade de um modelo eficaz de abordagem e atuação em todas as esferas do sistema de saúde.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, K.L. A review of the prevention and medical management of childhood obesity. Child and Adolescent Psychiatric Clinics, v. 27, n.1, p. 63, 2018.

CAMACHO, W.J.M. *et al.* Childhood obesity: aetiology, comorbidities, and treatment. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, v. 35, n.1, p. e3203, 2019.

KELLY, A.S. *et al*. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. New England Journal of Medicine, v. 382, n.1, p. 2117, 2020.

KELSEY, M.M. *et al.* Age-related consequences of childhood obesity. Gerontology, v. 60, n.11, p. 222, 2014.

KLIEGMAN, R. M. *et al.* Nelson – Tratado de Pediatria. Elsevier, v.19, n.8, 2014.

KUMAR, S. & KELLY A.S. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. Mayo Clinic Proceedings, v. 92, n.1, 2017.

LARQUÉ, E. *et al.* From conception to infancy—early risk factors for childhood obesity. Nature Reviews Endocrinology, v. 15, p. 456, 2019.

LOPEZ, F. A.; CAMPOS JÚNIOR, D. Tratado de pediatria. Manole, v.4, n.1, 2017.

MCBRIDE, D.L. Childhood obesity: influential factors and interventions. Journal of Pediatric Nursing, v. 42, p. 122, 2018.

RAJJO, T. *et al*. Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 102, n. 3, p. 763-775, 2017.

REIS, C.E.G. *et al.* Políticas públicas de nutrição para o controle da obesidade infantil. Revista Paulista de Pediatria, v. 29, n.1, p. 625, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, Departamento de Nutrologia. Obesidade na infância e adolescência – Manual de Orientação, v.3, 2019.

STYNE, D.M. *et al.* Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 102, n.1, p. 709, 2017.

VILLAR, Lucio. Endocrinologia clínica. Guanabara Koogan, v.5, n.1, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization, 2000.

ZAMBON, M.P. *et al*. Crianças e adolescentes obesos: dois anos de acompanhamento interdisciplinar. Revista Paulista de Pediatria, v. 26, .1, p. 130, 2008.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 52

SEGUIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE ALTO RISCO NEUROLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

AUTORES

LAURA MARIA DALL'OGLIO[1]
MARINA DEINA[1]
MALU GALLON[1]
ISABELLA MALTAURO JULIANO[1]
ISABELA AKEMI GUIRAO SUMIDA[1]
FERNANDA BONILLA COLOMÉ[2]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.
[2]Médica Neurologista Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.

1. INTRODUÇÃO

Segundo levantamento realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cerca de 2,8 milhões de bebês nasceram no Brasil durante o ano de 2018 (IBGE, 2018). O Relatório de Ação Global elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) refere que, entre essa população, um número relevante de crianças terá alto risco a desenvolver déficits neurossensoriais, exigindo uma grande demanda de recursos públicos em saúde, a curto e longo prazo, dada maior suscetibilidade ao adoecimento e necessidade de readmissões hospitalares (MARCH OF DIMES, 2012).

Esse grupo, inclui: prematuros (< 37 s IG); baixo peso ao nascer (< 2500 g); pequeno para idade gestacional (PIG); encefalopatia neonatal (incluindo convulsões) independentemente da causa; recém-nascidos a termo que exigiram ventilação com pressão positiva (VPP) por mais de 24 horas; má-formação congênita do cérebro ou coração; síndromes genéticas ou erros inatos do metabolismo que afetam o neurodesenvolvimento; falha na triagem auditiva neonatal; infecções neonatais do Sistema Nervoso Central (SNC), como meningite e encefalite; recém-nascidos que requerem cirurgias de grande porte; hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 400 µmol / L ou evidência clínica de encefalopatia por bilirrubina); anormalidades neurocomportamentais (DOYLE *et al.*, 2014).

Os Recém-Nascidos Pré-Termo (RNPT), por si só, correspondem a aproximadamente 15 milhões de nascidos vivos no mundo anualmente, sendo as complicações diretas da prematuridade a maior causa de morte neonatal. O nascimento prematuro é definido pela OMS como aquele que antecede 37 semanas completas de gestação, sendo subdividido em prematuro extremo (< 28 semanas de idade gestacional), muito prematuro (entre 28 e < 32 semanas de idade gestacional) e prematuro moderado (32 - 36 semanas e 6 dias de idade gestacional). Considera-se, ainda, a classificação de prematuro tardio (34 - 36 semanas e 6 dias de idade gestacional) (MARCH OF DIMES, 2012).

O continente africano e o Sul da Ásia concentram mais de 60% desses nascimentos. Contudo, entre os 10 países com maiores índices de RNPTs estão Brasil, Estados Unidos, Nigéria e Índia, o que designa a prematuridade como um problema de saúde pública global, não exclusivo de países com desenvolvimento socioeconômico precário (MARCH OF DIMES, 2012).

Como mencionado, o RNPT tem risco aumentado para uma variedade de distúrbios do neurodesenvolvimento, e o reconhecimento precoce destas afecções permite que a intervenção necessária seja feita enquanto a plasticidade do tecido nervoso está preservada (SANDLE & SHEPPARD, 2020).

Apesar disso, não existe, hoje, uma diretriz nacional que determine quais passos devem ser seguidos para o acompanhamento neurológico eficaz nessa população. Isso resulta em disparidades no atendimento oferecido por todo o mundo, gerando desigualdade no cuidado e, consequentemente, no neurodesenvolvimento de cada uma dessas crianças (SANDLE & SHEPPARD, 2020).

Diante do exposto, este trabalho objetiva apreender quais as abordagens de seguimento do recém-nascido de alto risco neurológico existentes na Literatura.

2. MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é sintetizar os conhecimentos disponíveis no meio científico. Seis fases distintas foram aplicadas para elaboração do método:

1) escolha do tema e formulação da questão norteadora;
2) definição de critérios de inclusão e exclusão;
3) apresentação dos estudos selecionados por meio da elaboração de tabelas;
4) avaliação criteriosa dos estudos incluídos nesta revisão;
5) interpretação dos dados obtidos;
6) síntese do resultado encontrado (SOUZA & SILVA, 2010).

Para eleição dos artigos, foi realizada consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH), obtendo-se os descritores: Prematuro (Infant, Premature), Distúrbios do neurodesenvolvimento (Neurodevelopmental Disorders) e Seguimentos (Follow-Up Studies).

Na busca de informações foram utilizadas as bases de dados PubMed, que resultou em 72,2% do número total de estudos encontrados, e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), da qual a base MEDLINE destacou-se com 27,6% das publicações sobre o tema, seguida por LiLACS com 0,1%.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados a partir de janeiro de 2014, disponíveis na íntegra, nos idiomas português e inglês, que fossem condizentes com a pergunta de pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os artigos selecionados foram publicados entre o ano de 2014 e 2020, sendo que apenas um deles (12,5%) foi publicado em 2014, dois deles (25%) foram publicados em 2015, dois (25%) foram publicados em 2017, um (12,5%) em 2018, um (12,5%) em 2019 e um (12,5%) em 2020, totalizando 8 artigos.

Com relação ao tipo de estudo, dois artigos (25%) eram compostos de um estudo transversal retrospectivo descritivo, um artigo (12,5%) possui uma abordagem transversal prospectiva descritiva, um artigo (12,5%) é uma revisão de literatura, um artigo (12,5%) é composto de uma revisão pragmática e três artigos (37,5%) são revisões sistemáticas.

Todos os estudos ocorreram em hospitais e instituições de saúde. Todos os pesquisadores eram da área médica, seja médico ou estudantes de medicina, e a composição da amostra dos estudos de coorte foi completamente formada por pacientes dos pesquisadores. Todos os estudos com as devidas necessidades foram aprovados pelo comitê de ética de sua instituição.

Com relação ao periódico de publicação dos artigos selecionados na amostra final, cada um foi publicado em uma revista diferente, incluindo: *BMC Pediatrics, Paediatrics and International Child Health, Archives de Pédiatrie, Australian Journal of General Practice, Journal of Paediatrics and Child Health, European Journal of Paediatric Neurology e BJOG: International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Um dos artigos era uma revisão sistemática disponível na plataforma *Cochrane*.

O Quadro 1 apresenta os estudos selecionados, descrevendo a sua distribuição de acordo com o título, autores, ano de publicação e periódico.

Quadro 1. Artigos organizados conforme título, autores, ano de publicação e periódico.

nº	Autores	Título	Ano de publicação	Periódico
1	DOYLE *et al*	Long term follow up of high risk children: who, why and how?	2014	BMC Pediatrics.
2	MILNER *et al*.	Long-term neurodevelopmental outcome in high-risk newborns in resource-limited settings: a systematic review of the literature.	2015	Paediatr Int Child Health.
3	FAVRAIS & SALIBA	Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review.	2019	Archives de Pédiatrie.
4	ALLOTEY *et al.*	Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children.	2017	BJOG.
5	JOIS	Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: A pragmatic review.	2018	Australian Journal of General Practice.
6	LEDHILL & VRIES	Routine follow-up of preterm infants in New Zealand.	2017	J Paediatr Child Health.
7	SPITTLE *et al.*	Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants (Review).	2015	Cochrane Database of Systematic Reviews.
8	STIPDONK *et al.*	Language functions deserve more attention in follow-up of children born very preterm.	2020	European Journal of Paediatric Neurology.

Para facilitar a discussão dos estudos supracitados, os dados foram agrupados em 2 categorias: 1) Comprometimento neuropsicomotor do RNPT; 2) Programas de seguimento ambulatorial do RNPT.

3.1 Comprometimento neuropsicomotor do RNPT

O período que vai de 37 a 40 semanas completas de gestação é crucial para o desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) do feto. Nesse curto espaço de tempo, o cérebro fetal ganha um terço da massa final de um recém-nascido a termo, sendo que as porções do córtex e substância branca têm seus volumes multiplicados, respectivamente, 2 e 5 vezes (MILNER, *et al*., 2015).

Em estudo comparando imagens do cérebro de RNPT tardios e recém-nascidos a termo em idades equivalentes, obtidas através de Ressonância Nuclear Magnética

(RNM), observou-se atraso da maturação do tecido nervoso nos prematuros. Medições das porções de substância cinzenta e cerebelo, por exemplo, mostraram redução significativa em relação aos RN a termo (FAVRAIS & SALIBA, 2019).

Em uma pesquisa de meta-análise e revisão sistemática envolvendo 64.061 crianças, os autores reuniram estudos que comparavam escores cognitivos entre aquelas nascidas com menos de 37 semanas, e crianças nascidas a termo. Foi verificado que as chances do indivíduo não completar o ensino médio é maior se o histórico de nascimento contempla prematuridade. Também, dificuldades nas habilidades matemáticas na infância podem alertar para maior risco de desemprego na vida adulta. O percentual QI superior a 85 é ainda menor em RNPT de baixo peso (ALLOTEY, *et al*., 2018).

Embora as melhorias nos cuidados neonatais sejam evidentes e tenham reduzido a incidência de déficits motores em RNPT, como paralisia cerebral, 48 dos estudos revelaram pontuações motoras persistentemente baixas da idade pré-escolar ao ensino primário. Os déficits motores persistem na adolescência, podendo afetar não só o desempenho escolar, mas a auto-estima do indivíduo (ALLOTEY, *et al*., 2018).

Com relação ao desempenho comportamental, os prematuros enfrentam o comprometimento da interação social desde o nascimento. Internamentos recorrentes e os diversos procedimentos aos quais são submetidos interferem no vínculo familiar precoce. Verificou-se associação entre o maior risco de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a prematuridade, com destaque aos nascidos muito prematuro e prematuro moderado (ALLOTEY, *et al*., 2018).

Ainda, um estudo de coorte que contou com a participação de 548 prematuros tardios e 761 nascidos a termo revelou risco de Transtorno do Espectro Autista (TEA) aumentado naqueles. Com a aplicação do questionário M-CHAT (*Modified Checklist for Austim in Toddlers*) a pontuação entre os grupos foi de 14,5% e 9,3%, respectivamente (JOIS, 2018).

3.2 Programas de seguimento ambulatorial do RNPT

A taxa de sobrevivência de RNPT têm aumentado a nível global. Todavia, um estudo mostra que ⅓ dos adultos terá pelo menos um problema crônico entre a segunda e terceira década de vida, comparado a ⅕ dos nascidos a termo. Por esse motivo, é

preciso atentar aos sinais de alerta no seguimento pós-alta hospitalar dos prematuros (GLEDHILL & VRIES, 2017).

Na elaboração de um questionário para profissionais da saúde envolvidos com o acompanhamento de bebês prematuros na Nova Zelândia, foi verificada uma ampla variabilidade na gestão do seguimento dessas crianças. O sistema público do país é dividido em 20 regiões, de atuação independente. Na comparação entre o número de recém-nascidos eleitos para o acompanhamento especializado, a variação foi de 10 por ano em pequenos centros e 150-180 por ano em hospitais pediátricos de grande porte (GLEDHILL & VRIES, 2017).

Entre os resultados do estudo, a indicação mais utilizada para inclusão do recém-nascido na rotina de seguimento especializado foi Idade Gestacional menor do que 32 semanas e Peso ao Nascer menor do que 1500 g. Entretanto, avaliando sugestões e opiniões de médicos, enfermeiros, psicólogos e fisioterapeutas envolvidos no cuidado dessas crianças, os autores puderam concluir que o acompanhamento deve se incluir todos os prematuros, independentemente de ser tardio, moderado ou extremo (GLEDHILL & VRIES, 2017).

Notou-se, ainda, que crianças que davam os primeiros passos livremente aos 2 anos de idade, e que não apresentavam sinais alterações neurológicas, poderiam ser redirecionados do acompanhamento especializado aos serviços primários. Em contrapartida, aquelas com sinais de déficit motor, avaliadas no mesmo período, deveriam receber cuidados especializados pelo menos até o início da idade escolar (GLEDHILL & VRIES, 2017).

Uma revisão sistemática que reuniu 58 estudos randomizados e quasi-randomizados objetivando comparar os efeitos de programas de intervenção precoce oferecidos a RNPT com o acompanhamento pediátrico padrão, revelou que, no contexto em questão, o termo “intervenção” pode corresponder tanto à abordagem que ocorre imediatamente ao nascimento, quanto àquela que se inicia a partir da expressão do déficit neuropsicomotor (SPITTLE, *et al.*, 2015).

Nesse sentido, a pesquisa demonstrou que a intervenção imediata após alta hospitalar tem impacto significativamente maior no desenvolvimento cognitivo e motor da infância, pois funciona não só como detecção de distúrbios já desenvolvidos, mas como prevenção aos déficits neurológicos que poderiam surgir a longo prazo (SPITTLE, *et al.*, 2015).

Ainda, levando-se em conta a influência não só de fatores médicos, mas da classe social, grau de escolaridade e saúde mental dos pais e do ambiente doméstico ao qual a criança será inserida, para ser bem sucedido, o programa de seguimento do RNPT deve contar com atuação de profissionais de diferentes áreas, como fisioterapeuta, fonoaudiólogo, pediatra, otorrinolaringologista, neurologista, psicólogo infantil e assistente social (SPITTLE, *et al.*, 2015).

No que concerne à organização do seguimento ambulatorial, um estudo expõe que a primeira introdução aos programas de acompanhamento ao RNPT de alto risco deve ser realizada durante a internação hospitalar. Entre o acompanhamento longitudinal, a saúde física da criança deve contar com a avaliação do crescimento, distúrbios alimentares, visão e audição, distúrbios neurológicos (com ênfase na paralisia cerebral), habilidades motoras e funções cardíaca e pulmonar. Ainda, os autores descrevem que a investigação de distúrbios metabólicos não deve ser rotineira, mas merece destaque nos indivíduos com sinais e sintomas de doença, dado o maior risco de síndromes metabólicas em nascidos prematuros (DOYLE *et al.*, 2014).

Conforme a idade escolar se aproxima, inicia-se uma importante fase de transição. No que diz respeito ao aprendizado e cognição, os autores relatam que a realização de check-up da saúde física, desenvolvimento neurológico e aspectos emocionais da criança permitem, neste momento, identificar e comunicar à escola dificuldades que devem ser trabalhadas de forma individualizada na criança (DOYLE *et al.*, 2014).

Na fase escolar, a avaliação regular do conhecimento matemático e alfabetização podem garantir progresso no aprendizado. Segundo os mesmos autores, alguns países, como a Austrália, introduziram testes padronizados de desempenho acadêmico em diferentes momentos ao longo dos anos escolares. Essa decisão tem permitido que dificuldades pontuais sejam manejadas, objetivando que a criança alcance seu melhor desempenho individual, ao invés de ser repetidamente comparada ao progresso de seus colegas (DOYLE *et al.*, 2014).

Outro aspecto de extrema importância no seguimento dessa população é a avaliação da linguagem. Segundo um estudo, aproximadamente 45% das crianças nascidas muito prematuras apresentam problemas de linguagem ao longo da infância. Mesmo assim, a maioria dos hospitais localizados na Europa não conta com análises rotineiras dessa habilidade (STIPDONK, *et al*., 2020).

Por meio de um estudo transversal, os autores compararam as funções de linguagem de 63 crianças de 10 anos de idade, nascidas com menos de 32 semanas de gestação, com seus desempenhos intelectual e comportamental. A pesquisa revelou que o escore médio de linguagem foi significativamente menor que o quociente de inteligência verbal (QI verbal). Também, o quociente de execução (QI de execução) mostrou forte associação às pontuações de vocabulário. As descobertas do estudo enfatizam a necessidade de avaliações de linguagem adequadas por especialistas da área em crianças nascidas pré-termo (STIPDONK, *et al.*, 2020).

4. CONCLUSÃO

A maioria dos recém-nascidos prematuros tem evolução neuropsicomotora adequada. Entretanto, esse grupo de indivíduos apresenta maior risco de comprometimento neuropsicomotor de diferentes gravidades. Entre as alterações estão a paralisia cerebral, TDAH, TEA, atraso intelectual, déficits visuais, perda auditiva, disfunção de linguagem e perda da autoestima.

Não existe, hoje, um programa de seguimento padronizado aos RNPT de alto risco. Isso resulta em disparidades no atendimento destes indivíduos e atraso na detecção de déficits neurológicos. Pais, médicos e professores precisam reconhecer a necessidade de um suporte continuado a essa população, que deve contar com “check-ups” regulares para avaliação do crescimento, habilidades motoras, desempenho escolar, condição social e psicológica da criança.

Além disso, para ser bem sucedido, o acompanhamento deve ser iniciado ainda durante a internação hospitalar e deve contar, em toda sua longitudinalidade, com a atuação de profissionais de diferentes áreas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLOTEY, J. & ZAMORA, J. *et al*. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. BJOG, v.125, n. 1, p. 16-25. 2018.

IBGE. Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA, 2020. Pesquisa Estatísticas do Registro Civil. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2680>. Acesso em: 20 de nov. de 2018.

DOYLE, L. W. & ANDERSON, P. J. *et al*. Long term follow up of high risk children: who, why and how? BMC Pediatrics, v.14, n. 279, p. 1-15. 2014.

FAVRAIS, G. & SALIBA, E. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review. Arch Pediatr, v.26, n. 8, p. 492-496. 2019.

GLEDHILL, N. & VRIES, N. K. Routine follow-up of preterm infants in New Zealand. J Paediatr Child Health, v. 54, n. 5, p. 535-540. 2017.

JOIS, R. S. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants. AJGP, v. 47, n. 11, p. 776-785. 2018.

MARCH OF DIMES, P. M. N. C. H. & SAVE THE CHILDREN, W. H. O. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Genebra: World Health Organization, 2012.

MILNER, K. M. & NEAL, E. F. G. *et al*. Long-term neurodevelopmental outcome in high-risk newborns in resource-limited settings: a systematic review of the literature. Paediatr Int Child Health, v.35, n. 3, p. 227-242. 2015.

SANDLE, M. & SHEPPARD, A. Early identifycation of infants at risk of cerebral palsy: developing the use of general movement assessment in routine clinical practice in a tertiary neonatal unit in New Zealand. NZMJ, v.133, n. 1514, p. 63-70. 2020.

SPITTLE, A. & ANDERSON, P. J. *et al*. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants (Review). Cochrane Database Syst Rev, n. 11. 2015.

SOUZA, M. T. & SILVA, M. D. *et al*. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, v.8., n. 1, p. 102-106. 2010.

STIPDONK, L. W. & DUDINK, J. *et al*. Language functions deserve more attention in follow-up of children born very preterm. European Journal of Paediatric Neurology, v.26, p. 75-81. 2020.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 53

ACIDENTES DOMÉSTICOS, COMO EVITAR? INTERVENÇÃO EDUCATIVA COM CRIANÇAS DE 3 A 4 ANOS– RELATO DE EXPERIÊNCIA

AUTORES

Carlyne Alves de Sousa[1]
Glícia Maria de Oliveira Damasceno[2]
Edilany Aguiar Lima[1]
Débora Pinheiro Cisne[1]
Rosalice Araújo de Sousa Albuquerque[3]

FILIAÇÃO

[1]Discente de Enfermagem, Centro Universitário Inta – UNINTA, Sobral/CE.
[2] Discente de Fisioterapia, Centro Universitário Inta – UNINTA, Sobral/CE.
[3]Docente de Enfermagem, Centro Universitário Inta – UNINTA, Sobral/CE.

1. INTRODUÇÃO

Os acidentes domésticos são muito comuns na infância, onde os índices dos mesmos são alarmantes, tornando-se um grave problema de saúde pública por conta dos malefícios causados à saúde da criança e de sua família. A ocorrência desses acidentes se dá por uma série de fatores associados à educação, à renda financeira familiar, as condições de moradia, entre outros fatores. Nessa perspectiva, a redução dos acidentes pode ser alcançada mediante prevenções educativas com pais, responsáveis e também no ambiente escolar, anexando informações e condutas necessárias para proteger a criança em relação a esse problema.

O objetivo deste estudo visa descrever a experiência de orientar as crianças como evitar os acidentes domésticos.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como relato de experiência, onde uma intervenção foi implementada sob a óptica do Grupo de Pesquisa e Extensão em saúde da Criança com a atuação de acadêmicos de Enfermagem e de Fisioterapia, sendo realizada em outubro de 2019 em uma escola municipal no interior do estado do Ceará, tendo como participantes 42 crianças, com o tema de prevenção de acidentes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente as acadêmicas de Enfermagem e Fisioterapia se apresentaram, dando continuidade, abordaram a importância de não colocarem na boca objetos pequenos e grãos (Figura 1), como por exemplos: balões, miçangas, bolinhas de gude, grãos de feijão, arroz e milho em orifícios nasais, auriculares e na própria boca. Em seguida foi ressaltado os riscos e até mesmo a necessidade de ir ao hospital fazer a retirada desses pequenos objetos para evitar riscos de infecções.

Figura 1. Acadêmicas extensionistas do Projeto Saúde da Criança abordando o tema: Como evitar acidentes domésticos, para crianças do ensino infantil na escola municipal, no município de Sobral- CE.

Finalizou-se a intervenção com a explanação do que deve ser feito com cada objeto citado, onde eles devem permanecer e de que forma eles poderiam utilizar sem causar danos a eles mesmos e aos coleguinhas.

Em seguida como metodologia ativa foi solicitado que algumas crianças citassem os riscos de saúde quando não usados na forma correta aqueles objetos. Após isso, foram distribuídos lembranças e um lanche (Figura 2).

Figura 2. Encerramento da ação de Promoção da Saúde da criança contra os acidentes domésticos.

Observou-se que muitas crianças não sabiam dos riscos que aqueles objetos podem trazer quando usados da forma incorreta, algumas delas relataram que já haviam presenciado esse tipo de acontecimento. Contudo, a participação delas diante da metodologia ativa introduzida tornou-se palpável no feedback positivo quanto ao momento da intervenção.

4. CONCLUSÃO

Consideramos que as orientações de forma lúdica ajudam mais na absorção de conhecimentos das crianças e com isso passam a compreender com clareza a importância da prevenção de acidentes domésticos como também maneiras de como prevenir possíveis acontecimentos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, T. L. de A. *et al.* Aconselhamento em doenças sexualmente transmissíveis na atenção primária: percepção e prática profissional. Acta Paulista Enfermagem, v.28, n.6, p. 531-8, 2015.

BRITO, M.A. *et al.* Fatores de risco no ambiente doméstico para quedas em crianças menores de cinco anos. Revista Gaúcha de Enfermagem, 2017.

CARNEIRO, R. F. *et al*. Educação sexual na adolescência: uma abordagem no contexto escolar. Sanare, Sobral. v.14, n.01, p.104-108. 2015.

DAVIM, R.M.B. & BEZERRA, L.G.M. Assistência à parturiente por enfermeiras obstétricas no Projeto Midwifery: um relato de experiência. Revista Latino-Americana. Enfermagem [online], v.10, n.5, p.727-732, 2002.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 54

MANEJO DO AFOGAMENTO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

AUTORES

MARIANA NUNES LIMA DIAS [1]
LUCAS HENRIQUE DE CARVALHO MACHADO [2]
JOÃO HENRIQUE SANTOS MARTINS [2]
MATEUS GOMES POLO [2]
VINÍCIUS FONSECA BERNARDES

FILIAÇÃO

[1]Discente do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)
[2]Discente do curso de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí (Univás)

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a nova definição adotada pela Organização Mundial da Saúde em 2002, afogamento é o processo de comprometimento respiratório decorrente de traumas por submersão ou imersão em líquido. O processo de afogamento se dá pelo comprometimento respiratório à medida que as vias respiratórias se colocam abaixo da superfície do líquido (submersão) ou por meio de respingos de água no rosto (imersão). Se a pessoa for resgatada a qualquer momento, o processo de afogamento é interrompido, o que é denominado como um afogamento não fatal (VAN BEECK, 2005).

O afogamento é o terceiro maior causador de acidentes em todo o mundo. Estima-se que por ano 372.000 mortes decorrentes de afogamentos ocorreram no mundo (WHO). Entre as crianças o afogamento é responsável por uma taxa de mortalidade mais elevada do que qualquer outro tipo de trauma infantil, sendo que a taxa de afogamento em países subdesenvolvidos ou ainda em desenvolvimento é até 20 vezes maior do que em países desenvolvidos (HYDER, 2008).

Em áreas onde operam os salva-vidas, menos de 6% de todas as pessoas resgatadas precisam de atenção médica e apenas 0,5% precisam de RCP (SZPILMAN, 1997). Em um relatório de resgates por passantes, quase 30% das pessoas resgatadas de afogamentos necessitam de RCP. Socorristas não treinados também devem evitar o afogamento e, se possível, fornecer ajuda fora da água. As técnicas de resgate seguro incluem alcançar a pessoa que está se afogando com algum objeto longo, toalha ou galho de árvore, ou atirar algum objeto flutuante (VENEMA, 2010).

Picos de incidência de Afogamento ocorrem em três faixas etárias: o primeiro, e maior, é em crianças com menos de 5 anos; o segundo, naquelas com idades entre 15 a 24 anos; o terceiro, em idosos. Os afogamentos de crianças pequenas costumam ocorrer devido a quedas em piscinas ou em outros locais de água aberta, bem como em banheiras e baldes em casa (SZPILMAN, 2012).

O objetivo do presente estudo é elucidar aspectos clínicos das vítimas, determinando assim a classificação do afogamento conforme seu agravo à saúde, além de determinar o manejo apropriado do paciente, englobando a chegada à emergência até a prevenção de futuros acidentes.

2. MÉTODO

Este artigo foi realizado com o intuito de determinar: 1) Os aspectos clínicos das vítimas, determinando assim a classificação do afogamento em graus, ilustrando a gravidade do caso; 2) Explanar sobre o manejo do paciente desde a chegada à emergência, assim como as manobras empregadas pós-hospitalares ao quadro de afogamento; 3) Métodos de prevenção dos acidentes.

Para a busca na literatura, realizou-se a pesquisa, primeiramente, com palavras-chaves associadas aos Descritores em Ciência da Saúde (DECS) e ao *Medical Subject Headings (MeSH).* Utilizou-se a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), biblioteca eletrônica que disponibiliza diversas coleções de periódicos científicos e livros em diversas áreas do conhecimento, incluindo a área da saúde; como, também, a ferramenta disponibilizada pelo Google, o Google Acadêmico, que reúne uma variedade de fontes e disciplinas, incluindo a da área da saúde, localizando artigos, teses, dissertações, livros e outras publicações.

Foram manuseadas as bases de dados vinculadas a área da saúde, como a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), que reúne 12 bases de dados desta área; também, a plataforma *PubMed*, portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, sendo um buscador de livre acesso às bases de dados, incluindo *Medline* e outros jornais ligados a área biomédica.

Além destes, baseou-se nas condutas do maior socorrista de afogamentos do Brasil, David Spzilman, disponibilizado no Manual de Emergências Aquáticas, pela Sociedade Brasileira de Salvamento Aquático (SOBRASA), com apoio da Federação Internacional de Salvamento Aquático (ILS).

Para classificar o nível de evidência dos estudos e auxiliar na seleção dos mesmos, foram utilizadas as categorias da *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ-2016), que abrangem seis níveis: Nível I - evidências resultantes da metanálise de múltiplos ensaios clínicos controlados e randomizados; Nível II - evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; Nível III - evidências de estudos quase-experimentais; Nível IV - evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou de abordagem qualitativa; Nível V - evidências de relatos de caso ou experiência; Nível VI - evidências baseadas em opiniões de especialistas.

Foram selecionados artigos publicados nos anos de 2000 a 2020, em Inglês e Português. Foram selecionados os seguintes descritores em português: pediatria; afogamento, submersão/imersão e acidentes. Com esses descritores, fez-se o uso da seguinte estratégia de pesquisa: ((*drowning*) AND (*pediatric*)); ((*immersion*) AND (*pediatric*)); ((*drowning*) AND (*immersion*)); ((*accidents*) AND (*pediatric*) AND (*drowning*)). Após a primeira busca na literatura, foi realizado o seguinte método para os critérios de inclusão: 1) Incluiu-se artigos em Português e Inglês; 2) Incluiu-se artigos na área pediátrica em relação a afogamentos; 3) Incluiu-se artigos sobre afogamentos, independentemente, da idade do acometido para abranger todo o escopo do tema. Para os critérios de exclusão: 1) Exclui-se artigos que não eram em Português ou Inglês; 2) Artigos duplicados; 3) Artigos que se distanciaram do objetivo proposto.

Por fim, os autores organizaram uma lista com todos os títulos encontrados, ordenando-a pelo nível de evidência, no intuito de priorizar as informações com maior nível de relevância científica e otimizar a leitura dos artigos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo do afogamento

O processo de afogamento se inicia a partir do momento que a vítima se submerge, prendendo a respiração. Tal processo é seguido por um laringoespasmo secundário, devido à presença de líquido na orofaringe e laringe. Com a falta da respiração, desenvolve-se uma hipercapnia e hipóxia, além de uma leve acidose. Assim, a vítima começa a ingerir grandes quantidades do líquido, e a tensão de oxigênio cada vez menor leva à tentativa de respiração. A partir daí, o laringoespasmo diminui, e há a entrada de líquidos nas vias aéreas (IDRIS, 2003).

Aspectos clínicos

Para classificar os aspectos clínicos, há 7 graus que são caracterizados pelos sinais e sintomas apresentados pela vítima (Tabela 1). Entretanto, independente do grau, a maioria das vítimas apresentam alguns sintomas gerais, decorrentes do esforço para se

salvar do afogamento, como por exemplo, cefaléia, náuseas, distensão abdominal, hipotermia e diarreia (SZPILMAN, 2008).

Tabela 1. Classificação dos aspectos clínicos.

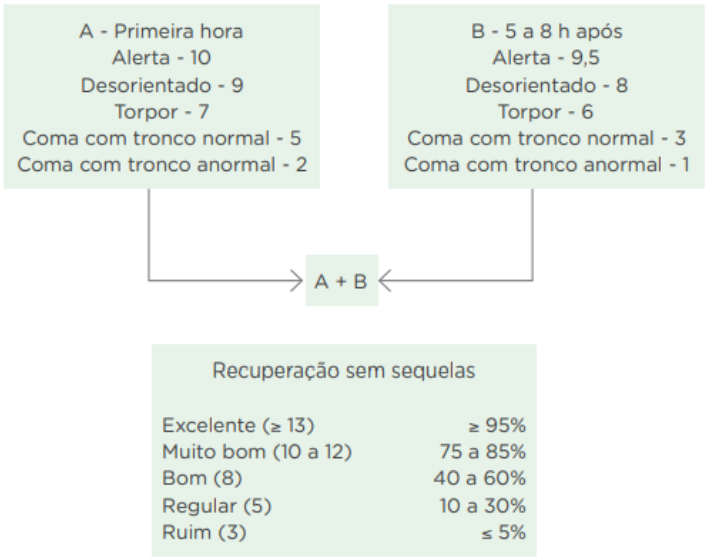
Grau	Sinal/sintoma
1º	Tosse; sem espuma na boca e/ou nariz
2º	Pouca espuma na boca e/ou no nariz
3º	Muita espuma na boca e/ou no nariz; pulso radial palpável.
4º	Muita espuma na boca e/ou no nariz; sem pulso radial.
5º	Parada respiratória; com pulso carotídeo ou sinal de circulação presente
6º	Parada Cárdio-respiratória (PCR)
Cadáver	PCR com tempo de submersão maior do que 1 hora; rigidez cadavérica; decomposição cadavérica; livores (mudança na coloração da pele do cadáver devido ao acúmulo de sangue).

Fonte: Szpilman (2013).

Prognóstico

A vítima de afogamento sofre agravos em sua condição conforme a temperatura da água, que pode levá-la à hipotermia; o tempo de submersão e o tempo decorrido até o primeiro socorro; e o modo que fora prestado o socorro, no primeiro contato com a vítima, ou seja, se houve manobras de ressuscitação nos casos de inconsciência. Enfim, todo o primeiro contato com a vítima faz com que o prognóstico e tratamento sejam melhores e proporcionem menos sequelas (CONOVER, 2018). Abaixo, encontra-se também uma figura, que orienta na classificação do prognóstico, baseado na reação da pessoa após determinado período, evidenciando também uma escala com as sequelas (Figura 1).

Figura 1. Classificação prognóstica pós-PCR por afogamento, utilizando a escala de Glasgow.



Fonte: Orlowski *et al*. (2001), adaptada por Szpilman (2013).

Admissão geral do paciente

O reconhecimento do modo de como ocorrera o afogamento do paciente se faz necessário para a devida conduta. Assim, deve-se observar algumas condições relacionadas principalmente à anamnese, seguindo se a pessoa está consciente ou não (ORLOWSKI, 2001).

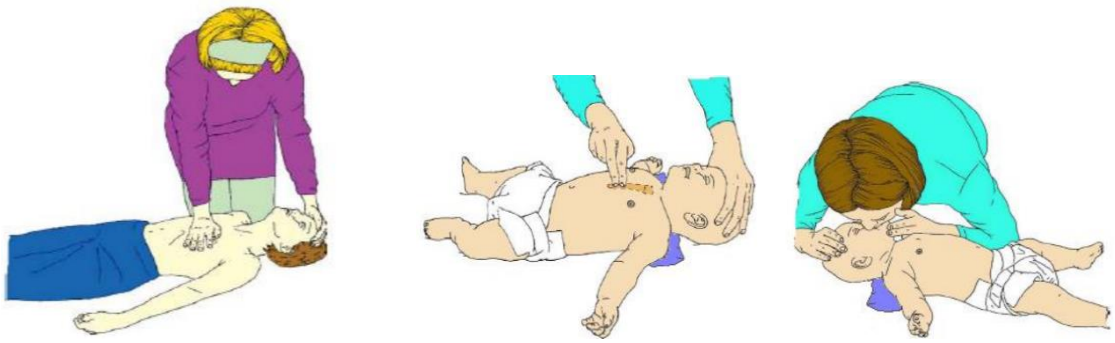
É importante ressaltar, no entanto, que as manobras de ressuscitação (citadas adiante) visando à redução de sequelas e prognósticos piores, devem ser realizadas no local do acidente. Os maiores determinantes da recuperação, bem como as lesões neurológicas (que tornam-se permanentes após 5 minutos de hipóxia) vêm do maior tempo para reverter o quadro (GONZALEZ, 2001).

Enfim, dos acidentes provocados por submersão, fazem-se as seguintes avaliações: temperatura, da água, a qual pode ter gerado uma hipotermia; aspiração do líquido, podendo haver espasmo glótico variável, sendo que menor que menores que 2% tem-se laringoespasmo e maiores que 98% há aspiração do líquido pulmonar, caracterizando o afogamento clássico (IDRIS, 2003).

Tratamento

No tratamento pré-hospitalar, a extensão dos danos é proporcional ao tempo em hipóxia, então, é extremamente necessário que o paciente seja resgatado com urgência e receba RCP (Figura 2) já no local do resgate, para maiores chances de sobrevivência (GOH, 1999).

Figura 2. Rcp em crianças e bebês.



Legenda: RCP em crianças (imagem A); RCP em bebês (imagem B); Respiração boca-nariz (imagem C).
Fonte: Paraná (2018).

O objetivo primário do cuidado pré-hospitalar, tal como no hospitalar, é a restauração da respiração e circulação sanguínea da vítima; dessa forma, faz-se necessário a avaliação do estado das vias aéreas do paciente, observando se há presença de expiração no acidentado, caso não haja, pode haver uma parada cardíaca, e o paciente deve ser levado à terra imediatamente, sendo extremamente necessária a notificação do SAMU.

Após a retirada do indivíduo da água, deve-se procurar pela presença de um pulso, mantendo em mente que essa tarefa pode ser dificultada pela vasoconstrição causada pela hipotermia, e pela bradicardia causada pela hipóxia. Na presença de pulso, porém ausência de respiração, o socorrista deve realizar a respiração boca-a-boca. Caso um pulso não seja identificado, ou exista alguma dúvida sobre a presença do mesmo, deve-se iniciar as compressões cardíacas e respiração boca-a-boca, sendo mantidas até a chegada dos paramédicos. Vale ressaltar, que no caso de o acidentado ser um bebê, as compressões devem ser realizadas apenas com dois dedos (Figura 2, imagem C), para minimizar os riscos de quaisquer danos ao seu esterno e costelas. O ideal é que o

socorrista seja treinado, tal como um salva-vidas ou profissional de saúde (LAYON, 2009).

Após a chegada dos paramédicos, devido aos equipamentos, uma maior gama de tratamentos é disponibilizada, sendo recomendado o uso de oxigênio a 100%, tal como o uso de um tubo endotraqueal, para facilitar a ventilação em pacientes inconscientes, bem como uso de desfibriladores e de drogas através de um catéter endovenoso (LAYON, 2009).

No tratamento hospitalar de vítimas de afogamento, caso não tenha sido realizado durante o pré-hospitalar, é considerado como prioridade o retorno à ventilação do paciente e a reversão da hipotermia (quando identificada), de forma que todos esforços dos médicos do pronto-socorro, em uma primeira instância, devem ser focados na desobstrução de vias aéreas e na manutenção de uma saturação de O_2 superior a 90%. Quando o paciente encontra-se capaz de respirar sem assistência, a oxigenoterapia é, geralmente, suficiente.

Caso o paciente encontre-se apneico, recomenda-se traqueostomia e intubação associada à respiração mecânica, não só por permitir a sucção de qualquer líquido que tenha sido aspirado durante a submersão e garantir uma via aérea desobstruída ao paciente, mas também para impedir aspiração de fluido gástrico, e eventuais complicações pelo mesmo (ORLOWSKI 2001).

Caso o paciente tenha sinais de choque, reidratação (podendo ser realizada com uma solução salina a 20 mL/Kg) intravenosa ou, em casos de extrema vasoconstrição, intra óssea, é necessária. Devido ao aumento da resistência vascular sistêmica e pulmonar, alguns pacientes podem apresentar disfunção cardíaca, nesses casos, agentes inotrópicos são utilizados para restabelecer a oxigenação tecidual. Após a oxigenação adequada ser restabelecida, a equipe deve redirecionar seus esforços à hipotermia decorrente da submersão (ZUCKERBRAUN, 2005).

Quando o paciente encontra-se em estado de acidose metabólica, o mesmo geralmente se corrige após restauração da oxigenação tecidual e utilização dos agentes inotrópicos em casos de disfunção, tornando a administração de bicarbonato de sódio desnecessária (HARRIES, 2003).

Hipotermia

Após a restauração da respiração adequada, a equipe deve voltar sua atenção a uma possível hipotermia no paciente, identificada caso ao aferir sua temperatura retal, a mesma se encontre inferior a 35,5°C, podendo ocorrer mesmo em afogamentos em água quente. O aquecimento do paciente deve ser realizado tanto interna quanto externamente.

Quando há hipotermia leve, entre 32°C e 35°C, a remoção das roupas úmidas e uso de cobertores é o suficiente; Na presença de hipotermia moderada, entre 28°C e 32°C, o paciente pode ser aquecido com lâmpadas de calor, compressas quentes e ar quente, lembrando que o aquecimento deve ser focado no tronco e não nas extremidades.

Nos casos mais extremos de hipotermia, abaixo de 28°C, a equipe médica deve incluir a humidificação da máscara de oxigênio com água quente, ou aplicação de solução salina aquecida (Até 44°C) de forma intravenosa (ZUCKERBRAUN, 2007), podendo até mesmo ser considerada a lavagem torácica, que apesar de arriscada, apresenta eficácia elevada (PLAISIER, 2005), é importante ressaltar, que em grande parte dos casos de hipotermia severa, as vítimas apresentam apnéia e podem apresentar parada cardíaca, que deve ser tratada concomitante ao aquecimento (SCAIFE, 2007). O objetivo do aquecimento, é elevar a temperatura cerca de 1°C a 2°C por hora, até o paciente retornar aos 36°C ou até sua estabilização hemodinâmica (GOLDEN, 1997).

Caso o paciente não apresente evolução, é recomendado sua transferência para a UTI pediátrica, especialmente devido ao elevado risco de pneumonia ou danos neurológicos devidos à hipóxia.

Prevenção

O melhor tratamento para o afogamento é a prevenção, sendo que os pediatras têm papel fundamental na conscientização acerca dos perigos de afogamento. Estimativas apontam que 85% dos acidentes por submersão poderiam ter sido evitados se alguma das condutas a seguir (baseando-se na forma como ocorreu o acidente) tivessem sido tomadas. Elas se dividem em três grupos: os físicos, os comportamentais e sociais/governamentais

Os métodos físicos se baseiam conforme o local. Em casos de locais com piscinas pode-se isolá-las, usar proteções e coberturas e fazer o uso de dispositivos de flutuação (“boias”), as quais podem dar maior conforto às crianças e auxiliá-las em casos de risco. Todavia, a aquisição deles deve ser atenta, uma vez que o tamanho e o correto funcionamento podem fazer com que eles não sirvam para salvar a vida delas. Nos casos de banheiras, podem ser utilizados assentos, uma vez que ocorrem diversos acidentes envolvendo banheiras (CONOVER, 2018).

Os métodos comportamentais envolvem os adultos e as crianças. Quanto aos adultos, a constante supervisão pelos pais, ininterrupta, sem distrações enquanto as crianças estiverem se banhando. Há evidências de que lapsos momentâneos de falta de atenção estão mais associados aos acidentes, do que a completa falta de supervisão (10%), segundo um estudo feito com 496 mortes de crianças por afogamento. Além disso, evitar o uso de álcool, ter conhecimento sobre os protocolos de parada cardíaca, manter os locais sinalizados e bem informados. Quanto às crianças, aulas de natação podem proporcionar a elas um maior costume a locais que exijam delas a habilidade de nadar, fazendo com que elas próprias possam se salvar em casos de perigo (WEISS, 2010).

Quanto às condutas sociais/governamentais, há o que já foi citado acima (orientação por parte dos pediatras. Há também sancionamento de leis restringindo consumo de álcool, exigindo salva-vidas com conhecimentos e certificado sobre condutas em paradas cardíacas. Por fim, devem ser realizadas campanhas conscientizando sobre o afogamento (MOTT, 2016).

4. CONCLUSÃO

Percebe-se que, principalmente crianças estão continuamente expostas ao risco de afogamentos, sendo associadas a curiosidade e imprevisibilidade das mesmas, especialmente em ambiente domiciliar, sejam piscinas ou durante o banho. Caso aconteça esse acidente é de extrema necessidade a anamnese completa, questionando os pais sobre as condições desta circunstância, como: tempo de submersão e temperatura do líquido.

Assim, pela leitura do estudo, é possível apresentar, brevemente, as manobras pré-hospitalares as quais devem ser feitas ainda no local do acidente, permitindo o

possível restabelecimento da ventilação e do fluxo sanguíneo da vítima por afogamento. Por conseguinte, elucidar a conduta para o tratamento da hipotermia conforme sua gravidade melhorando, consequentemente, o prognóstico desta criança.

Ademais, expor aos profissionais o manejo correto dos acidentados; sendo papel do médico responsável, também, alertar sobre a prevenção, ou seja, alertar sobre o uso de dispositivos de flutuação (boias e pranchas); supervisão ininterrupta parental ou do responsável local (professores e outros parentes); evitar o uso de álcool; ter conhecimento e ensinar as manobras de ressuscitação (RCP), para os responsáveis, e a importância da aprendizagem da natação, pois, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o melhor tratamento é a prevenção como mais importante esforço na redução de eventuais fatalidades.

Por fim, os autores exaltam o serviço das equipes de resgate e de atendimentos pré-hospitalares brasileiros que chegam de antemão no local do acidente. Estes profissionais, submetem-se ao perigo e realizam os primeiros procedimentos que são fundamentais para melhor prognóstico e redução de possíveis sequelas.

5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CONOVER, K. & ROMERO, S. Drowning prevention in pediatrics. Pediatric annals, v. 47, n. 3, p. e112-e117, 2018.

GOH, S. H. & LOW, B. Y. Drowning and near-drowning--some lessons learnt. Annals of the Academy of Medicine, Singapore, v. 28, n. 2, p. 183-188, 1999.

GONZALEZ-LUIS, G. E. M. A. *et al*. Use of the Pediatric Risk of Mortality Score as predictor of death and serious neurologic damage in children after submersion. Pediatric emergency care, v. 17, n. 6, p. 405-409, 2001.

HARRIES, Mark. Near drowning. Bmj, v. 327, n. 7427, p. 1336-1338, 2003.

HYDER, A.A. *et al*. Childhood drowning in low-and middle-income countries: Urgent need for intervention trials. Journal of paediatrics and child health, v. 44, n. 4, p. 221-227, 2008.

IDRIS A.H. *et al*. Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning: the "Utstein style". Resuscitation, v.59, n.1, p.45-57, 2003.

LAYON, A. Joseph *et al*. Drowning: update 2009. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, v. 110, n. 6, p. 1390-1401, 2009.

MARTINS, H.S.; DAMASCENO, M.C.T.; AWADA, S.B. Pronto-socorro: diagnóstico e tratamento em emergências. In: Pronto-Socorro: diagnóstico e tratamento em emergências, p. 2178-2178, 2008.

MOTT, T. & LATIMER, K. Prevention and treatment of drowning. American family physician, v. 93, n. 7, p. 576-582, 2016.

ORLOWSKI, James P.; SZPILMAN, David. Drowning: rescue, resuscitation, and reanimation. Pediatric Clinics of North America, v. 48, n. 3, p. 627-646, 2001.

PARANÁ, G. Manual de atendimento pré-hospitalar, p.133-135, 2018.

PLAISIER, B.R. Thoracic lavage in accidental hypothermia with cardiac arrest—report of a case and review of the literature. Resuscitation, v. 66, n. 1, p. 99-104, 2005.

SCAIFE, E.R. *et al*. An established extracorporeal membrane oxygenation protocol promotes survival in extreme hypothermia. Journal of pediatric surgery, v. 42, n. 12, p. 2012-2016, 2007.

SZPILMAN, D. *et al*. Drowning. New England journal of medicine, v. 366, n. 22, p. 2102-2110, 2012.

SZPILMAN, David *et al*. Manual de emergências aquáticas. Editora Revinter, No Prelo, 2013.

SZPILMAN, D. Near-drowning and drowning classification: a proposal to stratify mortality based on the analysis of 1,831 cases. Chest, v. 112, n. 3, p. 660-665, 1997.

VAN BEECK, E.F. *et al*. A new definition of drowning: towards documentation and prevention of a global public health problem. Bulletin of the World Health Organization, v. 83, p. 853-856, 2005.

VENEMA, A.M.; GROOTHOFF, J.W.; BIERENS, J.J.L.M. The role of bystanders during rescue and resuscitation of drowning victims. Resuscitation, v. 81, n. 4, p. 434-439, 2010.

WEISS, Jeffrey *et al*. Prevention of drowning. Pediatrics, v. 126, n. 1, p. e253-e262, 2010.

WHO. Burden of disease: Deaths estimates for 2008 by cause for WHO member states, health statistics and health information systems- Disease and injury country estimates. Geneva: World Health Organization, 2012.

ZUCKERBRAUN, N.S.; SALADINO, R.A. Pediatric drowning: current management strategies for immediate care. Clinical Pediatric Emergency Medicine, v. 6, n. 1, p. 49-56, 2005.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 55

CUIDADOS NEONATAIS NO COMBATE À MORBIMORTALIDADE INFANTIL

AUTORES

JOSÉ CARLOS BOSCHI[1]
BIANCA ZUCARELI[1]

FILIAÇÃO

[1]Faculdade de Medicina de Itajubá.

1. INTRODUÇÃO

O estudo acerca de neonatologia é um dos temas de maior destaque na área médica. Entende- se por período neonatal o intevalo de tempo que vai do nascimento até o momento em que a criança atinge seus vinte e oito dias de vida (MOORE & PERSAUD, 2008). Essa importante fase requer um cuidado continuado e diferenciado desde a etapa intrauterina até o pós-nascimento, devido a sua notoriedade para o desenvolvimento do indivíduo. Contudo, ainda há muito que se debater no que diz respeito aos cuidados neonatais necessários para um desenvolvimento eficiente, visto que esses cuidados ainda se encontram muito aquém do esperado em países menos desenvolvidos (ONU, 2020a).

De acordo com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), a maioria das mortes de recém-nascidos ocorre na Ásia e na África, devido principalmete à ausência de hospitais nas regiões carentes do globo, dificultando assim o trabalho de parto livre de bactérias e infecções. Além disso, ainda existe um déficit em recursos humanos e materiais, o que acaba por acarretar um aumento significativo na taxa de mortalidade neonatal. Do mesmo modo existem, ainda, outros fatores agravantes para tal situação, como questões culturais e sociais. Já países como o Japão se destacam pelo baixo indíce e pelo combate a essa problemática, tendo como resolução sempre o avanço da tecnologia e popularização da saúde (ONU, 2020a).

O Brasil, por sua vez, é uma das nações que vêm lutando pela redução da mortalidade pueril, porém ainda apresenta um alto índice de mortes infantis, sendo a maioria das vítimas crianças indígenas. Nos últimos anos, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a cada um mil nascidos vivos, vinte e cinco não conseguiram passar dos cinco anos de idade. Devido a esses dados, é perceptível que tal situação está diretamente associada a questões sociogeográficas e culturais, visto que campanhas para conscientização do combate à mortalidade neonatal ocorrem de maneira efetiva apenas em regiões brasileiras mais desenvolvidas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

Diante desse cenário, pesquisas mostram que uma das alternativas para atingir um menor número dessa taxa é garantir à população o acesso a profissionais de saúde qualificados para procedimentos, tanto no parto quanto no pós-nascimento, atuando

em intervenções vitais como aleitamento, imunização e medicamentos acessíveis. Visto isso, os cuidados direcionados ao neonato tornam-se necessários desde o momento em que ocorre a fecundação, havendo, ainda, uma atenção especial para o parto, devido ao demasiado número de mortalidades nesta circunstância (FIOCRUZ, 2020).

Dessa forma, cuidados neonatais associados à nutrição, crescimento e desenvolvimento da criança fazem parte da atuação da atenção primária infantil. Assim sendo, o acompanhamento do neonato não deve se restingir apenas ao ambiente hospiltalar, mas também no domiciliar (CAMPOS, 2018). Ademais, a atenção humanizada por parte dos profissionais é extremamente importante, uma vez que, caso a mãe não se sinta acolhida, não irá fazer o acompanhamento médico correto.

Por fim, esse trabalho tem por objetivo o debate acerca da importância de cuidados ao recém- nascido, a fim de reduzir as taxas de mortalidade dessa faixa etária, por meio da revisão de literaturas anteriores, abordando aspectos de saúde, culturais, econômicos e sociais.

2. MÉTODO

Este estudo se caracteriza como descritivo, com abordagem qualitativa e retrospectiva. As pesquisas foram feitas utilizando as ferramentas tecnológicas de sites da internet, como UNICEF e IBGE, além de outras fontes como artigos científicos de institutos renomados do Brasil, dentre eles FioCruz e Universidade de São Paulo (USP). Já os resultados obtidos foram selecionados através de dados estatísticos do Ministério da Saúde, artigos científicos das plataformas como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo e notas de atualização.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontram-se na literatura vários conceitos sobre cuidados neonatais. Com o advento da medicina foi possível perceber que a atenção com o recém-nascido (RN) poderia previnir possíveis doenças futuras, através de simples medidas como realização do pré-natal. Essa evolução ocorreu através da realização de exames médicos, tanto na gestante quanto no neonato em si, além do parto hospitalar ter se

tornado acessível, enraizando-se na cultura brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

Atualmente, no Brasil, é reconhecida a necessidade de um acompanhamento vasto nos exames pré-natais como o início da atenção neonatal (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2020). Os procedimentos se iniciam com atuação da atenção primária através de visitas domiciliares ou consultas cotidianas nas unidades de saúde assim que a mulher descobre que está gestante. Essa assistência é necessária, uma vez que é por meio dela que se consegue monitorar todo o período gestacional através de exames como toque vaginal, palpação das mamas, medida da altura uterina, entre outros. Além disso, é possível a realização de alguns procedimentos diretamente relacionados ao feto recém-fecundado, como, por exemplo, inspeção das paredes vaginais para garantir o alojamento do embrião, e coleta de sangue e de material para exame colpocitológico na mãe, conhecido popularmente como "Papanicolau", preventivo contra o câncer do colo do útero (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Dando continuidade a essa etapa fetal, por volta do quarto mês de vida do embrião começa-se uma série de acompanhamento por imagem, como ultrassonografia, que garante o conhecimento acerca do correto desenvolvimento do bebê. Outrossim, ainda ocorre a ausculta dos batimentos cardiofetais que possui extrema importância no controle da função cardíaca do feto e outras condições vitais para sobrevivência do mesmo devido à notoriedade do órgão. Por fim, na etapa final pré-nascimento, é possível determinar a Data Prevista do Parto (DPP), e, assim, proporcionar a identificação de possíveis riscos no parto visando tornar melhor o ato em ambas as partes, maternal e ao recém-nascido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Durante o nascimento, são realizadas as primeiras práticas diretamente ao neonato. Os cuidados prestados ao RN são essenciais para adaptá-lo e diminuir a morbi-mortalidade neonatal. Dentre essas práticas, deve-se iniciar com a adaptação auditiva e fisiológica extra-uterina do bebê, sendo a sua primeira hora de vida denominada de inatividade alerta em que dura, em média, quarenta minutos, significando um momento de sensibilização entre a relação infanto-maternal (CRUZ; SUMAM & SPÍNDOLA, 2007). Ainda nos primeiros minutos de vida, realiza-se o teste de APGAR, sendo este um dos métodos mais utilizados para a avaliação imediata do recém-nascido, com o intuito de avaliar cinco sinais objetivos – coloração da pele, pulso, irritabilidade reflexa, esforço respiratório e tônus muscular -

e atribuindo a cada sinal uma pontuação de zero a dois (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Ainda existem outros exames importantes a serem realizados no RN, contudo é importante destacar o aleitamento materno como uma importante etapa na vida do neonato, já que proporciona não somente alimento e nutrição, como também estimulação do sistema de defesa do bebê por meio do contato direto com os anticorpos da mãe. O aleitamento materno é considerado o alimento exclusivo para os primeiros seis meses de vida, sendo indicado, ainda, como complementar até o segundo ano de vida. Além de desempenhar papel fundamental na sobrevida infantil, esta prática gera melhor digestibilidade, aumento do afeto entre mãe e filho, menor quantidade de ácidos, diminuição da probabilidade de desencadear processos alérgicos, sendo ainda benéfico não somente ao bebê, mas também para a mãe, visto que gera menores condições de risco para o câncer de mama (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2015).

Outra cautela que deve ser iniciada no período neonatal e prosseguir durante toda vida da criança é o processo de imunização, que visa, por meio de vacinas básicas disponibilizadas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI)(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c), reduzir a mortalidade neonato e infantil. É indicado que todos os RNs, apresentando ou não estabilidade clínica, receba esses agentes imunobiológicos, destacando-se as vacinas contra doenças do tipo hepatite B, coqueluxe, tétano, poliomelite e várias outras que podem ser letais nesse período de vida (DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM UFRJ, 2020).

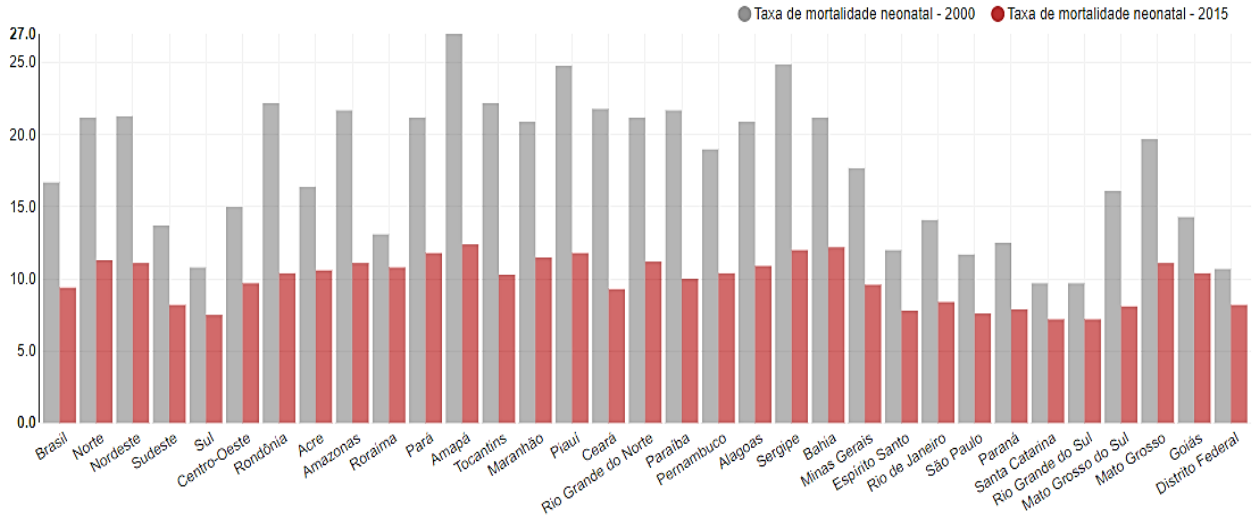
Destarte, para que toda essa prudência suprarreferida seja eficiente, é necessário que, durante todas as etapas, exista uma atenção humanizada por parte da equipe multiprofissional, concentrando os esforços no sentido de acolhimento e adotando medidas que assegurem a melhoria do acesso, cobertura e qualidade do atendimento, garantindo, assim, o princípio de universalidade e integralidade assegurado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Estatísticas de mortalidade neonatal no Brasil

Trazendo para a realidade brasileira, ainda é persistente o alto indíce de mortalidade neonatal. Percebe-se, através de pesquisas, que os indivíduos que sofrem

dessa problemática possuem um caráter social e cultural específico de localidades mais pobres e com menor acesso a condições sanitárias – Norte e Nordeste - no território do país, regionalizando assim o direito à saúde para regiões consideradas mais desenvolvidas e ricas – Sul e Sudeste (ONU, 2020a) (Figura 1). Através de programas e ações sociais, o Governo Federal busca investir em meios para acabar com as mortes evitáveis durante esse período, traçando metas como no máximo doze mortes a cada mil nascidos vivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a).

Figura 1. Taxa de mortalidade infantil brasileira dividida por região.



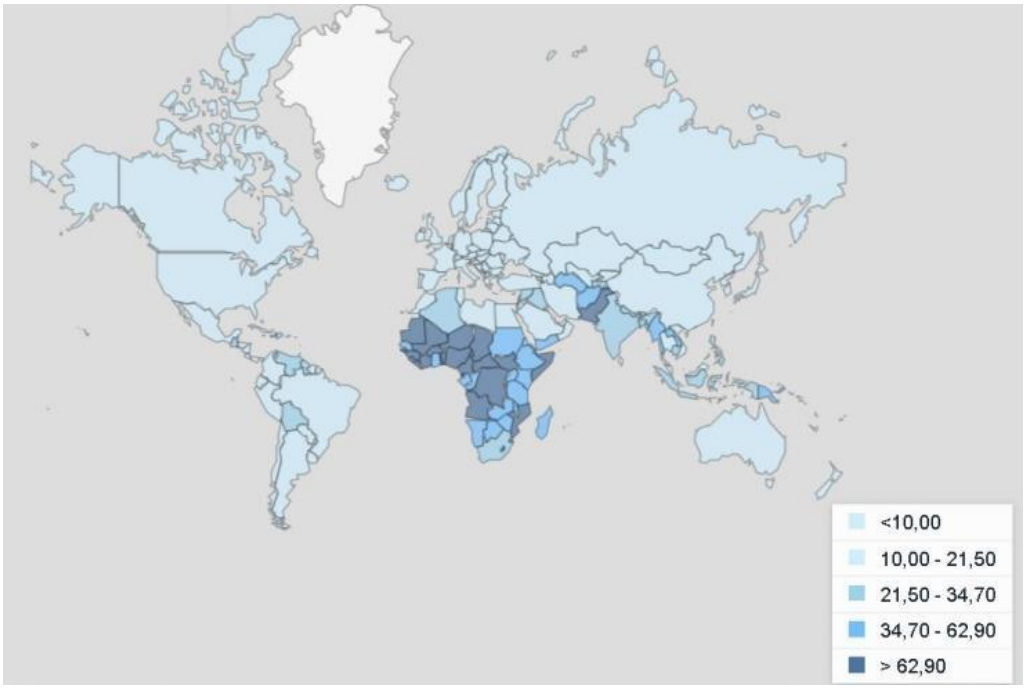
Fonte: Ministério da Saúde, 2020a.

Estatísticas de outros países

Segundo a Orgnização Mundial da Saúde (OMS), no mundo, mais mulheres e recém- nascidos sobrevivem do que em qualquer outro momento da história. Contudo, as taxas ainda são extremamente altas, atingindo o valor de 6,2 milhões de mortes neonatais mundiais por ano (Figura 2). Os países dos continentes africano e asiático são os mais afetados devido, principalmente, às condições de baixa nutrição, falta de acesso hospitalar e de cuidados médicos ou até mesmo defeitos congênitos e infecções de fácil combate. Dessa maneira, o combate à desigualdade e promoção da igualdade e equidade tornou-se meta global na Agenda 2030, traçada pela OMS no quesito de acessibilidade à área da saúde e nutrição por meio do acesso a alimentos (ONU, 2020b).

Em contraste a essa realidade, os países europeus e alguns outros desenvolvidos, como o Japão, são destaques mundiais no que tange ao combate da morbimortalidade infanto-neonatal. O meio de prevenção utilizados por essas potências está principalmente baseado em garantir o acesso à saúde por meio de maior quantidade de hospitais, assim como promover o aumento do número de profissionais capacitados para atuar nesta área (ONU, 2020).

Figura 2. Mapa referente à taxa de mortalidade infantil mundial no ano de 2019 com valores referentes a cada mil nascidos vivos.



Fonte: The World Bank (2020).

4. CONCLUSÃO

Através das informações apresentadas neste trabalho, foi possível perceber a importância dos cuidados com o recém-nascido para o correto desenvolvimento do mesmo, e como se faz essencial a atualização acerca dos fundamentos e práticas neonatais, a fim de promover um melhor tratamento para esses pacientes. Ainda nesse contexto, foi notório que a maioria das mortes neonatais poderia ser facilmente evitada por meio da acessibilidade a procedimentos médicos de qualidade, assim como simples práticas, tais como amamentação e imunização, sendo fundamental que os cuidados com o RN sejam realizados de maneira humanizada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAMPOS, A. P. S. Dor neonatal: conhecimento, atitude e prática da equipe de enfermagem. Brazilian Journal Of Pain, [s. l.], v. 1, n. 4, p. 354–358, 2018

CRUZ, D. C. S.; SUMAM, N. S.; SPÍNDOLA, T. Os cuidados imediatos prestados ao recém-nascido e a promoção do vínculo mãe-bebê. [s. l.], 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/reeusp/v41n4/20.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM UFRJ. Uso de Imunobiológicos na Unidade Neonatal. [s.l: s.n.]. Disponível em: http://www.me.ufrj.br/images/pdfs/protocolos/enfermagem/uso_de_imunologicos_na_unidade_neonatal.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

FIOCRUZ. Atenção ao Recém-Nascido. 2020. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao- ao-recem-nascido/. Acesso em: 20 out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Assistência pré-natal: normas e manuais técnicos. [s.l: s.n.]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd05_04.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema Único de Saúde (SUS): princípios e conquistas. Brasília. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sus_principios.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Humanização do parto. Brasília. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/parto.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atenção à saúde do recém-nascido : guia para os profissionais de saúdeSemiologia Médica. Brasília. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_profissionais_v1.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Taxa de Mortalidade Neonatal. 2020a. Disponível em: https://odsbrasil.gov.br/objetivo3/indicador322. Acesso em: 20 nov. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Importância do pré-natal. 2020b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/dicas- em-saude/2198-importancia-do-pre-natal. Acesso em: 13 out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Imunização (PNI). 2020c. Disponível em:

http://www.blog.saude.gov.br/index.php/entenda-o-sus/50027-programa-nacional-de-imunizacoes-pni. Acesso em: 12 nov. 2020.

MOORE, K. L. & PERSAUD, T. Embriologia Clínica. [s.l: s.n.], 2008.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 56

SEPSE NA VISÃO DO PEDIATRA: MANEJO NA PRIMEIRA HORA

AUTORES

IASMIM MEDEIROS[1]
AMANDA MARAN FILGUEIRA[1]
FELIPE COSTA MARQUES NINOMIYA[2]
MARIANA RODRIGUES SANTOS[2]
LARYCHELLE DE PINHO ANTUNES[2]
MAISA SANTOS VALDERRAMAS TALON[3]

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico (a) de Medicina, Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, MT.
[2]Médico (a) pelo Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, MT.
[3]Médica, pediatra, especialista em emergências.

1. INTRODUÇÃO

Sepse é uma palavra derivada do grego (*sepsis*) que tem o significado de "putrefação, "tornar-se pútrido" e pode ser definida por uma resposta sistêmica metabólica inflamatória a um agente nocivo ao organismo seja ele bactéria, vírus, fungos ou protozoário, manifestando-se de forma complexa e dinâmica com diferenças manifestações clínicas podendo variar entre os indivíduos (BRASIL, 2015).

Sepse é a principal causa de mortalidade de crianças em Unidade de Terapia intensiva pediátrica e está associada à disfunção orgânica. O reconhecimento e tratamento precoce reduz a ocorrência de choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, com consequente redução da morbimortalidade, bem como na diminuição do tempo de internação hospitalar (BRASIL, 2015).

O objetivo deste estudo é aprofundar os conhecimento em sepse e choque séptico na população pediatrica, através de um caso clínico fundamentado, com enfase no manejo na primeira hora.

2. MÉTODO

O presente estudo baseia-se no desenvolvimento de um caso clínico embasado sobre Sepse na população Pediátrica. Assim, a fundamentação foi realizada através de m revisão bibliográfica, utilizando os artigos mais relevantes publicados entre os anos 2013 e 2020. A busca foi realizada na base de dados Pubmed e LILACS, utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do *Medical Headings* (MeSH) da *U.S. National Library of Medicine*. As palavras utilizadas foram "*Septic", "Shock*", e "*Infant*". Os critérios de inclusão foram artigos publicados em língua inglesa e portuguesa que abordassem o diagnóstico e o manejo terapêutico de sepse e choque séptico na primeira hora em pediatria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Caso Clínico:

Paciente, V.L.M, sexo feminino, 1 ano e 10 meses, chegou ao pronto atendimento, trazida pela mãe, com queixa de febre não aferida e hiporexia há quatro

dias. Há dois dias buscou atendimento médico e recebeu alta apenas com medicações sintomáticas. Evoluiu há um dia com desconforto respiratório e três episódios de vômitos de caráter alimentar.

Mãe nega patologias prévias da criança, alergias e hospitalizações anteriores. Refere ainda calendário vacinal adequado à faixa etária.

Ao exame físico, observou-se frequência respiratória (FR) de 65 irpm (incursões respiratórias por minuto), frequência cardíaca de 162 bpm (batimentos por minuto), pressão arterial de 84 x 42 mmHg, temperatura axilar de 38,2ºC, saturação de oxigênio (SatO2) 94% em ar ambiente.

Ectoscopia: Paciente em Regular estado geral, hipoativa, mas reativa. Mucosas secas, olhos encovado, anictérica, acianótica. Glasgow 12, pupilas isocóricas fotorreagentes.

Aparelho cardiovascular: Bulhas cardíacas regulares em 2 tempos, normofonéticas sem sopros ou frêmitos. Pulsos periféricos (radiais) finos e Pulsos centrais palpáveis. Tempo de enchimento capilar igual a 4 segundos.

Aparelho respiratório: Tórax atípico, com expansibilidade preservada. Presença de batimento de asa de nariz, tiragem subcostal, intercostal e de fúrcula. Murmúrios vesiculares universalmente audíveis com presença de estertores crepitantes bilateralmente em bases pulmonares.

Abdome: Abdome semi-globoso. Ausência de lesões de pele ou abaulamentos visíveis. Abdome distendido, mas flácido. Ruídos hidroaéreos presentes. Ausência de visceromegalias ou sinais de irritação peritoneal.

Membros: Membros simétricos, com presença de púrpuras e equimoses no quadril e em membros inferiores. Ausência de edemas. Ausência de adenomegalias

Dessa forma, fora suspeitado de quadro de Sepse no paciente, a princípio de foco infeccioso pulmonar, solicitando-se exames laboratoriais, vinculados a duas amostras de hemocultura e uma de urinocultura, bem como radiografia simples de tórax.

Paciente recebeu prontamente antibioticoterapia empírica de amplo espectro, com ceftriaxona e claritromicina, bem como reposição volêmica à paciente com cristaloide na dose de 20 mL/kg, em 5 minutos, repetindo-se até 60 mL/kg. Além disso, nas medidas de estabilização, fora optado por realizar oferta de oxigênio suplementar, em máscara não reinalante.

Desse modo, enquanto se mantinha a reavaliação da paciente conforme a reposição volêmica, a paciente apresentou os seguintes parâmetros: FR de 63 irpm, FC de 160 bpm, pressão arterial de 85 x 48 mmHg, temperatura axilar de 37,6ºC, $SatO_2$ 94% em ar ambiente.

Com isso, paciente fora caracterizada com choque séptico, refratário a reposição fluida e iniciado dopamina, na dose de 5 mcg/kg/min. Paciente transferida para Unidade de Terapia Intensiva para seguimento do quadro.

Assim que admitida, apresentou piora de padrão respiratório com queda de SatO2 e permanência de hipoatividade, sendo intubada e acoplada a ventilação mecânica.

Com paciente monitorizada e estabilizada de seu quadro inicial, teve-se acesso aos exames solicitados na admissão hospitalar:

Tabela 1. Exames laboratoriais da admissão do paciente V.L.M.

Hemoglobina 9,6	**PCR 7,34**
Hematócrito 28%	TGO 16 UI
Plaquetas 273.000	TGP 16
Leucócitos 1.960 (72% Neutrofilos / 5% Bastões / 18% Linfócitos / 0% Eosinófilos	Ureia 16,5
	Creatinina 0,16

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Maisa Talon.

Tabela 2. Gasometria arterial da admissão do paciente V.L.M.

PH 7,34	**BIC 12**
PO_2 134%	BE – 11,6
PCO2 21	SPO_2 98%

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Maisa Talon.

Figura 1. Radiografia simples de tórax do paciente V.L.M.

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Maisa Talon.

3.2. Fundamentação Teórica:

O diagnóstico de sepse deve ser feito o mais precocemente possível a fim de melhorar a sobrevida e diminuir os custos com sistema de saúde. (CARVALHO *et al.*, 2019; WEISS *et al.*, 2020).

Dessa forma, sepse cursa com uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) associada a um foco infecioso. Logo, o paciente com sepse obrigatoriamente precisa apresentar variação da temperatura (febre ou hipotermia) ou variação na contagem dos leucócitos (leucocitose ou leucopenia) associado a presença de um foco infeccioso. É importante destacar que apenas a variação da frequência cardíaca e respiratória não configura como sepse (CARVALHO *et al.*, 2019; WEISS *et al.*, 2020).

A sepse grave na criança ocorre quando há presença de sepse mais uma disfunção orgânica, sendo esta de origem cardiovascular ou respiratória, ou se for constituída de sepse mais disfunção de dois ou mais órgãos que não sejam o sistema respiratório e cardíaco. Já o choque séptico acontece quando há um quadro de sepse associado a disfunção cardiovascular não responsiva a volume (CARVALHO *et al.*, 2019; WEISS *et al.*, 2020).

É importante compreender que a sepse é uma condição que pode refletir em danos para diversos sistemas. Como o sistema respiratório, cardiovascular, sistema nervoso central, hematológico e renal. Assim, é fundamental coletar exames laboratoriais para pesquisa de disfunções orgânicas (CARVALHO *et al.*, 2019; WEISS *et al.*, 2020).

Em 2005 foram implementadas definições de sepse e seus estágios evolutivos que respeitam as particularidades da faixa etária pediátrica (Tabela 1). Além disso, foram definidos valores de normalidade para os sinais vitais e parâmetros laboratoriais (Tabela 2), bem como definições das disfunções orgânicas (Tabela 3) (CARVALHO *et al.*, 2019; WEISS *et al.*, 2020; PIZARRO *et al.*, 2010).

Tabela 1. Definições dos termos relativos a sepse e seus estágios evolutivos em crianças.

Estágio	Definição
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS): pelo menos 2 critérios, sendo que um deve ser anormalidade na temperatura ou na contagem de leucócitos: - Temperatura central > 38,5 C ou < 36 C. - Taquicardia (FC > 2 DP) na ausência de estímulo externo, drogas ou dor, ou persistência sem

	explicação por mais de 0,5 a 4 horas ou bradicardia para < 1 ano (FC < percentil 10) na ausência de drogas, estímulo vagal, doença cardíaca ou inexplicada por mais de 0,5 hora. - FR média > 2 DP ou VM por processo agudo não relacionado a doença neuromuscular ou anestesia. - Aumento ou diminuição da contagem de leucócitos para idade (não induzida por quimioterapia) ou > 10% de neutrófilos.
Infecção	suspeita ou confirmada ou síndrome (clínica, laboratorial ou imagem) com alta probabilidade de infecção.
Sepse	SRIS associada a infecção suspeitada ou comprovada.
Sepse Grave	sepse associada à disfunção cardiovascular ou SDRA ou sepse associada a 2 ou mais outras disfunções.
Choque séptico	sepse grave associada a disfunção cardiovascular, com hipotensão refratária a volume

Fonte: Adaptada de Weiss *et al.* (2020).

Tabela 2. Valores de anormalidade dos sinais vitais e variáveis laboratoriais de acordo com a idade.

Faixa etária	FC (bpm)		FR (irpm)	Contagem de leucócitos (x 10^3 mm^3)		Hipotensão
	Taquicardia	Bradicardia	Taquipneia	Leucocitose	leucopenia	PAS (mmHg) < PS
0 dia a 1 semana	>180	<100	>50	> 34	NA	<59
1 semana a 1 mês	>180	<100	>40	> 19,5	<5	<69
1 mês a 1 ano	>180	<90	>34	> 17,5	<5	<75
>1 a 5 anos	>140	NA	>22	> 15,5	<6	<74
>5 a 12 anos	>130	NA	>18	> 13,5	< 4,5	<83
>12 anos <18 anos	>110	NA	>14	> 11	< 4,5	<90

Fonte: Adaptada de Weiss *et al.* (2020).

Tabela 3. Critérios de disfunção orgânica múltipla.

Sistema	Critérios
Cardiovascular	apesar de > 40 mL/kg solução isotônica intravenosa na 1ª hora, persiste com: Hipotensão (↓PA < P5th ou PS < 2DP) ou Necessidade de droga vasoativa para manter a PA, sendo dopamina > 5 mcg/kg/min **OU** Dois dos seguintes: acidose metabólica não explicada (BE < 5 mEq/L); lactato > 2 vezes; DU < 0,5 mL/kg/h; TEC > 5"; gradiente de temperatura central/periférica > 3 C
Respiratória	PaO2/FiO2 < 300 sem cardiopatia congênita cianogênica ou doença pulmonar crônica

	OU
	$PaCO_2$ >65 ou 20 mmmHg acima do basal ou
	Necessidade de ventilação não invasiva ou invasiva não eletiva
Neurológica	Glasgow < ou igual a 11 **OU**
	Alteração aguda do estado mental com queda do Glasgow > ou igual 3 pontos do basal
Hematológica	Plaquetas < 80.000 ou queda em 50% do maior valor registrado nos últimos 3 dias
	OU
	RNI >2
Renal	Creatina sérica > ou igual 2 vezes valores normais ou aumento de 2 vezes o basal
Hepatológico	Bilirrubina total > ou igual a 4 (exceto RN) **OU** ALT 2 vezes o normal

Fonte: Adaptada de Weiss *et al.* (2020).

Por sua vez, foram feitas propostas de novas definições para a população adulta, abordadas no Sepsis-3, cujos conceitos estão sendo adaptados para a população pediátrica também. Assim, o SOFA score para pediatria – ou pSOFA -, baseia-se na avaliação dos sistemas neurológico, hepático, cardiovascular, respiratório, renal e coagulação, com pontuações de 0 a 4. Logo, apresentar-se-á com valores finais oscilando entre 0 (condição normal, sem chance de sepse) até o máxio de 24 (choque séptico grave) (GARCIA *et al*, 2020).

Com isso, teria-se a apresentação em dois conceitos para pacientes pediátricos (Tabela 4). No entanto, na avaliação voltada para a população pediatrica brasileira, o Sepsis-3 apresenta dificuldade em aplicação e não atende as necessidades de acurácia e segurança para identificação de condições de sepse ou choque séptico (GARCIA *et al*, 2020).

Tabela 4. Definições Sepsi-3.

Conceito	Definição
Sepse	Infecção suspeita o confirmada associada com aumento agudo no escore pSOFA > 2 pontos (nas 48 horas prévias até 24 horas de infecção)
Choque séptico	Os mesmos critérios citados acima em criança que recebe drogas vasoativas associadas com lactato sérico superior a 2 mg/dL

Fonte: Adaptada de Garcia *et al.* (2020).

Para tanto, ainda tem-se outro escore pediátrico preditivo de disfunção orgânica denominado Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 score (PELOD-2), que assim como

o pSOFA, apresenta-se com aplicação limitada na população pediátrica brasileira como método definidor/diagnóstico. Assim, ambos serão os mais acurados para definição de prognóstico e risco de mortalidade em crianças, sendo que, comparativamente, o pSOFA se apresena como melhor preditor de mortalidade quando comparado com o PELOD-2 (GARCIA *et al*, 2020).

Além disso, o uso do lactato sérico como marcador de gravidade, embora tenha relação, não há solidez científica para utilizá-lo como critério na população pediátrica, acarretando no risco de não identificar pacientes com quadros de sepse, mas que não tenham alteração de lactato (GARCIA *et al*, 2020).

A padronização do atendimento com a confecção de protocolos de tratamento (Tabela 5) são fundamentais para o manejo diagnostico e terapêutico e reduzem o atraso na identificação dos casos de sepse (CARVALHO *et al.*, 2019).

Tabela 5. Sugestões de pacotes de reconhecimento, ressuscitação e estabilização e de avaliação de performance.

Pacotes	Itens
Pacote de reconhecimento	Ferramenta de triagem
	Avaliação clinica em 15 minutos para todas as crianças com suspeita de sepse grave
	Iniciar tratamento em ate 15 minutos
Pacote de ressuscitação e estabilização	Acesso vascular em 5 minutos
	Ressuscitação fluídica precoce em ate 30 minutos
	Antibiótico de amplo espectro na primeira hora
	Choque séptico refratário a fluidos—inotrópicos/vasopressor (em até 60 minutos)
	Avaliação multimodal – otimizar tratamento
Avaliação de performance	Avaliar aderência aos pacotes de reconhecimento, ressuscitação e estabilização.
	Avaliar o processo e identificar barreiras
	Implantar estratégicas de melhoria

Fonte: Adaptada de Ilas (2019).

Nas crianças com suspeita de sepse sem disfunção orgânica identificada no exame clinico, o médico deverá coletar o kit sepse para avaliar a presença de disfunção orgânica, normalmente composto por hemograma completo, gasometria arterial ou

venosa, teste de glicose rápido, lactato, eletrólitos, creatinina, bilirrubina, coagulograma, hemoculturas e culturas de sítios suspeitos (ILAS, 2019).

Nas crianças com suspeita de sepse grave e/ou choque séptico é imprescindível realizar monitorização efetiva, garantir via aérea pérvia, manter perfusão adequada, coletar exames laboratoriais, instituir antibioticoterapia precocemente (Tabela 6) (ILAS, 2019).

Tabela 6. Manejos básicos

Manejo	Aplicação
Monitorização	oximetria de pulso, frequência cardíaca, ECG contínuo, medida da pressão arterial não invasiva, temperatura, débito urinário, glicose sérica e cálcio iônico
Via aérea	oxigenação a 100% ou ventilação mecânica não invasiva ou invasiva quando houver insuficiência respiratória (aumento importante do esforço respiratório, hipoventilação ou alteração do estado mental).
Circulação	acesso venoso dentro dos primeiros 5 minutos (intravenoso ou intraósseo); reposição volêmica inicialmente 20 ml/kg com solução salina ou Ringer lactato em infusão rápida (reavaliar clinicamente o paciente após cada infusão até atingir 60 ml/kg ou até melhorar a perfusão).

Fonte: Adaptada de Ilas (2019).

Frente a avaliação das vias aéreas, fornecer oxigênio inicialmente através de máscara não reinalante com reservatório, caso seja identificado redução da perfusão tecidual e do nível de consciência, a fim de, avaliando-se subsequentemente a necessidade de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva (DAVIS *et al.*, 2017).

Ademais, quando a intubação orotraqueal quando está indicada, recomenda-se, se possível, realizar a ressuscitação volumétrica e infusão de drogas vasoativas antes da intubação pelo risco de hipovolemia absoluta ou relativa agravada pelo procedimento, disfunção cardíaca ou supressão do eixo hormonal adrenal pelas drogas da sequência rápida de intubação. Dentre as drogas, a cetamina associada com atropina como pré-medicação é uma excelente combinação para pacientes em choque (ILAS, 2019).

Nesse momento inicial, deve-se obter um acesso venoso periférico ou intraósseo, a fim de realizar a ressuscitação inicial, com administração em bolus de 20 mL/kg/etapa, entre 10 e 20 minutos, com cristaloide ou coloide, preferencialmente ringer lactato – excetuando-se em crianças com hiponatremia documentada ou risco de aumento da pressão intracraniana -, em uma máxima de 60 mL/kg ou se sinais de

insuficiência cardíaca. Tal manejo recomenda-se que seja feito até que a perfusão tecidual, o fornecimento de oxigênio e a pressão sanguínea sejam adequados, sendo que pacientes em choque séptico normalmente requerem até 60 mL/kg na primeira hora. Assim, em caso de choque refratários, deve-se iniciar medicações inotropica e/ou vasopressoras em até 60 minutos (DAVIS *et al*., 2017; GARCIA *et al,* 2020).

Ademais, o modo de realização da administração da fluidoterapia será determinada conforme a disponibilidade de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Assim, quando a UTI está disponível, segue-se ao uo padrão descrito, com 10 a 20 mL/kg por bolu, fazendo no máximo 40 a 60 mL/kg em 1 hora com reavaliações frequentes após cada infusão. Caso não se tenha a disponibilidade de UTI, avalia-se se o paciente estiver normotenso, iniciando assim fluidoterapia de manutenção, ao passo que se hipotenso, realiza-se bolus de 10 a 20 mL/kg com o máximo de 40 mL/kg em 1 hora. (GARCIA *et al*, 2020; WEISS *et al*., 2020).

Assim, mesmo após a realização de reposiçao volêmica, em no máximo 60 minutos, caso não haja reposta, inicia-se o manejo conforme o tipo de choque presente no paciente. Nos casos de choque frio (Tabela 7), recomenda-se o uso de dopamina ou adrenalina, sendo que se não responsivo, pode-se ainda utilizar a Milrinona – se presença de pressão arterial normal e resistência vascular periférica aumentada, ou nova expansão volêmica, se ausência de insuficiência cardíaca (DAVIS *et al*., 2017).

Por sua vez, nos casos de choque quente (Tabela 7), recomenda-se o uso de noradrenalina, para manter a pressão arterial média para a idade, e dobutamina e concentrado de hemácia, para manter a saturação venosa central (DAVIS *et al*., 2017).

Ressalta-se que clinicamente não é possível definir se o choque realmente é frio ou quente. Frente a isso, recomenda-se que seja feita monitorização invasiva para definição correta. No entanto, a avaliação clínica guiará tal caracterização, a qual auxilia o manejo dos pacientes, mesmo sem a definição definitiva. (GARCIA *et al,* 2020; WEISS *et al.*, 2020).

Além disso deve ser avaliado a possibilidade de se administrar corticoide, caso o choque seja resistente a catecolaminas, indicando-se a Hidrocortisona na presença de Insuficiência Adrenal Absoluta, ao passo que, caso não se alcance os parâmetros hemodinâmicos esperados (Tabela 8), deve-se descartar outras causas associada, como derrame pericárdico ou pneumotórax. Assim a Figura 2 resume as condutas farmacológicas no choque séptico (CARVALHO *et al.*, 2019; GARCIA *et al*, 2020).

Tabela 7. Fases do choque séptico.

Sinais Clínicos	Choque Quente	Choque Frio
Pele	Quente	Marmórea e fria
Tempo de enchimento capilar	< 2 segundos ou "*flush*"	Prolongado (>2 segundos)
FC	Taquicardia	Taquicardia
Pulsos	Amplos	Finos
Nível de consciência	Alteração do nível de consciência (irritabilidade/ sonolência)	Alteração do nível de consciência (irritabilidade/ sonolência)
Diurese	Oligúria < 1 mL/kg/hora	Oligúria < 1 mL/kg/hora
PA	Adequada para a idade no ínicio ou hipotenso	Adequada para a idade no ínicio ou hipotenso

Fonte: Adaptada de Carvalho *et al.* (2019)

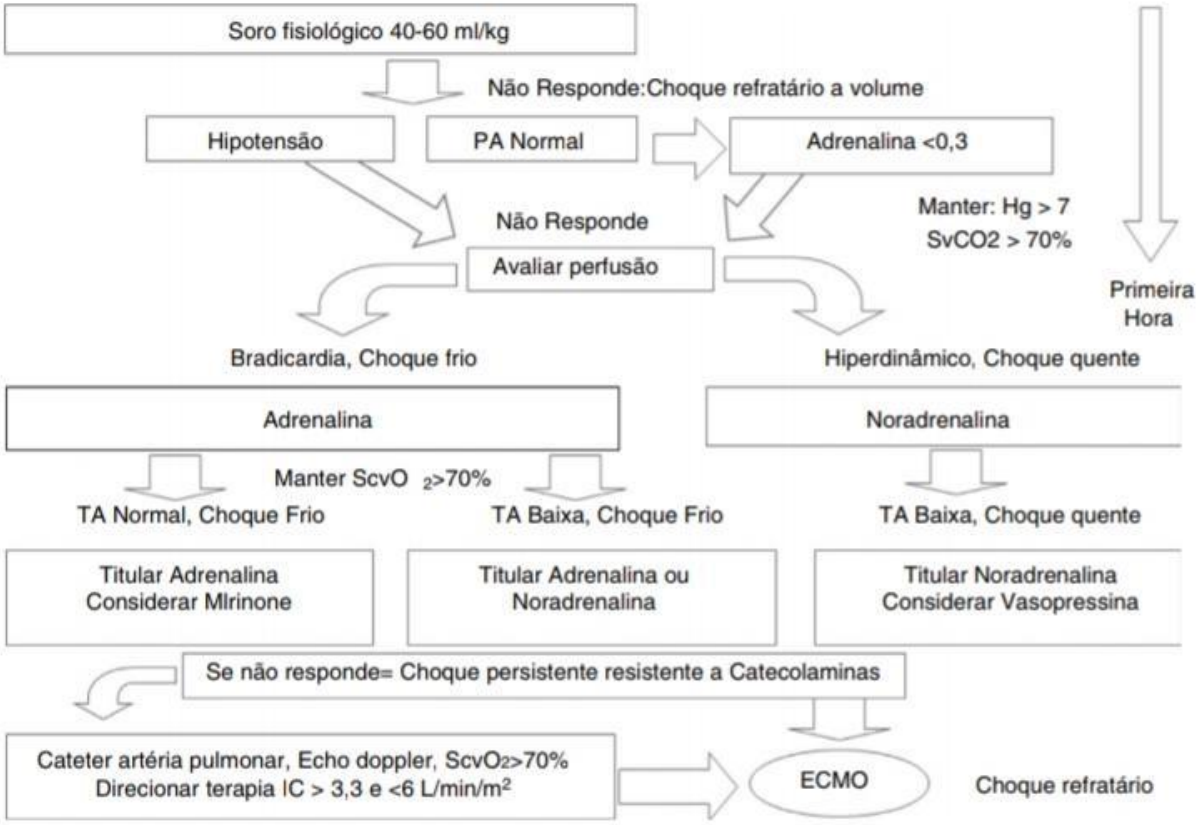
Além disso, outro aspecto importante, de inicio precoce é a antibioticoterapia de amplo espectro (Tabela 9), por via endovenosa, preferencialmente após a coleta de culturas, mas idealmente dentro da primeira hora, o que acarretará na maioria das vezes em ser uma escolha empírica. Por sua vez, tal manejo acarretará na redução de tempo de internação e mortalidade do paciente, bem como na duração da disfunção de órgãos (ILAS, 2019; CARVALHO *et al*, 2019; GARCIA *et al*, 2020).

Tabela 8. Alvos terapêuticos da 1ª hora - os alvos terapêuticos na ressuscitação de crianças com sepse grave e choque séptico.

Método de avaliação	Alvos terapêuticos desejáveis da 1ª hora
Tempo de enchimento capilar	≤ 2 segundos
Pressão arterial sistólica	Normal para a faixa etária
Avaliação de pulso	Ausência de diferença entre pulso central e periférico
Presença de diurese	>1mL/kg/h
Extremidades	Aquecidas
Estado neurológico	Estado mental normal
Saturação venosa central*	SvcO2 ≥ 70%
Índice cardíaco*	3,3-6,0 L/min/m2
Pressão de perfusão*	Normal para a faixa etária
***Se paciente em uso de cateter venoso central ou monitorização invasiva**	

Fonte: Ilas (2019).

Figura 2. Esquema simplificado do suporte farmacológico a criança com choque séptico. PA: pressão arterial; IC: Índice cardíaco; ECMO: Oxigenação por membrana extracorpórea.



Fonte: Garcia *et al* (2020), Adaptado de Davis *et al*.(2017).

Em crianças maiores de 28 dias, sem imunossupressão, o esquema de tratamento empírico baseia-se, preferencialmente, em terapia antimicrobiana utilizando vancomicina associada à cefotaxima ou ceftriaxona. Ainda considera-se a adição de um aminoglicosídeo (por exemplo, gentamicina) para possível fonte genito urinária e/ou piperacilina com tazobactam, clindamicina ou metronidazol para possível fonte gastrointestinal. A terapia antimicrobiana deve ser modificada com base nos resultados da cultura, incluindo a susceptibilidade antimicrobiana e o curso clínico do paciente: considerar a idade do paciente, sua história, as comorbidades prévias e os padrões de resistência local (ILAS, 2019; CARVALHO *et al*, 2019).

Tabela 9. Sugestões de antibioticoterapia.

Situação	Sugestão
Recém-nascido	ampicilina + gentamicina + aciclovir + vancomicina
Lactente > 4 semanas de idade	cefotaxima + vancomicina
Síndrome de choque tóxico	clindamicina + vancomicina
Meningite	ceftriaxona
Hematológico/ oncológico	cefepima + tobramicina + vancomicina
*Dependendo do foco primário e da resistência antimicrobiana local	

Fonte: Carvalho *et al.* (2019).

4. CONCLUSÃO

A sepse é uma doença sistêmica que acarreta em repercussões deletérias para o público pediátrico caso não ocorra uma intervenção eficaz. Desse modo é imprescindível entender as particularidades do público pediátrico no momento do diagnóstico a fim de que ocorra o diagnóstico precoce da sepse/choque séptico, permitindo assim o tratamento adequado que visa primordialmente antibioticoterapia e ressuscitação volêmica. Essas medidas são fundamentais para diminuir os altos níveis de morbimortalidade e custos financeiros em unidades de terapia intensiva.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Conselho Regional De Medicina. Estudos da Sepse: Um problema de saúde pública. Brasília, p. 90, 2015.

CARVALHO, B.C. *et al.* Sepse e choque séptico pediátrico. Departamento científico de Terapia Intensiva. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019.

DAVIS, A.L. *et al.* American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Critical Care Medicina, v. 45, n. 6, p. 1061-1093, 2017.

GARCIA, P.C.R. *et al.* Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. Journal de Pediatria, v. 96, n. S1, p. 87-98, 2020.

ILAS. Protocolo Clínico Pediatrico. Instituto Latino Americano de Sepse; 2019.

PIZARRO, C.F. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico. In: Delgado AF. *et al.* Terapia intensiva. Manole, v.1, n.2, p 112-128, 2010.

WEISS, S.L. *et al*. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction: 2020. Critical Care Medicine, p S10-S67, 2020.

FUNDAMENTOS E PRÁTICAS PEDIÁTRICAS E NEONATAIS

Editora Pasteur

CAPÍTULO 57

ATENÇÃO AMBULATORIAL A CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

AUTORES

LETÍCIA GIANCOLI JABOUR[1]
DÉBORA RODRIGUES MARTIONS[1]
GABRIELA COSTA CARVALHO[1]
LAÍS RODRIDUES MAIA[1]
LARISSA VALDIER CERQUEIRA[1]
LUCAS MIZRAHY LIMA[1]
MARIANA CAMPOS[1]
VICTÓRIA MARQUES CÂNDIDO[1]
VÍVIAN MARIA GOMES DE OLIVEIRA[1]
WILLIANE CROLMAN DE OLIVEIRA[1]
BÁRBARA COSTA NICÁCIO[2]
NAYARA ZINATO CÁRIA[2]
LESLIÊ APARECIDA DE FREITAS[3]
CACILDA ANDRADE DE SÁ[4]
MÁRCIA HELENA FAVERO DE SOUZA[5]

FILIAÇÃO

[1] Discente da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), MG.
[2] Médica Residente, Hospital Universitário da UFJF / EBSERH, MG.
[3] Assistente social do Hospital Universitário da UFJF / EBSERH, MG.
[4] Psicóloga e Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da UFJF, MG.
[5] Psiquiatra da infância e Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da UFJF, MG.
.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, 2013), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) caracteriza-se por déficits persistentes na comunicação e na interação social em múltiplos contextos, incluindo déficits na reciprocidade social, em comportamentos não verbais de comunicação usados para interação social e em habilidades para desenvolver, manter e compreender relacionamentos. Além dos déficits na comunicação social, o indivíduo com TEA também apresenta padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. A gravidade é distinta entre os portadores e é avaliada segundo o nível de apoio e de suporte necessários em relação aos déficits, variando entre os níveis um, dois e três.

Até 1980, o autismo se encontrava dentro do grupo de psicoses infantis, passando a ser considerado um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento. Nas classificações da CID-10, da Organização Mundial da Saúde (1992), e do DSM-IV, da Associação Psiquiátrica Americana (1994), foram incluídos também, dentro dos transtornos invasivos do desenvolvimento, a Síndrome de Asperger, o Transtorno Desintegrativo da Infância, a Síndrome de Rett e os quadros atípicos ou sem outra especificação. A partir do DSM-5, o termo Transtorno do Espectro Autista começou a ser utilizado para se referir a uma parte dos Transtornos invasivos do desenvolvimento, sendo excluídos a Síndrome de Rett e o Transtorno Desintegrativo da Infância, e passando a integrar o grupo dos Transtornos do Neurodesenvolvimento (Ministério da Saúde, 2014).

Estimativas apontam um aumento na prevalência do TEA nos últimos anos. Nos Estados Unidos da América, encontrou-se a estimativa de 1 para cada 150 crianças de 8 anos em 2000 e 2002. Esse valor aumentou para 1 para cada 68 crianças em 2012, chegando à prevalência de 1 para 58 em 2014 (PEDIATRIA, 2019). Estudos mostram que há uma maior prevalência de TEA em meninos do que em meninas na proporção de cerca de 4:1, sendo as estimativas de herdabilidade do transtorno entre 37% até mais de 90% (DSM-V).

Segundo as Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro Autista (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014), é de extrema importância o diagnóstico de TEA em crianças, uma vez que o início tardio das intervenções resulta

em resultados menos satisfatórios. Portanto, os profissionais de saúde precisam estar atentos aos sinais precoces de atrasos e desvios no desenvolvimento, com o intuito de identificar sinais de alerta que se correlacionam com o TEA. Após a confirmação diagnóstica, é recomendada a avaliação do nível de funcionalidade do paciente, identificando as suas potencialidades e comprometimentos. É recomendado que o paciente seja avaliado e acompanhado por uma equipe interdisciplinar constituída de pediatra, psiquiatra, neurologista, psicólogo, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, assistente social e enfermeiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivos revisar conceitos referentes a etiologia, diagnóstico e tratamento do TEA, bem como apresentar um relato de experiência acerca do atendimento realizado pela equipe multidisciplinar do Ambulatório de Atenção a Crianças e Adolescentes com Transtorno do Espectro Autista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

2. ETIOLOGIA

A etiologia do TEA não é totalmente conhecida, entretanto estudos mostram uma forte influência genética no desenvolvimento do transtorno. Estudos de coorte identificaram uma incidência que varia entre 12-19% de TEA em indivíduos que apresentam pelo menos um irmão com o diagnóstico do transtorno (OZONOFF *et al.*, 2011; SANDIN *et al.*, 2014). O estudo que analisou a incidência de TEA em crianças com pelo menos um irmão afetado identificou um risco um risco aumentado em 2 vezes para crianças com mais de um irmão afetado (13,5% para um irmão afetado versus 32,2% para dois ou mais irmãos afetados) (OZONOFF *et al.*, 2011). Em estudos com gêmeos, uma coorte suíça identificou concordância de TEA em gêmeos monozigóticos de 52,9%, semelhante ao que foi encontrado em estudos anteriores, que identificaram concordância que varia de 50-80% (SANDIN *et al.*, 2014; BAILEY *et al.*, 1995). Acredita-se que fatores multigênicos, envolvendo variantes comuns, contribuam para a maior parte do risco de TEA em um nível populacional (GAUGLER *et al.*, 2014).

Além dos fatores genéticos, há evidências de envolvimento de fatores ambientais, que incluem as condições maternas, complicações na gravidez, medicações e exposição a materiais tóxicos (MUHLE *et al.*, 2018). Estudos recentes sugerem que o fator ambiental mais bem estabelecido é a idade parenteral avançada, com evidências

sugerindo que esse fator possa contribuir para o risco genético (HULTMAN *et al.*, 2011; MODABBERNIA *et al.*, 2017). Prematuridade é outro fator de risco bem estabelecido para o transtorno e acredita-se que esteja relacionado à vulnerabilidade do sistema nervoso dos recém-nascidos pré-termo. Ademais, pode estar relacionado a outras complicações associadas à prematuridade, como anoxia e hipoglicemia (MUHLE *et al.*, 2018).

Os casos de TEA, em grande parte, também estão associados a outras doenças do neurodesenvolvimento, como evidenciado por Richards *et al*. (2015) sobre a prevalência do TEA em indivíduos do sexo feminino com Síndrome de Rett (61%), indivíduos com síndrome de Cohen (54%), indivíduos com síndrome de Cornelia de Lange (43%) e outros com menor prevalência, como a Síndrome do X frágil (22%), Esclerose Tuberosa (36%) e Síndrome de CHARGE (30%).

Estudos também relatam possível associação entre a disfunção de neurotransmissores e o neurodesenvolvimento, destacando-se o GABA, a serotonina, a dopamina, a acetilcolina, o glutamato e a histamina (EISSA *et al*., 2018). Estes neurotransmissores são fundamentais para o funcionamento cerebral, a exemplo do sistema dopaminérgico atuante na interação social, atenção e percepção motora, e disfunções nessas interações podem estar associadas ao TEA.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TEA é clínico e deve ser feito, atualmente, com base nos critérios presentes na CID-10 (OMS, 1993). Essa classificação será substituída até 2022 pela CID-11 (OMS, 2019), que define as classificações orientadas de acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (*American Psychiatric Association* – APA, 2013). Para a avaliação diagnóstica é imprescindível a anamnese realizada com pais e cuidadores e a observação clínica do paciente.

Os atuais critérios expostos na CID-10 incluem:

A - Atrasos ou funcionamento anormal com início antes dos três anos em, pelo menos, uma das seguintes áreas: interação social; linguagem para fins de comunicação social e jogos imaginativos ou simbólicos.

B - Um total de seis (ou mais) itens de (1), (2) e (3), com pelo menos dois de (1), um de (2) e um de (3):

1) Prejuízo qualitativo na interação social, manifestado por, pelo menos, dois dos seguintes aspectos:

a) prejuízo acentuado no uso de múltiplos comportamentos não-verbais, tais como contato visual direto, expressão facial, posturas corporais e gestos para regular a interação social;

b) fracasso em desenvolver relacionamentos com seus pares, apropriados ao nível de desenvolvimento;

c) falta de tentativa espontânea de compartilhar prazer, interesses ou realizações com outras pessoas (não mostrar, trazer ou apontar objetos de interesse);

d) falta de reciprocidade social ou emocional.

1) Prejuízos qualitativos na comunicação, manifestados por, pelo menos, um dos seguintes aspectos:

a) atraso ou ausência total de desenvolvimento da linguagem falada (não acompanhado por uma tentativa de compensar através de modos alternativos de comunicação, tais como gestos ou mímica);

b) em indivíduos com fala adequada, acentuado prejuízo na capacidade de iniciar ou manter uma conversação;

c) uso estereotipado e repetitivo da linguagem ou linguagem idiossincrática;

d) falta de jogos ou brincadeiras de imitação social variados e espontâneos apropriados ao nível de desenvolvimento.

1) Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades, manifestados por, pelo menos, um dos seguintes aspectos:

a) preocupação insistente com um ou mais padrões estereotipados e restritos de interesse, anormais em intensidade ou foco;

b) adesão aparentemente inflexível a rotinas ou rituais específicos e não-funcionais;

c) maneirismos motores estereotipados e repetitivos (agitar ou torcer mãos ou dedos, ou movimentos complexos de todo o corpo);

d) preocupação persistente com partes de objetos.

Além desses critérios, outros sinais contribuem para o diagnóstico, como crises de agitação associadas a auto- ou heteroagressividade, quando a criança é contrariada ou se decepciona; uso de palavras de forma peculiar ou de pronome reverso, indicando referência a si mesma na terceira pessoa; repetição de palavras ou frases que escuta (ecolalia); fala monótona e, por vezes, com tom pedante e rebuscado e uso de objetos com propósitos diferentes ou restritos em relação às possibilidades (FUENTES *et al*., 2012).

A identificação precoce dos sinais e a intervenção precoce e intensiva possibilitam melhores resultados no desenvolvimento da cognição, da linguagem e das habilidades sociais (HOWLIN *et al.*, 2009; DAWSON, 2010; REICHOW, 2012).

4. ASSISTÊNCIA AMBULATORIAL

A Unidade Básica de Saúde (UBS) é a principal porta de entrada para a atenção à saúde, a partir da qual os pacientes são referenciados ao ambulatório. Adicionalmente, como o mesmo está inserido em um Hospital Universitário, que conta com vários ambulatórios e enfermaria de Pediatria, ocorrem encaminhamentos dos profissionais dessas unidades para a avaliação de pacientes. Os critérios de inclusão para o atendimento ambulatorial são: crianças e adolescentes menores de 17 anos, com a hipótese diagnóstica de TEA, após avaliação pediátrica.

A avaliação inicial do paciente inclui as avaliações com os seguintes profissionais: psiquiatra da infância e adolescência, psicóloga, assistente social, enfermeira, fonoaudióloga e terapeuta ocupacional, sendo realizadas progressivamente, em 1 ou 2 dias de atendimento, e possibilitando que, ao final, os profissionais discutam sobre os dados mais relevantes. A seguir, durante a devolutiva da avaliação, em reunião com os pais e os profissionais da equipe, o projeto terapêutico singular é proposto, definido como um projeto de tratamento individualizado e que tem como base a avaliação das necessidades do indivíduo no intuito de melhorar a qualidade de vida, a autonomia, a independência e a inserção social (Secretaria de Saúde de São Paulo, 2013). A partir dessa discussão, são agendados os atendimentos posteriores e providenciados os encaminhamentos cabíveis para complementar a avaliação diagnóstica ou para as intervenções terapêuticas. Durante esse processo, são

participantes ativos os residentes de Psiquiatria, os alunos do Internato de Pediatria e dos Projetos de Extensão.

Em paralelo às avaliações dos pacientes e de fundamental importância, as reuniões de equipe ocorrem semanalmente e incluem discussões temáticas a partir da leitura prévia de literatura especializada, promovendo a formação continuada dos profissionais e alunos envolvidos, discussão de casos clínicos com maior complexidade e reuniões técnicas para a avaliação e reformulação do processo de trabalho.

5. ATENDIMENTO EM PEDIATRIA

O pediatra é, na maioria dos casos, o primeiro profissional da saúde com o qual as crianças têm contato. O acompanhamento se inicia muito cedo, com poucos dias de vida, sendo possível que ele observe todos os marcos do desenvolvimento e identifique possíveis alterações sugestivas de Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Mais frequentemente o TEA é diagnosticado após os três anos de idade, embora já existam sinais sugestivos no primeiro ano de vida, que podem indicar que o bebê apresenta maior risco para a ocorrência do transtorno (FERREIRA *et al*., 2018). Esse atraso no diagnóstico das crianças acarreta maior morbidade e pior uso da plasticidade neuronal dos primeiros anos de vida, levando a um pior prognóstico para os pacientes. Com isso, a Sociedade Brasileira de Pediatria orienta que todo pediatra avalie o desenvolvimento neuropsicomotor de seus pacientes em todas as consultas de puericultura, através do preenchimento da Caderneta da Criança e acompanhamento dos marcos de desenvolvimento da criança, questionando, investigando e valorizando as queixas dos familiares, para que o transtorno possa ser identificado o mais precocemente possível (SBP, 2019).

Além disso, os pais passam por, no mínimo, cinco profissionais antes de obter o diagnóstico de TEA (Sampedro-Tobón *et al.*, 2013), o que retarda ainda mais o diagnóstico e o início da terapêutica apropriada. Dessa maneira, o conhecimento adequado das ferramentas para investigação, além dos sinais apresentados pela criança, mostra-se de suma importância na prática do médico pediatra.

6. ATENDIMENTO EM PSIQUIATRIA

O objetivo desse atendimento é estabelecer um diagnóstico, seja de Transtorno do Espectro Autista ou demais diagnósticos diferenciais, assim como traçar um plano terapêutico para o paciente e sua família. Comumente o psiquiatra não será o primeiro profissional da área da saúde a ser procurado pela família da criança com suspeita de TEA, o que torna ainda mais importante que essa avaliação seja feita de forma técnica e com imediato acolhimento das demandas de atenção. A avaliação psiquiátrica é composta pela anamnese e pelo exame do estado mental da criança, considerando-se, a partir da avaliação inicial, a indicação de exames complementares e de encaminhamentos para avaliação especializada, tais como audiológica ou neuropediátrica.

6.1 Anamnese psiquiátrica

A entrevista psiquiátrica visa colher uma história detalhada com informações sobre o estado atual e pregresso do paciente, as quais serão fornecidas por todos os informantes presentes no momento da avaliação, incluindo a criança. O roteiro de anamnese psiquiátrica inclui os seguintes itens: identificação, queixa principal, história da doença atual, história gestacional, marcos do desenvolvimento, história psiquiátrica; história médica e vacinal, história escolar, padrão alimentar, lazer e brincadeiras, história familiar, história social e funcionamento familiar. Não raramente, será necessária mais de uma avaliação para o estabelecimento de um diagnóstico.

6.2 Exame do estado mental

Os itens avaliados no exame do estado mental incluem: aparência, interação com pais e examinadores, orientação, fala e linguagem, humor, afeto, pensamento, comportamento motor, inteligência, memória, julgamento e insight, e esse dever ser realizado, sempre que possível, pelo menos em parte, individualmente. A criança com TEA, como já descrito, apresenta diversas alterações do funcionamento relacionadas a prejuízos de interação e de comunicação/linguagem, além de comportamentos

estereotipados. Também podem ser observados sintomas como impulsividade, agressividade, hiperatividade e intolerância ao ruído.

O tratamento do TEA tem como fundamento melhorar a capacidade de integração com os pares, a sociabilidade e a comunicação; diminuir sintomas disfuncionais e, consequentemente, aumentar a possibilidade das crianças e adolescentes tornarem-se cada vez mais independentes. Além do foco no paciente, deve-se ter também cuidado especial com os pais, pois estes precisam receber suporte e direcionamento por meio da psicoeducação.

Alguns psicofármacos podem contribuir para a melhora das interações sociais pela redução de comportamentos disruptivos na criança e adolescente com TEA, mesmo que ainda não esteja disponível no mercado nenhum medicamento que atue diretamente na evolução dos sintomas centrais do transtorno autista. Atualmente o uso de medicamentos é indicado para aqueles pacientes com qualidade de vida prejudicada por sintomas associados ao quadro, como irritabilidade, agressividade, impulsividade, comportamentos compulsivos e hiperatividade, assim como em comorbidades associadas tais como Transtorno de ansiedade, Episódio de depressivo, Transtorno obsessivo compulsivo, Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, Epilepsia e Transtornos do sono (ARAÚJO, 2019).

Os medicamentos mais utilizados são Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona, Clozapina e Aripiprazol, sendo que Risperidona e Aripiprazol são os únicos com autorização pelo *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos (FDA) para os sintomas associados ao TEA. Fármacos antipsicóticos, como a Risperidona, reduzem a agressividade, hiperatividade e automutilação em crianças com TEA, com doses usuais que variam de 0,5-4 mg, podendo resultar em efeitos adversos como acatisia, sedação, tontura, rinite e ganho de peso. O Aripiprazol demonstrou melhorar a agressividade, irritabilidade e automutilação nas crianças e adolescentes com TEA. Os antidepressivos, como o Escitalopram e Fluoxetina, demonstram redução de sintomas como irritabilidade, letargia, estereotipia, hiperatividade e fala inadequada associados ao TEA, assim como são opções para tratamento de algumas comorbidades. O Metilfenidato mostrou-se eficaz para a redução de hiperatividade em crianças com TEA (SADOCK & SADOCK, 2011).

A abordagem farmacológica deve ser realizada de forma criteriosa e bem estruturada, tendo em vista que crianças e adolescentes estão em franco processo de

crescimento e modelamento cerebral. Um monitoramento cuidadoso do paciente é necessário, com tratamento iniciado em doses baixas, aumentando-se gradualmente, até que se alcance o objetivo desejado, com a menor dose eficaz. Especial atenção deverá ser dispensada à ocorrência dos efeitos colaterais, os quais serão investigados a cada nova avaliação do paciente, com especial cuidado para a curva de crescimento pondero-estatural e solicitação periódica de exames laboratoriais, quando indicado. Cabe ressaltar que a psicofarmacoterapia sempre estará incluída em um planejamento terapêutico amplo e multimodal, que incluirá as demais abordagens terapêuticas, em diferentes combinações, de acordo com a singularidade do paciente.

7. ATENDIMENTO EM PSICOLOGIA

Outra das frentes que participa dos acolhimentos iniciais dos usuários é a equipe de Psicologia, atuando preliminarmente em três etapas. Na primeira consulta, a equipe realiza uma entrevista clínica semiestruturada com a família ou cuidadores acerca da história médica e desenvolvimental do usuário, com a criança presente. Concomitantemente, outro integrante do ambulatório observa o comportamento do paciente em relação à interação social com a família e no encontro com a equipe, identificação de estereotipias e movimentos repetitivos, alterações na fala, etc. Em caso de pacientes com idade entre 16 a 30 meses, é aplicado ainda o instrumento Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up (M-CHAT-R/F; ROBINS, FEIN & BARTON, 2009) para o rastreamento precoce de risco para o TEA.

Identificada a demanda e disponibilidade, o paciente pode ser encaminhado para o atendimento individual, realizado semanalmente, com duração aproximada de 30 min e idealmente realizado apenas com a presença do paciente. De acordo com as entrevistas, a observação e o decorrer do trabalho é estabelecido um plano de trabalho individual que elenca propostas de atividades e metas para cada um, sendo elas revisadas semestralmente para a checagem de melhoras, dificuldades e necessidade de novas orientações. Para as sessões, o recurso da ludicidade é primordial por levar-se em conta o brincar como a principal via de comunicação, expressão, compreensão e aprendizagem da criança (CIPRIANO & ALMEIDA, 2016), onde o trabalho é feito através da integração de jogos em grupo, fantasias, gibis, livros de história, bolas, dentre outros brinquedos e brincadeiras.

Considerando a maior sobrecarga e os desafios enfrentados pelos pais de crianças com TEA (HALL & GRAFF, 2011), a Psicologia realiza o acolhimento de familiares e cuidadores com o objetivo de acolher novas queixas, ter notícias sobre a criança em outros locais (como na escola, em casa etc) e estreitar a comunicação e os laços entre cuidadores e equipe. Além disso, possibilita momentos pontuais de psicoeducação: uma modalidade de intervenção que visa propiciar melhores condições de entendimento e compreensão do transtorno (FIGUEIREDO, 2009), com o objetivo adicional de fazer daquele a quem ela se direciona um colaborador ativo, aliado dos profissionais de saúde envolvidos e, consequentemente, tornando o procedimento terapêutico mais efetivo (JUSTO & CALIL, 2004).

Outras duas frentes de trabalho multidisciplinar são primordiais ao serviço em sua proposta de tornar-se parte da rede de apoio de seus usuários: o Grupo de Treinamento de Cuidadores e o Plano Individual de Férias. O Grupo de Treinamento busca complementar a atenção à família, instrumentalizá-la com informações, técnicas e/ou materiais, além de ser um espaço para que esta possa também discutir com seus pares suas expectativas, dificuldades e vivências, em encontros mensais de 90 minutos, que propõem a abordagem de temas variados. Por sua vez, o Plano Individual de Férias é elaborado próximo aos períodos de recesso da Universidade, quando as atividades discentes são suspensas, coincidentes com o período de férias escolares. Seguindo a premissa de extensão e continuidade do cuidado e tratamento, a equipe de Psicologia elabora para cada usuário um Plano com recomendação de atividades, instruções de manejo e técnicas para o período de interrupção dos atendimentos, a ser entregue no último atendimento do período. Dessa maneira, de acordo com Bagaiolo e colaboradores (2018), reforça-se a capacitação dos pais para melhor manejo e estimulação de indivíduos com TEA como uma alternativa interessante para se atuar tanto sobre os sintomas desses indivíduos, mas também apresenta em relação à diminuição da sobrecarga familiar.

8. ATENDIMENTO DO SERVIÇO SOCIAL

O profissional de Serviço Social realiza a abordagem sócio familiar com o objetivo de compreender melhor o contexto socioeconômico e cultural no qual o paciente está inserido, bem como verificar as condições de acesso a renda, moradia,

educação, saneamento básico e outras políticas de proteção básica. O atendimento tem como objetivos adicionais identificar, encaminhar e orientar os familiares sobre a forma de acesso às terapias e aos serviços complementares e, quando necessário, esclarecer sobre o acesso à rede de atendimento disponível no município - CRAS, CREAS, programas ou serviços de apoio e escolas. Além disso, cabe a este profissional orientar, esclarecer e encaminhar sobre os benefícios sociais e previdenciários destinados a pessoas com o diagnóstico de TEA. Considerando a maior vulnerabilidade desses pacientes, é de grande relevância a atenção aos sinais de negligência, violência e/ou outras formas de violação de direitos, fazendo as abordagens e intervenções necessárias. Outra questão relevante, é que, em associação com os demais profissionais da equipe, o assistente social realiza um trabalho socioeducativo, cujo objetivo é fortalecer e orientar os pais ou responsáveis quantos aos cuidados com as crianças e adolescentes com TEA.

9. INTERVENÇÕES ARTÍSTICAS

Renzaglia *et al.* (2003) afirmam que comportamentos disfuncionais podem se tornar uma grande dificuldade para pessoas com deficiências e ser o agente principal da exclusão social que sofrem. Abordar esse tipo de comportamento visando eliminá-lo através de reforço negativo não resulta em aprendizado de formas mais aceitáveis de comportamento, segundo os autores. Isso ratifica, portanto, a necessidade de se abordar estes indivíduos através do comportamento positivo, ou seja, gerando uma intervenção que objetiva o desenvolvimento de habilidades funcionais, e não a redução ou eliminação de qualquer outro tipo de comportamento (RENZAGLIA *et al.*, 2003). Dessa forma, é essencial que as estratégias de intervenção alternativas sejam centradas na pessoa e na sua capacidade de desenvolver comportamentos funcionais, ao invés de voltar-se para o comportamento considerado problemático.

Nesse contexto, cabe definir arteterapia como profissão integradora de saúde mental e serviços humanos que enriquece a vida de indivíduos, famílias e comunidades por meio da produção artística ativa, do processo criativo, da teoria psicológica aplicada e da experiência humana em um relacionamento psicoterapêutico (ATAA, 2017), objetivando estimular a imaginação, liberar as manifestações de símbolos e exercitar a afetividade e a expressão criativa-(VETOR EDITORA, 2020)

Com base nesta definição, desenvolve-se um Projeto de extensão de intervenção artística chamado Arteirinhos, que busca o desenvolvimento de novas habilidades funcionais dos pacientes através do contato com a arte. A partir da intervenção artística, procura-se facilitar a inclusão social de indivíduos com TEA, além de promover melhora da sua qualidade de vida. A prática do projeto de extensão explora principalmente três modalidades de comunicação: musicalidade, linguagem verbal e artes gráficas.

Ao aprender elementos da linguagem musical, espera-se uma melhoria da comunicação verbal, do relacionamento interpessoal, do aprendizado, da mobilização, da expressão, da organização, entre muitos outros aspectos da pessoa humana, indo ao encontro de suas necessidades físicas, mentais, sociais ou cognitivas (AMA *et al.*, 2005 *apud* COSTA *et al.*, 2013). Para tal, são utilizados instrumentos como ukulele e violão, somados à prática do canto. Cantigas infantis bem conhecidas e de fácil memorização são essenciais para o desenvolvimento das atividades e, sempre que possível, são ensinadas e cantadas pelas crianças. Além disso, são utilizados, como complemento da intervenção, gestos e pequenas danças.

A fim de estimular o desenvolvimento de habilidades linguísticas e de atenção compartilhada, a intervenção artística é realizada também através da contação de histórias interativas, que podem incluir o uso de fantoches, encenações ou elementos do cenário de livros e figuras. A apresentação de figuras concretas e simples às crianças também é realizada para que elas possam falar em voz alta nomes, cores e características, tornando possível estabelecer, através de estímulos familiares para as crianças, uma interação social.

A terceira modalidade artística a ser considerada são as artes visuais. A estimulação visual da criatividade dessas crianças é feita através da produção, por eles, de desenhos, pinturas e outras formas de obras artísticas. Para esse âmbito do projeto, são utilizados materiais sem potencial de risco como gizes de cera, lápis de cor e papel colorido.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do TEA é dinâmico e apresenta mudanças a todo momento. Portanto, é importante que a pesquisa e a prática médica se desenvolvam baseadas nas evidências já

estabelecidas, promovendo o cuidado integral e atualizado aos pacientes. Dispõe-se, atualmente, de ferramentas suficientes, objetivas e criteriosas para a realização do diagnóstico precoce e sabe-se que, quanto antes realizado, melhor será o aproveitamento da plasticidade neuronal daquele indivíduo. A partir deste, será possível implementar um plano de ação de cuidados que visem à integração das funções neuropsicológicas, pautados sobretudo nas individualidades da criança e em pilares gerais estabelecidos, como o desenvolvimento de diferentes habilidades por meio do reforço positivo e o envolvimento familiar no tratamento.

Por se tratar de um assunto muito amplo e com diversos pontos que ainda carecem de maior esclarecimento, o objetivo deste estudo não é esgotar o tema, mas expor a prática do nosso serviço a fim de servir de substrato para a reflexão de outros profissionais da área, de modo que possam reproduzir, refutar e/ou aprimorar o que fazemos. Pretende-se, dessa forma, realizar um trabalho de impacto na comunidade acadêmica nacional na área, além de produzir considerações para a prática da atenção pediátrica como um todo e, principalmente, propiciar o desenvolvimento sadio e maior qualidade de vida para esses indivíduos.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION *et al*. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION *et al*. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2014.

ARAÚJO, L.A. *et al.* Manual de Orientação: Transtorno do Espectro do Autismo. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Sociedade Brasileira de Pediatria, v.1, n. 5, 2019.

ART THERAPY AMERICAN ASSOCIATION (ATAA). Definition of Profession, 2017.

BAILEY, A. *et al*. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Medicine, v. 25, n.1, p. 63-77, 1995.

BAGAIOLO, L. F., *et al*. Capacitação parental para comunicação funcional e manejo de comportamentos disruptivos em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista. Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, v. 18, n. 2, p. 46-64, 2018.

BRASIL. Código de Ética do Assistente Social. Lei Nº. 8.662/93 de regulamentação da profissão. 3.ed. rev. E atual. [Brasília]: Conselho Federal de Serviço Social, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2014. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista (TEA). 2014.

BRASIL. Política Nacional de Assistência Social – PNAS 2004. Norma Operacional Básica – NON/SUAS. 2004.

CIPRIANO, M. S.; ALMEIDA, M. T. P. O brincar como intervenção no transtorno do espectro autista. Extensão em ação: Edição Especial, v. 2, n. 11, 2016.

CFESS. Parâmetros para atuação de assistentes sociais na política de saúde. Brasília, 2010.

DAWSON, Geraldine *et al*. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. Pediatrics, v.125, n.1, p. 17-23, 2010.

EISSA N. *et al*. Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder. Front Neurosci, 2018.

FIGUEIREDO, A. L. *et al* . O uso da psicoeducação no tratamento do transtorno bipolar. Rev. bras. ter. comport. cogn., v. 11, n. 1, p. 15-24, 2009.

FERREIRA, M. E. V. & SMEHA, L. N. E agora dr.? O pediatra diante do diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista. PSI UNISC 2.1, p. 156-171, 2018.

FUENTES, J. *et al*. Autism spectrum disorders. In: Rey, J.M. (Ed.). IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2012.

GAUGLER T. *et al*. Most genetic risk for autism resides with common variation. Nature Genetic, v.46, n.8, p. 881-885, 2014.

HALL, H. R.; GRAFF, C. The relationships among adaptive behaviors of children with autism, family support, parenting stress, and coping. Issues in Comprehensive Pediatric Nursing, v. 34, n. 1, p. 4-25, 2011.

HOWLIN, P. *et al*. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, v.114, n.1, p. 23-41, 2009.

HULTMAN, C. M. *et al*. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. Mol Psychiatry, v.16, n.12, p. 1203-1212, 2011.

JUSTO, L. P.; CALIL, H. M. Intervenções psicossociais no transtorno bipolar. Revista psiquiatric. clínic [online].v.31, n.2, p.91-99, 2004.

MODABBERNIA, A. *et al*. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. Mol Autism, v.8 n.1, p. 13, 2017.

MUHLE R. A. *et al*. The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. JAMA Psychiatry, v.75, n.5, p. 514–523, 2018.

REICHOW, B. Overview of Meta-Analyses on Early Intensive Behavioral Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders, v.42, n.4, p. 512–520, 2012.

SADOCK, B. J. & SADOCK, V. A. Kaplan & Sadock: Manual Conciso de Psiquiatria da Infância e Adolescência. Artmed, 2011.

SAMPEDRO-TOBÓN, M. E. *et al*. Detección temprana em transtornos del espectro autista: uma decisión responsable para um mejor pronóstico. Boletim Medical Hospistal Infantil, v.70, n.6, p. 456-466, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Manual de orientação: Transtorno do Espectro do Autismo. SBP, 2019.

SANDIN S. *et al.* The familial risk of autism. JAMA, v. 311, n.17, p. 1770-1777, 2014.

PEDIATRIA, Sociedade Brasileira de. Manual de Orientação do Transtorno do Espectro Autista. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e comportamento. Brasil, 2019.

RENZAGLIA, A. *et al.* Promoting a lifetime of inclusion. Focus on autism and other developmental disabilities, v. 18, n. 3, p. 140-149, 2003.

ROBINS, D. L. *et al*. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. Journal Autism Development Disorders, v.31, n.2, p.131-44, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization (org.). ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision: the global standard for diagnostic health information. The global standard for diagnostic health information. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization (org.). ICD-10 International Classification of Diseases 11th Revision: the global standard for diagnostic health information. The global standard for diagnostic health information. 2019.

VETOREDITORA. Vetor Editora I Arteterapia - Parte 1. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=ji7FADUe8i8>. Acesso em: 11 Nov. 2020.

OZONOFF, S. *et al*. Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. Pediatrics [Internet], v.128, n.3, p.e488 LP-e495, 2011.

FUNDAMENTOS E PRATICAS PEDIATRICAS E NEONATAIS
Editora Pasteur

CAPÍTULO 58

AOAD+ : CARACTERIZAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS ÓRFÃOS

AUTORES

GABRIELA LEAL BEZERRA[1]
JOSÉ ARIMATÉA DE OLIVEIRA NERY NETO[2,4]
RAFAELA ODÍSIO NUNES[2,4]
GUILHERME BARROSO L DE FREITAS[3,4]

FILIAÇÃO

[1]Graduando do curso de Medicina, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil.
[2]Graduando do curso de Farmácia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil.
[3]Docente do Dpto. Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil.
[4]Membro da Liga Acadêmica de Química Medicinal e Farmacologia (LAQUIMF), Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

Distúrbios hereditários do nervo óptico acometem 1 a cada 10.000 pessoas, resultando em morbidade visual crônica significativa (MAN, 2014). A Neuropatia Óptica Hereditária de Leber (NOHL) e a Atrofia Óptica Autossômica Dominante (AOAD) são duas neuropatias ópticas mitocondriais clássicas (MAN, 2016), sendo a AOAD mais prevalente. Ela ocorre, em cerca de 60 a 70% dos casos, como resultado de mutações no gene nuclear que codifica a proteína OPA1 (HORGA, 2019), afetando ambos os sexos na infância (MORGIA, 2014). A mesma é caracterizada pela palidez do nervo óptico, perda do campo visual central ou centrocecal, déficit de visão de cores e perda progressiva da acuidade visual nas primeiras décadas de vida, devido à degeneração das células ganglionares da retina (CGRs), com uma prevalência de 1 em 50.000 no total (CHEN, 2013; NASCA, 2017; RANIERE, 2012).

Cerca de 20% dos pacientes com AOAD podem apresentar um raro fenótipo com características extras oculares, denominado atrofia óptica autossômica dominante "plus" (AOAD+) (HORGA, 2019). Esse fenótipo foi descrito inicialmente em 2008 como um distúrbio multissistêmico caracterizado por atrofia óptica severa e surdez neurossensorial, associada a ataxia cerebelar, polineuropatia sensitivo-motora axonal, oftalmoplegia externa progressiva crônica tardia (CPEO) e ptose. Isso devido à mutações específicas no gene da atrofia óptica 1 (OPA1), nas quais os pacientes afetados exibem múltiplos defeitos neuromusculares, além da perda de CGRs, podendo também se manifestar com paraparesia espástica e atrofia óptica, ou com uma doença semelhante à esclerose caracterizada por ataxia, lesões de substância branca periventricular e bandas oligoclonais incomparáveis no líquido cefalorraquidiano. Características clínicas adicionais incluem diabetes não dependentes de insulina, enxaqueca, neuropatia periférica e miopatia. Foi hipotetizado que os efeitos dominantes negativos ou deletérios de ganho de função (em oposição à haploinsuficiência) são responsáveis pela patogênese nesse caso (MARESCA, 2013; KUSHNAREVA, 2016; LENAERS, 2012). A perda de CGRs e a disfunção mitocondrial são colocadas dentro da perspectiva mais ampla de perda neuronal devido ao surgimento dos fenótipos "plus", destacando caminhos comuns que podem vir a ser modulados para interromper a neurodegeneração progressiva em outros distúrbios relacionados ao sistema nervoso central (SNC) (MAN, 2016). Ainda há muitas questões não respondidas sobre os alvos

terapêuticos e os mecanismos que explicam o surgimento desse fenótipo (BONIFERT, 2014).

O gene Optical Atrophy-1 (*OPA1*) tem sido destacado como subjacente à atrofia óptica isolada e à perda auditiva (RENDTORFF, 2011). Entretanto, é relatada a participação de outros genes no fenótipo plus. Dessa forma, objetivou-se revisar quais os genes envolvidos nessa patologia, bem como descrever o prognóstico e perspectivas de tratamentos com o desenvolvimento de fármacos órfãos.

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada nas bases de dados MEDLINE, SciELO e Lilacs sem restrição temporal sobre a publicação. Incluiu-se artigos originais, revisões da literatura e relatos de caso em português, inglês ou espanhol, sem delimitação de tempo. Foram excluídos artigos de opinião. Os seguintes descritores foram utilizados: "Autosomal Dominant Optic Atrophy", "Autosomal Dominant Optic Atrophy plus", "Orphan Drug" e "OPA1 gene".

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Necessidade de desenvolver Fármacos Órfãos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), doenças raras são aquelas que acometem até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos, sendo os medicamentos órfãos os utilizados para o tratamento das mesmas. As doenças raras são geralmente crônicas, graves, degenerativas, e de origem genética envolvendo anomalias cromossômicas. A maioria não possui tratamento específico devido ao desinteresse das grandes indústrias farmacêuticas em produzirem medicamentos que atenderão uma parcela mínima da população, tendo em vista o alto custo do investimento empregado no desenvolvimento de um medicamento e as incertezas de sucesso.

Por serem medicamentos patenteados, sem concorrência terapêutica e pelo investimento supracitado, os fármacos órfãos são caracterizados como medicamentos de alto custo, inviabilizando a compra por grande parte dos pacientes, restando ao Estado ser o financiador dos tratamentos. Ademais, problemas no acesso à saúde e falta de informação da comunidade médica a respeito dessas doenças contribuem para a piora da qualidade de vida dos pacientes (HUGUES *et al.*, 2005, SZEGEDI, 2018).

Em janeiro de 2014, de acordo com o Comitê de Medicamentos Órfãos (COM), vinculado à *European Medicines Agency* (EMA), haviam 588 registros de doenças

raras, 423 destes correspondendo a registros nacionais, sendo em sua maioria realizados por instituições públicas e acadêmicas. Isto demonstra a necessidade de investimentos e recursos para universidades e instituições públicas realizarem pesquisas a respeito dessas doenças. Devido às pesquisas realizadas por start ups na área médica, desde 2010, se observa aumento dos números de medicamentos órfãos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*).

No Brasil, em janeiro de 2014 foi publicada a portaria 199, que define a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) (AURELIANO, 2018). A classificação de doenças na PNAIPDR é de acordo com sua natureza de origem, que pode ser genética ou não genética. Sendo assim, há dois eixos de doenças raras, sendo que o primeiro reúne três grupos de doenças de origem genética: (1) anomalias congênitas ou de manifestação tardia, (2) deficiência intelectual e (3) erros inatos de metabolismo; e o segundo eixo aborda doenças raras de natureza não genética (MELO, 2017).

3.2 Tratamento AOAD+

No que diz respeito à atrofia óptica autossômica dominante plus (AOAD+), a mesma está na maioria das vezes relacionada com mutações no gene OPA1, que regula a atividade mitocondrial e é importante nos processos de manutenção da morfologia da crista mitocondrial, apoptose e fusão mitocondrial. Tais mutações estão diretamente ligadas com o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) e danos nas células ganglionares da retina (CGRs), onde o gene está altamente expresso e no DNAmt. (LENAERS,2012). Apesar dos esforços, até o presente momento, a AOAD+ não possui tratamento específico e eficiente.

Testes feitos em pacientes com atrofia óptica dominante (AOD) utilizando terapias de suporte incluindo vitaminas e coenzima Q_{10}, além de corticoides, não se mostraram eficientes. As moléculas com resultados mais promissores foram a idebenona e a *alfa*-tocotrieno l quinona. Idebenona é análoga da coenzima $Q_{10,}$ possui propriedades antioxidantes e acredita-se atuar na cadeia transportadora de elétrons, através da transferência direta de elétrons do complexo I para o complexo III. O *alfa*-tocotrieno l quinona mostrou potente efeito antioxidante em testes *in vitro*, porém necessita de maiores resultados *in vivo* (MARESCA, 2013).

Outras moléculas sendo testadas *in vitro* e em modelos animais são bezafibrato e rosiglitazona, e outras drogas ainda não aprovadas, como resveratrol e AICAR (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleosídeo). Moléculas análogas ao estrogênio também apresentam potenciais terapêuticos sugerido por ativarem a biogênese mitocondrial. Outra terapia promissora é com a memantina (bloqueador dos receptores de glutamato do tipo NMDA), pois a excitabilidade do glutamato tem sido relacionada à disfunção mitocondrial associada ao OPA1 na degeneração das células da retina. O resveratrol atua contra o estresse oxidativo mitocondrial, demonstrando bons resultados apesar da baixa estabilidade química da molécula (NGUYEN, 2011). Agentes com propriedades neuroprotetoras de CGRs como ácido valpróico, prostaglandina J2 (PGJ2) e SIRT- 1 ativadores (MAN, 2011) também são promissores.

O tratamento com antioxidantes como o SOD-1 e a vitamina E podem ser úteis por diminuir as EROs (YAROSH, 2008). A terapia gênica apresenta boa perspectiva futura, com diferentes abordagens, como a ativação da biogênese mitocondrial a partir do tratamento de células de cultura com DNAmt doado complexado com fator de transcrição mitocondrial humano recombinante. (MARESCA, 2013). Além do implante coclear, que demonstrou restaurar a audição em pacientes com atrofia óptica dominante que apresentavam surdez neurossensorial. (LENAERS, 2012).

3.3 Prognóstico

Em indivíduos com mutações em OPA1, como os pacientes com AOAD+, as CGRs são as mais afetadas, entretanto, um grupo de pacientes apresenta sintomas extraoculares. Isso aponta que tais mutações atingem outras populações neuronais centrais, como nervos periféricos e músculo esquelético, sendo um distúrbio multissistêmico. A perda auditiva neurossensorial desenvolvida nas duas primeiras décadas de vida é o recurso extra-ocular mais comum (MAN 2014; MARESCA, 2012). Ainda, metade de todos os pacientes desenvolve ptose, oftalmoplegia na vida adulta (YU-WAI-MAN, 2016), ataxia cerebelar e polineuropatia sensório-motora axonal (MARESCA, 2013). Acredita-se que esses sintomas adicionais progridam lentamente (LENAERS, 2012).

3.4 Genes envolvidos na AOAD+

No presente estudo, foram identificados três genes envolvido na AOAD+, a saber: OPA1 (AMATI-BONNEAU *et al*, 2008), OPA3 (HORGA *et al.*, 2019) e Mitofusina-2 (MFN2) (ROUZIER *et al.*, 2012). A seguir, será discutido o envolvimento dos produtos desses genes, servindo de base para pesquisas futuras.

3.4.1 OPA1

Embora a proteína OPA1 seja ubiquamente expressa em tecidos humanos, uma forte expressão dessa proteína foi relatada na camada de CGRs (GOCHO, 2013). A OPA1 é uma GTPase do tipo dinamina localizada na membrana mitocondrial interna. Pelo menos 8 isoformas da OPA1 são produzidas a partir do splicing de um único gene e possuem funções relacionadas a manutenção da estrutura da crista mitocondrial, dinâmica da membrana mitocondrial, clearence de cálcio, manutenção da integridade do genoma mitocondrial, interação com componentes da cadeia respiratória, controle do armazenamento e liberação do citocromo c, influenciando diretamente no processo de apoptose celular, além de atuar no processo de dinâmica mitocondrial.

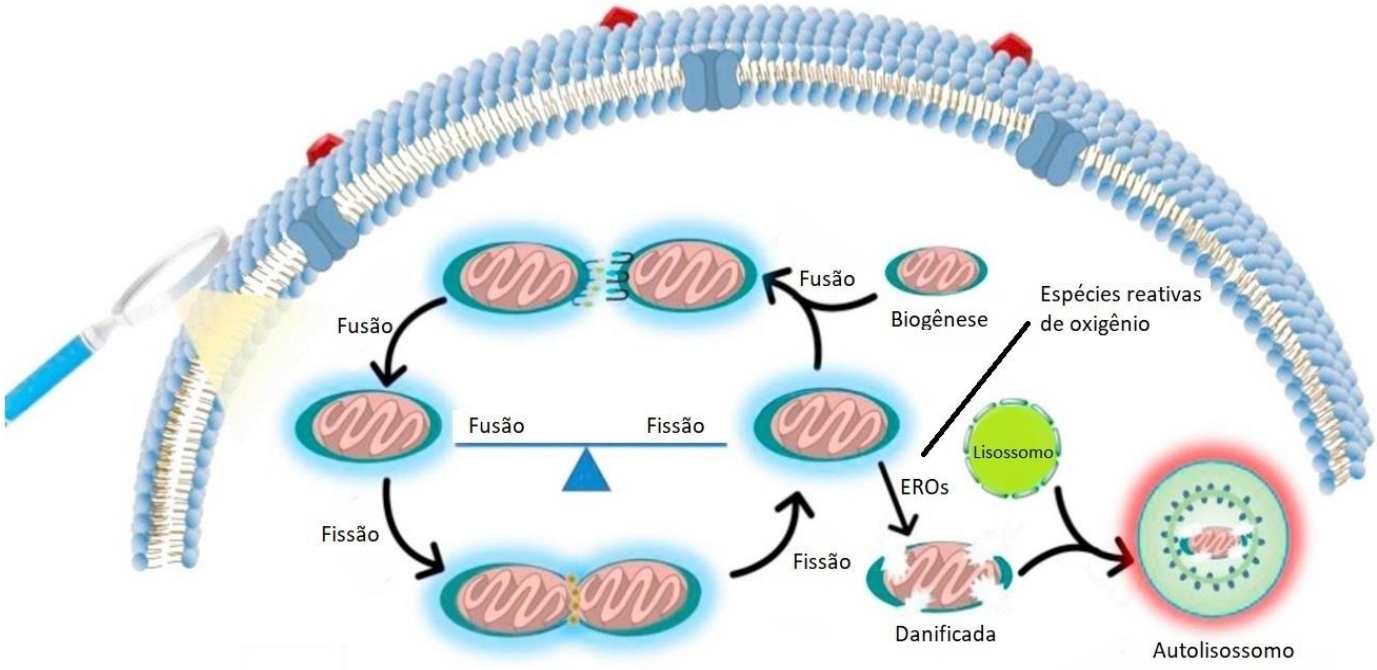
No OPA1, 27% das mutações são do tipo *missense*, 27% são *splice* variantes, 23,5% levam a *frameshift*, 16,5% são do tipo *nonsense* e 6% são deleção ou multiplicação. A grande maioria delas leva à haploinsuficiência, onde o transcrito mutado é degradado pela diminuição de RNAm, levando a uma redução da quantidade da proteína OPA1 pela metade (LENAERS, 2012).

A função, morfologia e estabilização do DNA mitocondrial são mantidas graças à dinâmica mitocondrial, envolvendo os processos contínuos de fissão e fusão (Figura 1).

A fusão ocorre em duas etapas: fusão da membrana externa, seguida de fusão da membrana interna, sendo regulados por GTPases específicas. A fusão da membrana interna é regulada por OPA1. A cardiolipina, que corresponde de 15-20% dos fosfolipídios da membrana mitocondrial, possui papel importante na função e dinâmica mitocondrial através da liberação do citocromo c e mitofagia (PARADIES, 2019). A cardiolipina age ainda como um sítio específico de ligação para o OPA1 antecedendo o processo de fusão. Supõe-se que o domínio próximo ao domínio da GTPase da L-OPA1 (isoforma longa da OPA1) e a composição da cadeia acil da cardiolipina permitem

interações entre ambas, tendo a L-OPA1 dois sítios de ligação de membrana, um domínio transmembrana no N-terminal e um domínio de ligação a cardiolipina no C-terminal. Há ainda especulações sobre o papel da S-OPA1 (isoforma curta da OPA1) no processo de fusão, sendo uma das teorias de que a mesma forme um grande complexo intermolecular com diversos sítios de ligação a cardiolipina (BAN,2018).

Figura 1. Processo de Dinâmica Mitocondrial.



Fonte: Adaptado de WANG *et al.* (2020).

Estudos mostram que a S-OPA1 se associa com outros lipídios de carga negativa além da cardiolipina, também levando ao aumento da hidrólise do GTP. O OPA1 possui uma baixa taxa de hidrólise do GTP, que é aumentada por associação com cardiolipina. Portanto, isoformas curtas e longas do OPA1 acompanhadas de cardiolipina, lipídio de carga negativa com maior abundância na membrana, atuam em conjunto no processo de fusão mitocondrial. Acredita-se que o OPA1 projete as membranas intermitocondriais uma em direção a outra durante a fusão e que o ciclo da GTPase é responsável por regular a atividade de fusão do OPA1 por controlar sua interação com a membrana lipídica (BAN,2010).

No fenótipo plus da doença, ocorrem mutações do tipo *missense* heterozigóticas, ligadas ao acúmulo de múltiplas deleções no DNAmt. Os pacientes com este fenótipo possuem fibras vermelhas irregulares e fibras musculares citocromo-c-oxidase

negativas, com inclusões paracristalinas preenchendo mitocôndrias de formato irregular, devido à presença de deleções múltiplas no DNAmt. Uma das teorias para explicar esse mecanismo é que, em condições de metabolismo estritamente anaeróbio, as células mutadas possuem organelas dispersas e fragmentação da rede mitocondrial, levando a consequências na manutenção e reparo do DNAmt (ZEVIANI, 2008).

3.4.2 OPA3

O gene OPA3 está localizado no cromossomo 19q13.32 e contém 3 exons, se estendendo por 57,4 kb. As regiões codificantes dos exons 2 e 3 (242bp e 7631bp, respectivamente) e seus limites exon/íntron são altamente semelhantes e podem ter se originado por duplicação segmentar (HUIZING, 2010).

Os exons de OPA3 passam por *splicing* alternativo para gerar 2 transcritos de mRNA: variante 1 do transcrito (exon 1 + exon 3 [NM_001017989.2]) e a variante 2 do transcrito (exon 1 + exon 2 [NM_025136.3]). Enquanto a variante 2 do transcrito codifica uma proteína de 179 aminoácidos (aas), a isoforma b OPA3 (NP_079412.1, OPA3B), a variante transcrita 1 codifica uma proteína 180 aas, a isoforma a OPA3 ([NP_001017989]- OPA3A). Nenhuma mutação patogênica foi descrita na isoforma OPA3A. Os aminoácidos 1-48 da isoforma OPA3B são codificados pelo exon 1, já os aminoácidos 48-179 são codificados pelo exon 2 (HORGA, 2019).

As proteínas OPA3A e OPA3B compartilham 47 aminoácidos N-terminais codificados pelo exon 1, e suas sequências C-terminais são altamente homólogas entre si. Entretanto, ainda não foi identificada homologia com outras proteínas. Várias linhas de evidência sugerem uma função mitocondrial. Inclusive, os primeiros 18 aas que ocorrem em OPA3A e OPA3B têm 87,1% de chance prevista de compreender uma sequência líder mitocondrial N-terminal. Isso porque uma sequência líder mitocondrial clivável é frequentemente seguida por um sinal adicional de classificação/ clivagem e nesse caso, ela é sucedida, de fato, pelo peptídeo de direcionamento mitocondrial NRIKE (nas posições 25-29 AA) (HUIZING, 2010).

Horga e colaboradores (2019) descrevem uma nova variante *missense* (c.23T> C, p.Met8Thr) e uma mutação conhecida (c.313C> G, p.Gln105Glu) no *OPA3* como causa subjacente mais provável de um fenótipo complexo, demonstrando que as mutações dominantes do *OPA3* podem causar formas sindrômicas de AOAD "plus". No

entanto, é provável que as mutações *OPA3* sejam extremamente raras, especialmente em casos isolados de atrofia óptica, já que em duas grandes séries de casos de indivíduos OPA1- negativos, mesmo com o uso de um ensaio de hibridização genômica comparativa (CGH) para rastrear rearranjos OPA3 em grande escala, não foram identificadas quaisquer variantes patogênicas de OPA3 (MAN, 2011; CHEN, 2013).

A deficiência de OPA3A causa a regulação positiva de OPA3B. Então, mesmo que a expressão do gene OPA3B tenha sido significativamente regulada para cima em células deficientes de OPA3A, é provável que a perda de OPA3A em vez do ganho de OPA3B cause a etiologia das doenças relacionadas a OPA3 (HUIZING, 2010).

A localização da proteína OPA3 ocorre predominantemente na mitocôndria, mas sua topologia intramitocondrial ainda é discutida: os estudos em frações subcelulares de células HeLa sugerem que OPA3 pode ser ancorado à membrana mitocondrial externa com o terminal C exposto ao citoplasma (RYU, 2010). Entretanto, em outro estudo utilizando membranas internas mitocondriais de fígado de camundongo altamente purificadas de forma a possibilitar uma análise proteômica dessa estrutura, mostrou que o homólogo de OPA 3 em camundongo copurifica com a membrana mitocondrial interna. Então, esse estudo sugere que a proteína OPA3 poderia pertencer a membrana mitocondrial interna (CRUZ, 2003).

A função do produto OPA3 também é desconhecida, entretanto verificou-se que o *knockdown* desse gene aumentou significativamente os níveis de fibra de estresse, comprimento celular, migração celular e alongamento mitocondrial. Por outro lado, a expressão forçada de OPA3 (superexpressão) em células ARPE-19 (células do epitélio pigmentado da retina) inibiu o rearranjo da F-actina (fibras de estresse) e induziu a fragmentação mitocondrial (RYU, 2013). Estes dados suportam, então, que OPA3 é uma proteína da membrana mitocondrial implicada na regulação da fissão e morfologia mitocondrial (RYU, 2010).

Os tipos de mutações encontradas no gene OPA3 podem ser divididos em 2 tipos de herança: recessiva e dominante; gerando quadros distintos.

As mutações de herança recessiva, homozigóticas no exon 2 de OPA3, são relacionadas à acidúria 3-metilglutacônica (MGA) Tipo III (síndrome de Costeff) (REYNIER, 2004). O estudo da rede mitocondrial em fibroblastos de pacientes com MGA mostrou que essas células tinham maior suscetibilidade a indução de apoptose, mas não foram encontradas anormalidades na cadeia respiratória, no potencial de

membrana das mitocôndrias ou na organização mitocondrial (REYNIER, 2004; ANIKSTER, 2001; KLETA, 2002).

As mutações de herança dominante, por sua vez, são relacionadas a atrofia óptica autossômica dominante cursando com catarata, que pode se manifestar de forma cortical anterior e/ou posterior. Presume-se que a presença da catarata poderia ser explicada por algum mecanismo de apoptose ainda não especificado, já que existem linhas de evidência que relacionan processos apoptóticos com cataratogenese (REYNIER, 2004).

3.4.3 MFN2

O gene MFN2 codifica a GTPase MFN2, que se localiza na membrana mitocondrial externa e possui um importante papel no processo de fusão mitocondrial (CHEN, 2014). Além disso, participa da regulação da proliferação celular, metabolismo oxidativo, mitofagia e resposta de proteína desdobrada (SEBASTIÁN, 2016). A disfunção nesse gene é apontada em uma série de patologias como a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) tipo 2A, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, aterosclerose e hipertensão (CHEN, 2014). Em 2012, Rouzier e colaboradores relataram a participação da deficiência desse gene no fenótipo plus na AOAD. Apesar de onipresente, a GTPase MFN2 encontra-se em maior quantidade em tecidos enriquecidos em mitocôndrias, como o coração, tecido adiposo marrom e músculos esqueléticos (BOUTANT, 2017; ZORZANO & CLARET, 2015). Ainda, as mitofusinas MFN1 e MFN2 apresentam alta homologia (81%), com aproximadamente 60% de identidade, possuindo papéis não redundantes (MARTORELL-RIERA, 2014).

MFN2, assim como MFN1, atua na fusão mitocondrial externa (SANDOVAL, 2014). As células deficientes MFN2 apresentam uma morfologia mitocondrial aberrante, com uma clara fragmentação da rede (FILADI, 2018). A fusão diminuída resulta em mitocôndrias redondas fragmentadas, enquanto a fissão defeituosa leva a mitocôndrias fundidas e aumentadas (SANDOVAL, 2014).

O Retículo Endoplasmático (RE) é um ponto de controle de qualidade de proteínas nas células (MONTAGUE, 2014) atuando como um centro de sinalização crucial no contexto de autofagia (MCLELLAND, 2018). A homeostase redox desregulada, níveis reduzidos de cálcio e dobramento anormal de proteínas podem levar

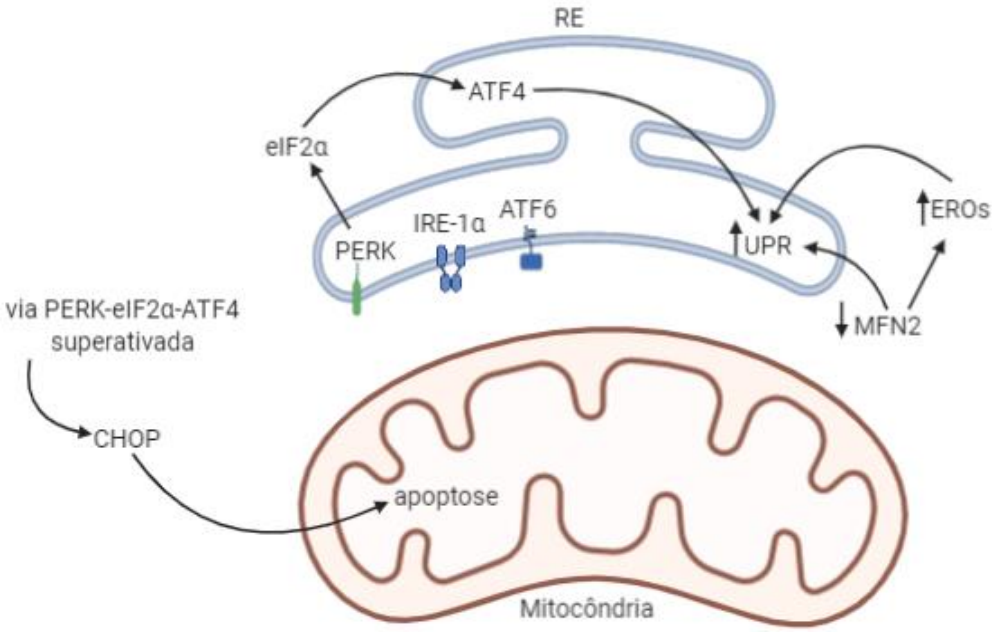
ao estresse do RE (MUÑOZ, 2013). Dessa forma, o acúmulo de proteínas não dobradas e/ou mal dobradas pode levar a morte celular por apoptose (SAITO, 2018). Então, para resolver esse problema e manter a homeostasia no RE, é desencadeada a Resposta de Proteína Não Dobrada (UPR), com consequente ativação de quinase RE semelhante a PKR (PERK), enzima que requer inositol 1α (IRE-1α) e fator de transcrição de ativação 6 (ATF6), ambos localizados na membrana do RE (MUÑOZ, 2013). A diminuição de MFN2 induz a ativação de proteínas UPR localizadas nas membranas RE (FILADI, 2018). Em condições sem estresse, esses 3 receptores se encontram inativos por meio de sua associação com a proteína de ligação da cadeia pesada da imunoglobulina chaperona RE (BiP), também conhecido como GRP78 (NISHITOH, 2012). Com a ativação de UPR (Figura 2), PERK se dissocia da GRP78 e se torna ativo, fosforilando assim o fator de iniciação da tradução eucariótica 2 (eIF2α) para reduzir a síntese global de proteínas, aliviando assim o estresse do ER. A fosforilação de eIF2α desencadeia a tradução específica de ATF4, que ativa a transcrição de genes envolvidos na UPR. Se o estresse do RE exceder a capacidade da maquinaria homeostática do RE, a via PERK-eIF2α-ATF4 ativada promoverá a indução da expressão de CHOP (XIONG, 2017; WANG, 2019), cuja superexpressão leva à apoptose em várias linhagens celulares (NISHITOH, 2012).

A ativação de IRE-1α regula genes para dobramento de proteínas, degradação de proteínas e função de UPR (SCHUTT, 2018). Por sua vez, ATF6 ativado é deslocado para o aparelho de Golgi, onde a protease do local 1 (S1P) e a protease do local 2 (S2P) clivam ATF6 no domínio transmembrana para liberar o domínio de ATF6 no citosol (CHIANG, 2016). Após, ele é transportado para o núcleo, onde atua como um importante fator de transcrição específico de UPR, induzindo a expressão de genes que codificam chaperones RE e outros componentes de dobramento de proteínas (TAM, 2018). Embora o papel principal do UPR seja restaurar a função RE, o estresse RE crônico não reduzido também pode levar à morte celular por apoptose (XIONG, 2017).

MFN2 é apontado como um regulador chave da justaposição RE-mitocôndria. Entretanto, sua função exata nesta interação interorganela ainda não é completamente elucidada (FILADI, 2018). A mitofagia, uma forma de autofagia seletiva, é regulada negativamente durante o contato entre o RE e mitocôndrias. A redução desse contato facilita a ubiquitinação do substrato da parkin (MCLELLAND, 2018). Isso acontece porque há a possibilidade do MFN2 ser fosforilado por PINK1, atuando assim como um

receptor para Parkin, que é recrutado para mitocôndrias danificadas para promover a mitofagia (MARTORELL-RIERA, 2014). Entretanto, em condições fisiológicas, a proteína PINK1 é importada para a membrana mitocondrial interna, onde é degradada (PUSCHMANN, 2017), sendo necessária a despolarização de mitocôndrias defeituosas para que a mesma seja recrutada.

Figura 2. Ativação de UPR.



Dessa forma, a ablação de MFN2 leva ao acúmulo de mitocôndrias disfuncionais, desencadeando assim um aumento de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) (SEBASTIÁN, 2016). Indica-se que PINK1 pode ser autofosforilada após a despolarização, sugerindo um possível mecanismo de ativação (AERTS, 2015). A fim de minimizar os efeitos do acúmulo de mitocôndrias danificadas, há um aumento do fator 1α induzível por hipóxia (HIF1α) de forma dependente de EROs, o qual regula positivamente BNIP3, um potente indutor de autofagia em muitos tipos de células diferentes. O bloqueio desta via por um inibidor específico do HIF1α leva ao aumento do dano mitocondrial e ao colapso metabólico (SEBASTIÁN, 2016; PARK, 2013), revelando assim a necessidade de eliminação de mitocôndrias danificadas. Acreditamos que a deficiência em MFN2 leva ao estímulo sustentado de destruição não somente de células danificadas, mas também saudáveis.

4. CONCLUSÃO

Portanto, apesar de as mutações no gene OPA1 serem as principais responsáveis pelo desenvolvimento da AOAD+, seus mecanismos ainda não estão bem elucidados, fazendo-se necessário a realização de estudos para detalhar as rotas pelos quais os genes OPA1, OPA3 e MFN2 atuam nos processos de fusão e atividade mitocondrial, a fim de encontrar possíveis alvos terapêuticos para a AOAD+ e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AERTS, L. *et al.* PINK1 kinase catalytic activity is regulated by phosphorylation on serines 228 and 402. Journal of Biological Chemistry, v. 290, n. 5, p. 2798, 2015.

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS (EMA) (2014). QRD templates, human Guidelines. Disponível em: http://www.ema.europa.eu. [Consultado em 25 de novembro de 2020].

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS (EMA) (2019). Orphan Medicines Figures 2000-2019. Disponível em: http://www.ema.europa.eu. [Consultado em 25 de novembro de 2020].

AMATI-BONNEAU, P. *et al*. OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. Brain, v. 131, p. 338, 2008.

ANIKSTER, Y. *et al.* Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. American Journal of Human Genetics, v. 69, n. 6, p. 1218, 2001.

AURELIANO, W. A. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. Ciência & Saúde Coletiva, v. 23, p. 369-, 2018.

BAN, T. *et al*. OPA1 disease alleles causing dominant optic atrophy have defects in cardiolipin-stimulated GTP hydrolysis and membrane tubulation. Human Molecular Genetics, v. 19, n.11, p. 2113, 2010.

BAN, T. *et al*. Relationship between OPA1 and cardiolipin in mitochondrial inner-membrane fusion. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, p. 951, 2018.

BOUTANT, M. *et al*. Mfn2 is critical for brown adipose tissue thermogenic function. The European Molecular Biology Organization journal, v. 36, n. 11, p. 1543, 2017.

CHEN, K. H. *et al*. Role of mitofusin 2 (Mfn2) in controlling cellular proliferation. Federation of American Societies for Experimental Biology journal, v. 28, n. 1, p. 382, 2014.

CHEN, Y. *et al.* Mutation survey of the optic atrophy 1 gene in 193 chinese families with suspected hereditary optic neuropathy. Molecular Vision, v. 19, p. 292, 2013.

CHIANG, W. C. *et al*. Achromatopsia mutations target sequential steps of ATF6 activation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 114 n. 2, p. 400, 2017.

CRUZ, S, *et al*. Proteomic Analysis of the Mouse Liver Mitochondrial Inner Membrane. The Journal of Biological Chemistry, v. 278, n. 42, p. 41566–41571, 2003.

FILADI, R. *et al*. Mitofusin 2: from functions to disease. Cell death & disease, v. 9, n. 3, p. 1, 2018.

GOCHO, K. *et al*. High-Resolution En Face Images of Microcystic Macular Edema in Patients with Autosomal Dominant Optic Atrophy. BioMed Research International, v. 2013, n. 6, 2013.

HORGA, A. *et al*. Autosomal dominant optic atrophy and cataract "plus" phenotype including axonal neuropathy. Neurology Genetics, v. 5, n. 2, p. 322, 2019.

HU, L. *et al*. Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy. Theranostics, v. 9, n. 13, p. 3687, 2019.

HUGUES, D. A. *et al*. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? Quarterly Journal of Medicine, v. 98, p. 829, 2005.

HUIZING, M. *et al*. OPA3, mutated in 3-methylglutaconic aciduria type III, encodes two transcripts targeted primarily to mitochondria. Molecular Genetics and Metabolism, v. 100, n. 2, p. 149, 2010.

KLETA, R. *et al*. 3-Methylglutaconic aciduria type III in a non-Iraqi-Jewish kindred: clinical and molecular findings. Molecular Genetics and Metabolism, v. 76, n. 3, p. 201, 2002.

KUSHNAREVA, Y. *et al*. Mitochondrial dysfunction in an Opa1Q285STOP mouse model of dominant optic atrophy results from Opa1 haploinsufficiency. Cell Death & Disease, v. 7, n. 7, 2016.

LENAERS, G. *et al*. Dominant optic atrophy. Orphanet journal of rare diseases, v. 7, n. 46, p. 1-12, 2012.

MAN, P. Y. W. *et al*. A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies. Acta Neuropathologica, v. 132, n. 6, p. 789–806, 2016.

MAN, P. Y. W. *et al*. Mitochondrial optic neuropathies – Disease mechanisms and therapeutic strategies. Progress in Retinal and Eye Research, v. 30, p. 81, 2011.

MAN, P. Y. W. *et al*. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. Eye, v. 28, n. 5, p. 521, 2014.

MARESCA, A. *et al*. The optic nerve: A "mito-window" on mitochondrial neurodegeneration. Molecular and Cellular Neuroscience, v. 55, n. 100, p. 62, 2013.

MARTORELL-RIERA, A. *et al*. Mfn2 downregulation in excitotoxicity causes mitochondrial dysfunction and delayed neuronal death. The European Molecular Biology Organization Journal, v. 33, n. 20, p. 2388, 2014.

MCLELLAND, G. L. *et al.* Mfn2 ubiquitination by PINK1/parkin gates the p97-dependent release of ER from mitochondria to drive mitophagy. Elife, v. 7, p. e32866, 2018.

MELO, D. G. *et al*. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). Interface-Comunicação, Saúde, Educação, v. 21, p. 1205, 2017.

MONTAGUE, K. *et al*. Endoplasmic reticulum stress in spinal and bulbar muscular atrophy: a potential target for therapy. Brain, v. 137, n. 7, p. 1894, 2014.

MORGIA, C. L. *et al*. Medical management of hereditary optic neuropathies. Frontiers in Neurology, v. 5, n. 141, 2014.

MUÑOZ, J. P. *et al.* Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function via repression of PERK. The European Molecular Biology Organization Journal, v. 32, n. 17, p. 2348, 2013.

NASCA, A. *et al.* Not only dominant, not only optic atrophy: Expanding the clinical spectrum associated with *OPA1* mutations. Orphanet journal of rare diseases, v. 12, n. 1, 2017.

NGUYEN, D. *et al*. A new vicious cycle involving glutamate excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dynamics. Cell Death & Disease, v. 2, n. 12, 2011.

NISHITOH, H. CHOP is a multifunctional transcription factor in the ER stress response. The Journal of Biochemistry, v. 151, n. 3, p. 217, 2012.

PARADIES, G. *et al*. Role of Cardiolipin in Mitochondrial Function and Dynamics in Health and Disease: Molecular and Pharmacological Aspects. Cells, v.8, p.1, 2019.

PARK, C. W. *et al*. BNIP3 is degraded by ULK1-dependent autophagy via MTORC1 and AMPK. Autophagy, v. 9, n. 3, p. 345-360, 2013.

PUSCHMANN, A. *et al*. Heterozygous PINK1 p. G411S increases risk of Parkinson's disease via a dominant-negative mechanism. Brain, v. 140, n. 1, p. 98, 2017.

RANIERI, M. *et al*. Optic atrophy plus phenotype due to mutations in the OPA1 gene: Two more Italian families. Journal of the Neurological Sciences, v. 15, n. 315, p. 146, 2012.

RENDTORFF N. D. *et al*. Identification of p.A684V missense mutation in the *WFS1* gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. American Journal of Medical Genetics, v. 155, n. 6, p. 1298, 2011.

REYNIER P. *et al.* OPA3 gene mutations responsible for autosomal dominant optic atrophy and cataract. Journal of Medical Genetics. v. 41, n. 9, 2004

ROUZIER, C. *et al.* The MFN2 gene is responsible for mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotype. Brain. v. 135, p. 23, 2012.

RYU, S. *et al*. Downregulation of OPA3 is responsible for transforming growth factor-β-induced mitochondrial elongation and F-actin rearrangement in retinal pigment epithelial ARPE-19 cells. PLoS One. v. 8 n. 5, 2013.

RYU, S. *et al*. Optic atrophy 3 as a protein of the mitochondrial outer membrane induces mitochondrial fragmentation. Cellular and Molecular Life Sciences, V. 67, n. 16, p. 2839, 2010.

SAITO, A. & IMAIZUMI, K. Unfolded protein response-dependent communication and contact among endoplasmic reticulum, mitochondria, and plasma membrane. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 10, p. 3215, 2018.

SANDOVAL, H. *et al*. Mitochondrial fusion but not fission regulates larval growth and synaptic development through steroid hormone production. Elife, v. 3, p. e03558, 2014.

SANTOS, W.C *et al*. Os Novos Fármacos Aprovados em 2014 pelo Food Drug Administration: Análise do Relatório de 2015. Revista Virtual de Química, v.7, n.4, p. 1535, 2015.

SCHUTT, S. D. *et al.* Inhibition of the IRE-1α/XBP-1 pathway prevents chronic GVHD and preserves the GVL effect in mice. Blood advances, v. 2, n. 4, p. 414, 2018.

SEBASTIÁN, D. *et al.* Mfn2 deficiency links age-related sarcopenia and impaired autophagy to activation of an adaptive mitophagy pathway. The European Molecular Biology Organization journal, v. 35, n. 15, p. 1677, 2016.

SZEGEDI, M. *et al*. The European challenges of funding orphan medicinal products. Orphanet journal of rare diseases, v. 13, n. 1, p. 184, 2018.

TAM, A. B. *et al*. The UPR Activator ATF6 Responds to Proteotoxic and Lipotoxic Stress by Distinct Mechanisms. Developmental cell, v. 46, n. 3, p. 327, 2018.

WANG, H. *et al.* Real-time tracking of mitochondrial dynamics by a dual-sensitive probe. Sensors and Actuators B: Chemical, v. 320, 2020.

WANG, Q; XIN, X; WANG, T, *et al.* Japanese Encephalitis Virus Induces Apoptosis and Encephalitis by Activating the PERK Pathway. Journal of Virology, v. 93, n. 17, 2019.

XIONG, G. *et al.* . The PERK arm of the unfolded protein response regulates satellite cell-mediated skeletal muscle regeneration. eLife, v. 6, e22871, 2017.

XU, K. *et al*. MFN2 suppresses cancer progression by inhibiting mTORC2/Akt signaling. Scientific reports, v. 7, p. 41718, 2017.

YAROSH, W. *et al.* The Molecular Mechanisms of OPA1-Mediated Optic Atrophy in *Drosophila* Model and Prospects for Antioxidant Treatment. PLOS Genetics, v. 4, n. 1, 2008.

YU-WAI-MAN, P. *et al.* A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies. Acta neuropathologica, v. 132, n. 6, p. 789, 2016.

YU-WAI-MAN, P. *et al.* Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. Eye, v. 28, n. 5, p. 521, 2014.

ZEVIANI, M. OPA1 mutations and mitochondrial DNA damage: keeping the magic circle in shape. Brain, p.314, 2008.

ZORZANO, A. & CLARET, M. Implications of mitochondrial dynamics on neurodegeneration and on hypothalamic dysfunction. Frontiers in Aging Neuroscience, v. 7, n. 101, 2015.

ÍNDICE REMISSIVO

ACIDENTES – **276, 429**
ACIDENTES DOMÉSTICOS – **691**
ACNE VULGAR – **467**
AFOGAMENTO – **696**
ALEITAMENTO MATERNO – **75**
ALOJAMENTO CONJUNTO – **75**
AMIOTROFIA MUSCULAR ESPINHAL – **225**
ANALGESIA – **214, 318**
ANEMIA HEMOLÍTICA – **548**
ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA – **443**
AOAD – **750**
APAE – **548**
ASSISTÊNCIA AMBULATORIAL – **734**
ATENÇÃO BÁSICA – **357**
BACTEREMIA – **509**
CARDIOPATIA CONGÊNITA – **250, 263, 579**
CHOQUE – **342**
CHOQUE SÉPTICO – **342, 718**
CIANOSE – **287**
CONDUTA DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO – **664**
COVID-19 – **157**
CRIANÇA – **1, 509**
CRIANÇAS – **691**
CRISE EPILÉPTICA – **186**
CUIDADO DA CRIANÇA – **493**
CUIDADOS DE ENFERMAGEM – **592**
DERMATOPATIAS – **467**
DESENVOLVIMENTO INFANTIL – **375**
DESENVOLVIMENTO MOTOR – **133**
DIAGNÓSTICO – **39, 167, 174, 296**
DIAGNÓSTICO PRECOCE – **357, 610**
DIETA CETOGÊNICA – **24, 186**
DIETA VEGETARIANA – **236**
DISTÚRBIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO – **679**
DOENÇA CRÔNICA – **592**
DOENÇA DE WILSON – **105**
DOENÇAS NEONATAIS – **493**
DOR – **318**
ECOCARDIOGRAFIA – **250, 263, 579**
EMERGÊNCIA – **718**
EMERGÊNCIAS PEDIÁTRICAS – **429**
ENFERMAGEM – **83**
ENFERMAGEM PEDIÁTRICA – **592**
EPIDEMIOLOGIA – **145, 296**
EPIGÊNESE GENÉTICA – **653**
EPILEPSIA – **24**
ERROS INATOS DE METABOLISMO – **50**
ESPERANÇA – **592**
ÉTICA – **399**
EXAME FÍSICO – **622**
EXANTEMA – **1**
FÁRMACOS ÓRFÃOS – **750**
FEBRE – **509**
FERTILIZAÇÃO IN VITRO – **653**
FORMULAS INFANTIS – **75**
GALACTOSEMIA – **50**
GENÉTICA – **225**
HEPATOTOXICIDADE – **105**
HIPERTRANSAMINASEMIA – **105**
HIPOGLICEMIA – **199, 306**
HIPOGLICEMIA NEONATAL – **375**
HIPOTERMIA – **517**
HIPÓXIA – **287**
HIPÓXIA-ISQUEMIA ENCEFÁLICA – **517**
HOMOCISTINÚRIA – **389**
ICTERÍCIA NEONATAL – **20**
INFÂNCIA – **167**
INFANTOJUVENIL – **399**
INFECÇÃO BACTERIANA – **145**
INFECÇÃO VIRAL – **133**
MACROSSOMIA FETAL – **529**
MALFORMAÇÃO EMBRIONÁRIA – **133**
MEDICAMENTOS – **83**
MEDICINA – **199, 20, 225, 399, 639, 709**
MEDIDAS PROTETIVAS – **157**
MENINGITE – **113**
METABOLISMO – **375**
METEMOGLOBINEMIA – **39**
MIS-C – **415**
MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN – **415**
NEISSERIA MENINGITIDIS – **113**

NEONATAL – **199, 622**
NEONATO – **406**
NEONATOLOGIA – **20, 67, 306, 709**
NUTRIÇÃO DA CRIANÇA – **236**
OBESIDADE PEDIÁTRICA – **664**
PEDIATRIA – **1, 39, 50, 83, 113, 186, 214, 236, 276, 467, 479, 622, 696**
PEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME – **415**
PERFURAÇÃO – **67**
PESO AO NASCER – **529**
PNEUMOPERITÔNIO – **67**
PRÁTICAS INTERDISCIPLINARES – **750**
PREMATURIDADE – **67**
PREMATURO – **679**
PREVENÇÃO DE ACIDENTES – **691**
PRIMEIROS SOCORROS – **429**
PROGNÓSTICO – **610**
PROGRAMA NACIONAIS DE SAÚDE – **389**
QUEIMADURAS – **276**
RECÉM-NASCIDO – **174, 306, 443, 493, 517, 709**
RECÉM-NASCIDO NEONATAL – **157**
RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO – **529**
RESULTADO DA GRAVIDEZ – **653**
RETINOBLASTOMA INFANTIL – **610**
SCREENING NEWBORN – **548**
SEDAÇÃO – **214, 318**
SEGUIMENTOS – **679**
SEPSE – **174, 342, 718**
SIDNROME – **563**
SÍFILIS CONGÊNITA – **296**
SÍNDROME DE KLINEFELTER – **167**
SÍNDROME DE WEST – **24**
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO – **406, 443**
SUBMERSÃO – **696**
SURFACTANTE – **563**
SUS – **250, 263, 579**
TABACO – **479**
TABAGISMO – **479**
TDAH – **639**
TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA – **653**
TERAPÊUTICA CORRETA – **610**
TETRALOGIA DE FALLOT – **287**
TRANSTORNO – **639**
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA – **734**
TRANSTORNOS DA NUTRIÇÃO INFANTIL – **664**
TRATAMENTO – **406, 750**
TRIAGEM NEONATAL – **357, 389**
TUMOR MALIGNO – **610**
VENTILAÇÃO – **563**
ZOONOSE – **145**

EDITORA
PASTEUR