

## Alergia alimentar e os testes cutâneos de contato

Prezado Editor,

O artigo de revisão em alergias alimentares (AA) de Ferreira et al.<sup>1</sup> trata, de forma adequada, de um tema de difícil compreensão para pacientes e próprios médicos, principalmente pediatras que estão na linha de frente do atendimento.

A dificuldade no diagnóstico da AA mediada por células é um problema para o manejo dos pacientes. Os testes de provocação oral são de difícil execução, uma vez que os sintomas podem ocorrer em longo prazo em algumas doenças, o que não permite a realização de exames duplo-cegos, com placebo e randomizados, além de serem um grande fator de confusão na realização dos diários alimentares. Apesar da colocação dos autores sobre a baixa acurácia dos testes cutâneos de contato (TCC), também conhecidos como *patch test* para alimentos, a dermatite atópica e a esofagite eosinofílica são doenças nas quais esses testes podem auxiliar no diagnóstico e no tratamento dos pacientes.

Recentemente, a Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) publicou um artigo se posicionando com relação aos TCC, tanto para aeroalérgenos quanto para alimentos, tendo em vista o grande número de artigos que vêm sendo publicados sobre o tema. Essa revisão concluiu que, para os pacientes com dermatite atópica com resposta inadequada ao tratamento inicial com hidratação da pele, emolientes e cuidados com irritantes, a associação entre os testes cutâneos de puntura (TCP) ou IgE específica para alimentos e os TCC pode auxiliar no diagnóstico de alergias a alimentos que podem atuar como agentes causais do eczema<sup>2</sup>. Nesse mesmo artigo, a recomendação é que, enquanto não houver uma padronização de extratos, se utilizem os alimentos *in natura*<sup>2</sup>.

Em relação à esofagite eosinofílica, principalmente na infância, a associação com AA é elevada. Os pacientes desenvolvem um processo inflamatório da mucosa esofágica, cuja característica principal é a presença de eosinófilos, 20 ou mais, por campo de grande aumento em biópsias do terço inferior do esôfago. Para o controle do processo inflamatório,

são utilizados corticosteróides orais ou deglutidos e a exclusão dos alimentos associados. Na ausência de alimentos associados, muitas vezes tem-se a necessidade de lançar mão de hidrolisados protéicos para controle da inflamação.

Spergel et al.<sup>3-5</sup> vêm demonstrando, em artigos subsequentes realizados com metodologia adequada, que a associação dos TCC e os TCP ou IgE específicas para alimentos aumenta o valor preditivo positivo do teste alérgico, conseguindo assim maior número de diagnósticos de AA e, conseqüentemente, a redução do uso de hidrolisados protéicos pela exclusão específica de alimentos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com redução dos custos dos mesmos.

Em outros quadros em que se associam as AA mediadas por células, existem poucos estudos sobre a utilidade do teste cutâneo de contato. Recentemente, Fogg et al.<sup>6</sup> descreveram, em estudo piloto, 16 casos de proctocolite eosinofílica em bebês com diagnóstico clínico confirmado pelos TCC.

Os TCC, utilizados em associação com a dosagem de IgE específica ou com TCP, podem realmente auxiliar no diagnóstico e tratamento dos pacientes com AA de mecanismo misto e, possivelmente, naquelas mediadas exclusivamente por células. Há a necessidade de maiores estudos para verificar quais seriam as formulações mais adequadas para a realização dos TCC, se *in natura* ou extratos protéicos e, nesse caso, qual o melhor veículo para a dissolução, se soro fisiológico, água ou derivados do petróleo, como o petrolato. Apesar disso, a utilidade desses testes tem embasamento crescente na literatura e, inclusive, a posição da EAACI é a favor de sua realização nessas patologias e em casos específicos.

### Referências

1. Ferreira CT, Seidman E. [Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint](#). J Pediatr (Rio J). 2007;83:7-20.
2. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. [EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test](#). Allergy. 2006;61:1377-84.
3. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. [The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis](#). J Allergy Clin Immunol. 2002;109:363-8.
4. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. [Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests](#). Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:336-43.

5. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. [Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:509-11.
6. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. [Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome](#). *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:351-5.  
doi: 10.2223/JPED.1681

### **Gesmar Rodrigues Silva Segundo**

Médico, Ambulatório de Alergia e Imunologia, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG.

### **Resposta dos autores**

---

Queremos agradecer ao Dr. Silva Segundo pelo seu interesse em nosso artigo publicado recentemente e pela pertinente revisão sobre a utilidade dos testes cutâneos de contato (TCC) ou *atopy patch tests* (APT) no diagnóstico das alergias alimentares mediadas por IgE. Sem dúvidas, há evidências de que os TCC podem ser úteis em prever a evolução dos testes de enfrentamento duplo-cegos, controlados por placebo. Entretanto, a maioria desses estudos foi realizada em crianças portadoras de dermatite atópica ou de gastroenteropatias alérgicas, como por exemplo, esofagite eosinofílica associada à alergia alimentar. A maioria dos pacientes que é encaminhada ao gastroenterologista pediátrico apresenta enteropatias alérgicas, desencadeadas por alimentos, que não são associadas à dermatite atópica ou a enteropatias eosinofílicas.

Além disso, existem várias limitações ao uso de TCC, mesmo em grupos de pacientes cuidadosamente selecionados, como revisado recentemente pela Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica<sup>1</sup>. Em primeiro lugar, a sensibilidade e a especificidade dos TCC estão limitadas e altamente variáveis. No diagnóstico de alergia ao leite de vaca, a sensibilidade (0,51) e especificidade (0,86) médias do TCC são semelhantes àquelas dos testes cutâneos de puntura (TCP). Entretanto, a sensibilidade dos TCC nesses casos é altamente variável, de 0,18 a 0,89<sup>1</sup>.

Inúmeros fatores podem explicar esses resultados limitados com os TCC. Isso inclui a falta potencial de padronização na realização dos testes: fonte e concentração dos alérgenos, veículo empregado, material de controle, duração do material usado para a oclusão, tamanho da câmara formada para oclusão. Finalmente, mesmo que os resultados dos TCC possam ser correlacionados com a evolução de testes de enfrentamentos bem conduzidos, ainda são necessários mais

estudos para que os resultados desses testes possam prever a evolução das dietas de eliminação nos sintomas gastrointestinais.

### **Referências**

1. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. [EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test](#). *Allergy*. 2006;61:1377-84.  
doi: 10.2223/JPED.1682

### **Cristina Targa Ferreira**

Gastroenterologista e endoscopista pediátrica. Mestre, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA), Porto Alegre, RS, Brasil. Doutora, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

### **Ernest Seidmann**

Canada Research Chair, Immune-Mediated Gastrointestinal Disorders, Division of Gastroenterology, Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada. Professor, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada.

---

### **Cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal em crianças saudáveis menores de 3 anos**

---

Prezado Editor,

Na publicação recente de Silva et al.<sup>1</sup>, um nível médio de cortisol matinal de 558 nmol/L (variação de 77 a 1.620 nmol/L) foi relatado em crianças. Isso é significativamente maior que quaisquer valores de cortisol salivar em crianças publicados anteriormente. Embora Silva et al. não tenham relatado os níveis séricos de cortisol correspondentes, seus dados contradizem a noção de que somente o componente livre do cortisol pode ser transferido à saliva, sendo que em condições basais, o cortisol salivar chega a < 10% do cortisol sérico total. A maioria das instituições relata níveis matinais de cortisol bem menores que, em média, são < 30 nmol/L (Tabela 1).

Os autores afirmam que não foram capazes de localizar, na literatura, níveis de cortisol salivar de referência para crianças. Para informação dos leitores, incluímos uma breve síntese dos estudos pediátricos já publicados sobre cortisol salivar (Tabela 1). Nosso grupo publicou recentemente valores de referência para o cortisol salivar em crianças saudáveis<sup>8</sup>. Os limites para o cortisol matinal variaram entre 0 e 25 nmol/L<sup>8</sup>.

**Tabela 1** - Estudos de cortisol salivar: valores normais em lactentes e crianças<sup>2-7</sup>

Estudo	População	Método de coleta (teste usado)	Cortisol salivar (nmol/L)	Comentários
Maguire et al. <sup>8</sup>	22 controles saudáveis	Sarsted Salivette & suabe (RIE)	Valores 8 da manhã: 0-25 Meio dia: 0-10 8 da noite: 0-4	Houve correlação entre os níveis de cortisol salivar e plasmático ( $\rho = 0,79$ , $p < 0,0005$ )
Gröschl et al. <sup>4</sup>	252 crianças Idade 4 dias-15 anos	Sarsted Salivette & suabe (RIE)	Média (DP) 7 da manhã: mediana 8,6 (8,5) 1 da tarde: 8,0 (4,0) 7 da noite: 1,7 (1,4)	Sem diferenças entre gênero Diferença de idade em < 1 comparada a > 1 ano de idade
Tornhage <sup>7</sup>	386 crianças Idades 7 a 15 anos	Sarsted Salivette & suabe (RIE)	Meninos 8 da manhã: mediana 8,6 (variação 1,5-53,9) Meninas 8 da manhã: mediana 8,8 (variação 1,0-33,2)	Sem diferenças entre gênero Diferenças de idade e de estágio puberal
Calixto et al. <sup>3</sup>	48 prematuros Idades 26 a 33 semanas de gestação	Estímulo com ácido cítrico, aspiração de saliva da cavidade oral (RIE)	Média, 8-10 da manhã (DP) 27,6 (22,1)	Aumento significativo no cortisol salivar após estímulo do ACTH (pico = 71,8±27,6 nmol/L)
Bettendorf et al. <sup>2</sup>	10 neonatos a termo 10 prematuros	Estímulo com ácido cítrico, aspiração de saliva da cavidade oral (RIE)	Percentis 10, 50 e 90 A termo = 1,9, 6,5, 26,7 Prematuro = 1,9, 5,5, 13,8	Neonatos a termo saudáveis tiveram cortisol salivar maior que prematuros saudáveis
Shimada et al. <sup>6</sup>	35 crianças idades 2,5 anos (20 ex-prematuros, 15 ex-neonatos a termo)	Catarrho coletado do assoalho da boca diretamente no tubo Eppendorff ou pipeta plástica. (ELISA e RIE)	8 da manhã: 28 4 da tarde: 11 Meia noite: 5.5	Presença de ritmo circadiano Ex-prematuros apresentaram ritmo circadiano idêntico ao dos ex-neonatos a termo.
Kiess & Pfaeffle <sup>9</sup>	138 lactentes, crianças e adolescentes	Sarsted Salivette & suabe (Imunoensaio fluorescente)	Idade: 8-18 anos 8 da manhã: 10,9±5,4 1 da tarde: 5,0±6,2 6 da tarde: 3,1±3,2	Presença de ritmo circadiano após 9 meses Sem diferenças entre sexos > 6 anos de idade, cortisol variou conforme IMC e estágio puberal

RIE = radioimunoensaio.

Silva et al. utilizaram um radioimunoensaio (RIE) próprio de cortisol empregando anticorpos anticortisol-3-oxima acoplados à albumina bovina, encontrando uma reação cruzada de 8,5% para a cortisona e de 7,9% para o 11-deoxicortisol. Essas reações cruzadas são maiores que nos radioimunoensaios disponíveis no mercado. Por exemplo, as informações do teste de RIE da Orion Diagnostica Spectra demonstram uma reação cruzada de 0,9% para a cortisona e de 0,3% para o 11-deoxicortisol. Contudo, a reação cruzada elevada à cortisona e ao 11-deoxicortisol não explica porque os resultados de Silva et al. diferem tanto dos dados publicados anteriormente. Isso enfatiza a importância de se estabelecer valores de referência para todos os métodos e em todas as instituições, conforme mencionado no Editorial na mesma edição desta revista<sup>9</sup>. Entretanto, para não confundir os clínicos, especialmente aqueles que não estão familiarizados com os níveis de cortisol salivar, os autores poderiam ter explicado isso melhor em sua discussão. Será que os autores poderiam co-

mentar sobre o grau de discrepância entre os níveis de cortisol salivar relatados por eles e aqueles publicados anteriormente e resumidos na Tabela 1?

### Referências

1. Silva ML, Mallozi MC, Ferrari GF. [Salivary cortisol to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy children under 3 years old.](#) *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:121-6.
2. Bettendorf M, Albers N, Bauer J, Heinrich UE, Linderkamp O, Maser-Gluth C. [Longitudinal evaluation of salivary cortisol levels in full-term and preterm neonates.](#) *Horm Res*. 1998;50:303-8.
3. Calixto C, Martinez FE, Jorge SM, Moreira AC, Martinelli CE. [Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants.](#) *J Pediatr*. 2002;140:116-8.

4. Gröschl M, Rauh M, Dörr HG. [Circadian rhythm of salivary cortisol, 17alpha-hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children](#). Clin Chem. 2003;49:1688-91.
5. Kiess W, Meidert A, Dressendorfer RA, Schriever K, Kessler U, König A, et al. [Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight](#). Pediatr Res. 1995;37(4 Pt 1):502-6.
6. Shimada M, Takahashi K, Ohkawa T, Segawa M, Higurashi M. [Determination of salivary cortisol by ELISA and its application to the assessment of the circadian rhythm in children](#). Horm Res. 1995;44:213-7.
7. Tornhage CJ. [Reference values for morning salivary cortisol concentrations in healthy school-aged children](#). J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;15:197-204.
8. Maguire AM, Ambler GR, Moore B, Waite K, McLean M, Cowell CT. [The clinical utility of alternative, less invasive sampling techniques in the assessment of oral hydrocortisone therapy in children and adolescents with hypopituitarism](#). Eur J Endocrinol. 2007;156:471-6.
9. Kiess W, Pfaeffle R. [Steroid analysis in saliva: a noninvasive tool for pediatric research and clinical practice](#). J Pediatr (Rio J). 2007;83:97-9.  
doi:10.2223/JPED.1683

**Ann M. Maguire**  
**Christopher T. Cowell**

Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia. Discipline of Paediatrics and Child Health, University of Sydney, Sydney, Australia.

### Resposta dos autores

---

Dosagem de cortisol salivar envolve avaliação adrenal, realizada de forma prática e sem estresse, viabilizando sua aplicabilidade na pediatria.

A medida de cortisol na saliva pode ser executada por diferentes métodos, os quais demonstram sensibilidade e especificidade elevadas, exaltando a importância deste exame. No estudo, foi utilizado o método de radioimunoensaio (RIA) sem extração<sup>1</sup>. Neste, após a centrifugação da saliva, é acrescentado um anticorpo contra o cortisol produzido em coelho contra o conjugado 3-oxima, acoplado à albumina bovina, produzido pelo Prof. Dr. José Gilberto Vieira (laboratório Fleury), o qual tem sensibilidade que chega a 5 ng/dL<sup>2</sup>. A eficácia do método optado no estudo é baseada na existência de coeficiente de variação abaixo de 12 a 15%, com análise em duplicata<sup>2</sup>.

A consideração da idade na dosagem de cortisol salivar é relevante, uma vez que os estudos colocam a possibilidade de diferenças dos resultados<sup>3,4</sup>.

O compromisso dos autores em estabelecer valores de referência de cortisol salivar em menores de 3 anos saudáveis teve por base a escassez desses dados na literatura que reunissem um número adequado de amostras em faixa etária restrita e cuidados de técnica de coleta.

Neste contexto, é com grande satisfação que recebemos a carta da Dra. Ann M. Maguire e do Prof. Christopher T. Cowell, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, e da University of Sydney, na Austrália, que coloca alguns aspectos sobre o nosso trabalho publicado "Cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal em crianças saudáveis menores de 3 anos". Essa manifestação abre a oportunidade de ampliar o assunto, com o acréscimo de esclarecimentos a fim de evitar interpretações inadequadas.

Dentre os estudos citados na Tabela 1 da carta ao editor pela Dra. Maguire e pelo Prof. Cowell, ressaltamos Gröschl et al.<sup>5</sup>, no qual foram avaliadas 252 crianças saudáveis e eutróficas. Ainda, ao analisar o número amostral referente a cada faixa etária (< 1 mês, n = 13; 1 a 12 meses, n = 17; 1 a 2 anos, n = 10; 2 a 15 anos, n = 212), obtivemos entre os lactentes um poder de teste abaixo de 80%, com erro alfa superior a 0,05. Em outro estudo, de Kiess et al.<sup>3</sup>, dos 138 pacientes, 10 pertenciam à faixa etária de 0 a 1 ano e 17 de 1 a 4 anos.

Em nosso estudo para variância de 95% e erro 1%, o tamanho amostral foi calculado em 71, número inferior ao utilizado (n = 91).

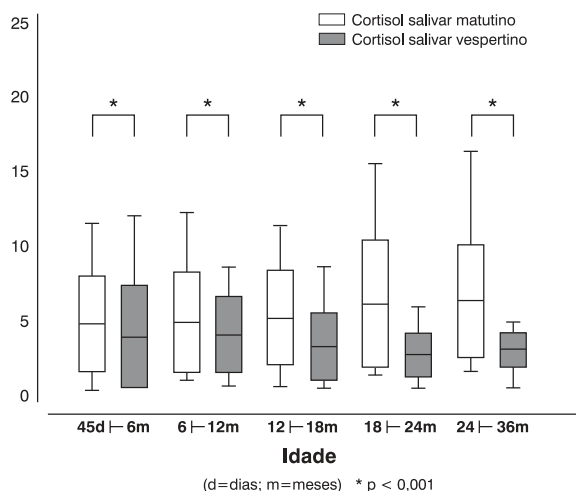
À lista de estudos envolvendo dosagem de cortisol salivar mencionada pela Dra. Maguire e pelo Prof. Cowell, poderíamos acrescentar estudos sob técnica semelhante ao nosso, como o de Fogaça et al.<sup>6</sup>, que avaliaram 11 crianças de 4 a 6 meses, e o de Few et al.<sup>7</sup>. Neste, os autores consideraram 106 crianças de 1 a 12 meses, com coleta nos seguintes períodos: cedo = 9:30 às 12 h e tarde = 14 às 16 h. Esses intervalos estão tão próximos que, por certo, prejudicam a verificação de ritmo circadiano. Outro aspecto importante quanto ao horário é a possibilidade de diferença nas medidas matutinas e vespertinas de cortisol salivar entre os menores de 1 ano e acima de 1 ano<sup>3,5</sup>. Desta forma, o estudo de Törnbage<sup>8</sup>, que somente considerou medida matutina, não permite a avaliação dessa diferença relacionada às faixas etárias.

A discrepância entre os valores apresentados em nosso estudo e os citados pela Dra. Maguire e pelo Prof. Cowell foi revista. Os resultados de dosagem foram emitidos pelo laboratório Fleury em ng/dL, e a conversão em nmol/L baseou-se na referência do manual de exames da Central de Radioimunoensaio de São Paulo<sup>9</sup>. Solicitamos esclarecimentos ao laboratório Fleury, que nos informou que o valor de conversão deste manual está errado<sup>10</sup>. Os cálculos foram refeitos, e os

valores médios ( $\pm$ erro padrão) esperados para a dosagem matutina foram de  $5,32 \pm 0,36$  nmol/L, com variação de 0,73 a 15,46 nmol/L (percentis 2,5 a 97,5), e para a vespertina foram de  $3,30 \pm 0,22$  nmol/L, com variação de 0,47 a 11,16 nmol/L (percentis 2,5 a 97,5).

Anexamos uma errata da tabela com os valores do estudo em percentis, assim como das Figuras 1 e 2.

**Cortisol salivar (nmol/L)**



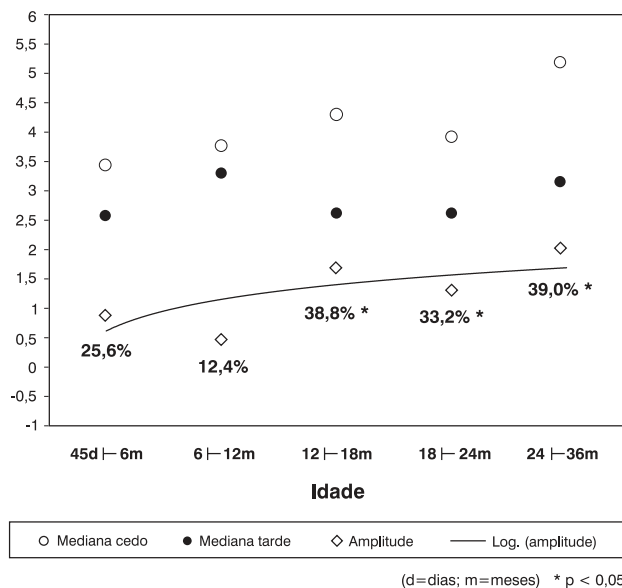
**Figura 1** - Dosagens matutina e vespertina de cortisol salivar, de acordo com a idade (n = 91)-(representação em quartis)

**Tabela 1** - Distribuição em percentis das dosagens matutina e vespertina de cortisol salivar em crianças até 36 meses de idade (n = 91)\*

Percentis	cortisol salivar matutino nmol/L	cortisol salivar vespertino nmol/L
2,5	0,73	0,47
5	1,44	0,63
10	1,95	1,13
15	2,16	1,37
20	2,43	1,67
25	2,75	1,91
30	2,96	2,03
35	3,19	2,39
40	3,80	2,56
45	3,93	2,63
50	4,41	2,79
55	4,95	3,08
60	5,24	3,32
65	5,93	3,56
70	6,40	4,07
75	7,94	4,41
80	9,02	4,82
85	9,96	5,43
90	10,83	6,62
95	12,68	8,59
97,5	15,46	11,16

Média ( $\pm$  erro padrão): cortisol matutino:  $5,32 \pm 0,36$  nmol/L; cortisol vespertino:  $3,30 \pm 0,22$  nmol/L.  
\* Técnica de dosagem: radioimunoensaio competitivo com anticorpo anticortisol-3-oxima acoplado à albumina bovina.

**Cortisol salivar (nmol/L)**



**Figura 2** - Variação percentual e tendência da amplitude entre as dosagens matutina e vespertina de cortisol salivar, de acordo com a idade (n = 91)

**Referências**

- Vieira JGH, Noguti KO, Hidal JT, Russo EMK, Maciel RMB. Ensaio do cortisol na saliva como um método para avaliação da fração livre sérica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1984;28:8-10.
- Hanrahan K, McCarthy AM, Kleiber C, Lutgendorf S, Tsalikian E. [Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children.](#) *Appl Nurs Res.* 2006;19:95-101.
- Kiess W, Meidert A, Dressendörfer RA, Schriever K, Kessler U, König A, et al. [Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight.](#) *Pediatr Res.* 1995;37(4 Pt 1):502-6.
- Törnhaage CJ, Alfvén G. [Diurnal salivary cortisol concentrations in school-age children: increased morning cortisol concentration and total cortisol concentration negatively correlated to body mass index in children with recurrent abdominal pain of psychosomatic origin.](#) *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:843-54.
- Gröschl M, Rauh M, Dorr HG. [Circadian rhythm of salivary cortisol, 17 alpha-hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children.](#) *Clin Chem.* 2003;49:1688-91.
- Fogaça MC, Carvalho WB, Peres CA, Lora MI, Hayashi LF, Verreschi ITN. Cortisol salivar como indicador da função adrenal em lactentes saudáveis com massagem terapêutica. *Sao Paulo Med J.* 2005;123:215-8.

7. Few JD, Mangat TK, Oppe TE, James VH. [Saliva aldosterone concentration in healthy infants](#). Arch Dis Child. 1986;61:508-9.
8. Törnhaage CJ. [Reference values for morning salivary cortisol concentrations in healthy school-aged children](#). J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15:197-204.
9. Di Dio R, Barbério JC, Pradal MG, Menezes MA. Procedimentos hormonais: Central de Radioimunoensaio de São Paulo. 3ª ed. São Paulo: CPD CRIESP; 1995.
10. Olesen H, Ibsen I, Bruunshuus I, Kenny D, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X, et al. Properties and Units in the Clinical Laboratory Sciences. Part XII. Properties and Units in General Clinical Chemistry. (IUPAC Technical Report). Pure Appl. Chem. 2000;72:747-972.  
doi:10.2223/JPED.1684

### Margarete L. Silva

Mestre, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil. Auxiliar de ensino, Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

### Márcia C. Mallozi

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP, Brasil. Auxiliar de ensino, Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

### Giesela F. Ferrari

Doutora. Professora assistente, Disciplina de Pneumologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

---

## Gama-hidroxibutirato para a sedação de crianças

---

Prezado Editor,

Lemos com interesse o artigo de Mencia et al. sobre analgesia e sedação em crianças<sup>1</sup>. Além da ampla variedade de drogas discutidas pelos autores, gostaríamos de acrescentar nossa experiência com o uso de gama-hidroxibutirato (GHB) na sedação de crianças<sup>2</sup>. O GHB foi introduzido em anestesia clínica em 1960. Embora ele induza à sedação de forma confiável sem diminuir significativamente os parâmetros respiratórios ou cardiocirculatórios, seu uso não é popular devido à sua ação prolongada. Estudos clínicos recentes sugerem uma reavaliação de seu uso na medicina de cuidados intensivos e na anestesia geral<sup>3</sup>. Ensaio clínico com sedação induzida por GHB em crianças demonstraram bons resultados, mas até o momento, os dados ainda são limitados<sup>2,4</sup>.

Em nosso estudo randomizado prospectivo, mostramos que o GHB causa sedação profunda (escore 5 na escala de Ramsay) em crianças submetidas à ressonância magnética. O GHB foi associado a vômito, apesar da administração prévia

de um antiemético. Isso pode ser parcialmente atribuído ao fato de que a sedação com GHB foi utilizada em pacientes pediátricos com câncer, tornando-os mais suscetíveis a esse efeito colateral devido ao tratamento concomitante com quimio e radioterapia. Embora nenhum de nossos pacientes sedados com GHB tenha apresentado aspiração durante o estudo, o médico deve estar atento a essa possibilidade. Além disso, nenhum de nossos pacientes necessitou de fisostigmina, um agente anticolinesterásico de curta duração, para o tratamento de sedação prolongada.

Concluimos que a sedação com GHB é uma alternativa razoável para a sedação de crianças que precisam ser submetidas a procedimentos diagnósticos não-invasivos. Os pediatras que não estiverem familiarizados com sedativos de curta duração potentes (propofol, remifentanil, etc.) podem considerar o GHB para sedação profunda de pacientes pediátricos.

### Referências

1. Mencia SB, Lopez-Herce JC, Freddi N. [Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations](#). J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S71-82.
2. Meyer S, Gottschling S, Georg T, Lothschütz D, Graf N, Sitzmann FC. [Gamma-hydroxybutyrate versus chlorprothixene/phenobarbital sedation in children undergoing MRI studies](#). Klin Padiatr. 2003;215:69-73.
3. Kleinschmidt S, Schellhase C, Mertzlufft F. [Continuous sedation during spinal anaesthesia: gamma-hydroxybutyrate vs. propofol](#). Eur J Anaesthesiol. 1999;16:23-30.
4. Poschl J, Kolker S, Bast T, Brussau J, Ruef P, Linderkamp O, et al. [Gamma-hydroxybutyric acid sedation in neonates and children undergoing MR Imaging]. Klin Padiatr. 2006;[Epub ahead of print].  
doi:10.2223/JPED.1685

### S. Meyer

The Centre for Newborn Care, Medical School, The Canberra Hospital, Australian National University, Canberra, Australia.

### S. Gottschling

Department of Pediatrics and Neonatology, University Hospital of the Saarland, Saarbrücken, Germany.

### L. Gortner

Department of Pediatrics and Neonatology, University Hospital of the Saarland, Saarbrücken, Germany.

---

## Resposta dos autores

Lemos com interesse os comentários feitos pelo Dr. S. Meyer et al.<sup>1</sup> sobre o uso de gama-hidroxibutirato (GHB) para a sedação de crianças. Não temos nenhuma experiência com esse sedativo em crianças. Na literatura médica, existem poucas referências, além desses autores, ao uso de GHB em crianças. O uso de GHB não está incluído nas recomendações

de sedação para crianças<sup>2</sup>. Essa droga não é popular porque causa sedação profunda, sua duração é prolongada e está associada a vômito.

A clínica pediátrica em sedação inclui uma infinidade de subespecialistas, que utilizam uma ampla variedade de estratégias e instrumentos de sedação. As drogas mais usadas ainda são o propofol, midazolam e cetamina, embora haja novos fármacos a caminho<sup>3</sup>. A eficácia e segurança dessa prática precisam ser monitoradas cuidadosamente. Estudos recentes sobre a profundidade de sedação sugerem que devemos reconsiderar os sistemas que empregam a sedação moderada para procedimentos dolorosos em crianças.

O uso da sedação com dexmedetomidina vem sendo cada vez mais prescrito pelos pediatras, pois confere sedação adequada à maioria das crianças. A dexmedetomidina pode ser uma alternativa confiável em pacientes selecionados, uma vez que causa menos efeitos cardiorrespiratórios<sup>4</sup>. De forma semelhante, o uso de óxido nítrico, embora promissor, irá necessitar de maior investigação à medida que seu uso aumentar. Fauroux et al.<sup>5</sup> demonstraram grande eficácia de sedação, controle da dor e segurança da pré-mistura de 50% de óxido nítrico e oxigênio para a realização de broncoscopia flexível em crianças.

Finalmente, os critérios de alta hospitalar para crianças que receberam sedação devem ser avaliados juntamente com as drogas e técnicas utilizadas para sedação durante um procedimento. A aplicação de critérios específicos nessa área representa uma melhora significativa em relação às medidas subjetivas empregadas no passado.

### Referências

1. Meyer S, Gottschling S, Georg T, Lothschutz D, Graf N, Sitzmann FC. [Gamma-hydroxybutyrate versus chlorprothixene/phenobarbital sedation in children undergoing MRI studies](#). *Klin Padiatr*. 2003;215:69-73.
2. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. [Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children](#). *Intensive Care Med*. 2006;32:1125-36.
3. Cravero JP, Blike GT. [Pediatric sedation](#). *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17:247-51.
4. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak HI, Ersoy OM. [A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging](#). *Anesth Analg*. 2006;103:63-7.
5. Fauroux B, Onody P, Gall O, Tourniaire B, Koscielny S, Clément A. [The efficacy of premixed nitrous oxide and oxygen for fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients: a randomized, double-blind, controlled study](#). *Chest*. 2004;125:315-21.  
doi:10.2223/JPED.1686

**Santiago Mencía**

**Jesús López-Herce**

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Madrid, España.

### Arginina-vasopressina em formas graves de choque séptico

Prezado Editor,

Lemos com interesse o artigo de Irazuzta et al. sobre o suporte farmacológico de lactentes e crianças em choque séptico<sup>1</sup>. Além dos inotrópicos tradicionais, os autores sugerem o uso de vasopressina nas formas graves de choque séptico<sup>1</sup>. Concordamos com os autores que a arginina-vasopressina e seu análogo de longa ação, a terlipressina, são vasopressores potentes que podem ser agentes de resgate úteis no tratamento de choque séptico resistente à catecolamina<sup>2</sup>. Contudo, não existe ainda uma recomendação clara acerca de quando iniciar o tratamento com a arginina-vasopressina e a terlipressina no choque resistente à catecolamina. Recentemente, um estudo clínico grande em adultos com choque séptico demonstrou os efeitos benéficos de se iniciar o tratamento com arginina-vasopressina antes que a necessidade de noradrenalina exceda 0,6 µg/kg/minuto<sup>3</sup>. Isso está de acordo com nossa experiência própria com neonatos prematuros, mas que ainda é limitada<sup>4</sup>. Em uma pequena série de lactentes com peso de nascimento extremamente baixo, os sobreviventes receberam noradrenalina e adrenalina em dosagem menor que 0,6 µg/kg/minuto antes da arginina-vasopressina<sup>4</sup>. Além disso, não existe uma recomendação clara quanto à dose (inicial) exata de arginina-vasopressina ou terlipressina na população pediátrica. Devido à inexistência de valores de referência em crianças, as doses geralmente são extrapoladas de relatos com pacientes adultos<sup>2</sup>. A fim de elucidar esses importantes aspectos, são necessários estudos prospectivos com grandes amostras de crianças para verificar o uso da arginina-vasopressina e terlipressina nas formas graves de choque séptico em crianças.

### Referências

1. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP. [Pharmacologic support of infants and children in septic shock](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S36-S45.
2. Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Gil-Anton J, Hernandez A, Rey C; RETSPED Working Group of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. [Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study](#). *Crit Care*. 2006;10:R20.
3. Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Wurm D, Gortner L. [Arginine-vasopressin in catecholamine-refractory septic versus non-septic shock in extremely low birth weight infants with acute renal injury](#). *Crit Care*. 2006;10:R71.

4. Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. [Arginine-vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock](#). Crit Care Med. 2005;33:2659-66.  
doi:10.2223/JPED.1687

**S. Meyer**

The Centre for Newborn Care, Medical School, The Canberra Hospital, Australian National University, Canberra, Australia.

**G. Shamdeen**

Department of Neuropediatrics, University Hospital of the Saarland, Saarbrücken, Germany.

**S. Gottschling**

Department of Pediatrics and Neonatology, University Hospital of the Saarland, Saarbrücken, Germany.

**L. Gortner**

Department of Pediatrics and Neonatology, University Hospital of the Saarland, Saarbrücken, Germany.

### Resposta dos autores

---

Concordamos com os comentários finais de que são necessários estudos prospectivos abrangentes em crianças para verificar o uso de arginina-vasopressina e terlipressina no choque séptico. Todavia, há uma experiência bastante significativa em pediatria no que diz respeito ao uso de vasopressina como agente de resgate no tratamento de choque séptico com baixa resistência vascular sistêmica. Nossa tendência é iniciar o tratamento com vasopressina após o paciente ter sido devidamente reanimado com fluidos, na ausência de hipocalcemia ou hipoglicemia, com suporte adequado de catecolamina e corticosteróide. Em geral, acreditamos que se não houver melhora na resistência vascular sistêmica com uma dose de noradrenalina acima de 1 µg/kg/minuto, a vasopressina deverá ser utilizada. Uma dose inicial comum consiste no ajuste da dose adulta em 0,0003 unidades por kg/min até 0,002 unidades/kg/min.

Dois autores do nosso artigo (Garcia PC & Piva JP) estão realizando dois estudos sobre a infusão de vasopressina em crianças (dados ainda não publicados). Um estudo analisou crianças com choque séptico após fluidoterapia e administração de corticosteróides e que não responderam à infusão de noradrenalina (acima de 1 µg/kg/min). Concordamos em utilizar uma dose de vasopressina de 0,0005 U/kg/min (diluição de 200 U/mL), ajustando a dose gradativamente até 0,002 U/kg/min (dose ideal)<sup>1</sup>. A dose máxima foi definida como 0,008 U/kg/min. Os primeiros 12 pacientes incluídos nesse estudo apresentaram um aumento significativo na pressão arterial e débito cardíaco, permitindo reduzir a infusão de noradrenalina.

Nós concluímos recentemente o segundo estudo – duplo-cego, randomizado e controlado – acerca do uso de baixas doses de vasopressina em crianças com doença respiratória grave<sup>2</sup>. As crianças submetidas à ventilação mecânica foram selecionadas aleatoriamente (proporção 1:1) para receber ou vasopressina (0,0005 U/kg/min) ou NaCl 0,9% (0,01 mL/kg/min) por um período de 48 horas. A pressão arterial média (PAM) inicial foi semelhante em ambos os grupos, mas após o início das infusões, a PAM das crianças que receberam vasopressina foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ). A frequência de hiponatremia foi maior nas crianças que receberam vasopressina (58% *versus* 8%,  $p < 0,01$ ). O débito urinário foi menor nas crianças que receberam vasopressina (2,4 *versus* 4,2 mL/kg/hora,  $p = 0,033$ ) e após o término das infusões, as crianças que receberam vasopressina apresentaram um débito urinário maior que as crianças que receberam o placebo (7,4 *versus* 3,8 mL/kg/hora,  $p = 0,037$ ). A infusão de baixas doses de vasopressina aumentou a PAM nas crianças que necessitaram de ventilação mecânica. Entretanto, a vasopressina reduziu o débito urinário e a concentração de sódio, aumentando a incidência de hiponatremia.

Gostaríamos de agradecer ao colega por compartilhar de sua experiência com o uso de arginina-vasopressina em neonatos prematuros.

**Referências**

1. Dyke PC, Tobias JD. [Vasopressin: applications in clinical practice](#). J Intensive Care Med. 2004;19:220-8.
2. Garcia PC, Baldasso E, Piva J, Branco RG, Lisboa B, Almeida CL, et al. Use of low dose vasopressin in children requiring mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;In press.  
doi:10.2223/JPED.1688

**José Irazuzta****Kevin J. Sullivan**

MD. Division of Pediatric Critical Care Medicine, Health Science Center, University of Florida, Jacksonville, FL, USA.

**Pedro Celiny R. Garcia**

MD, PhD. Department of Pediatrics, Hospital São Lucas and Medical School, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.

**Jefferson Pedro Piva**

MD, PhD. Department of Pediatrics, Hospital São Lucas and Medical School, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.

**Elisa Baldasso**

MD. Department of Pediatrics, Hospital São Lucas and Medical School, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.