



*fleury* medicina  
e saúde | Med

algoritmos  
diagnósticos  
em  
pediatria

Apoio

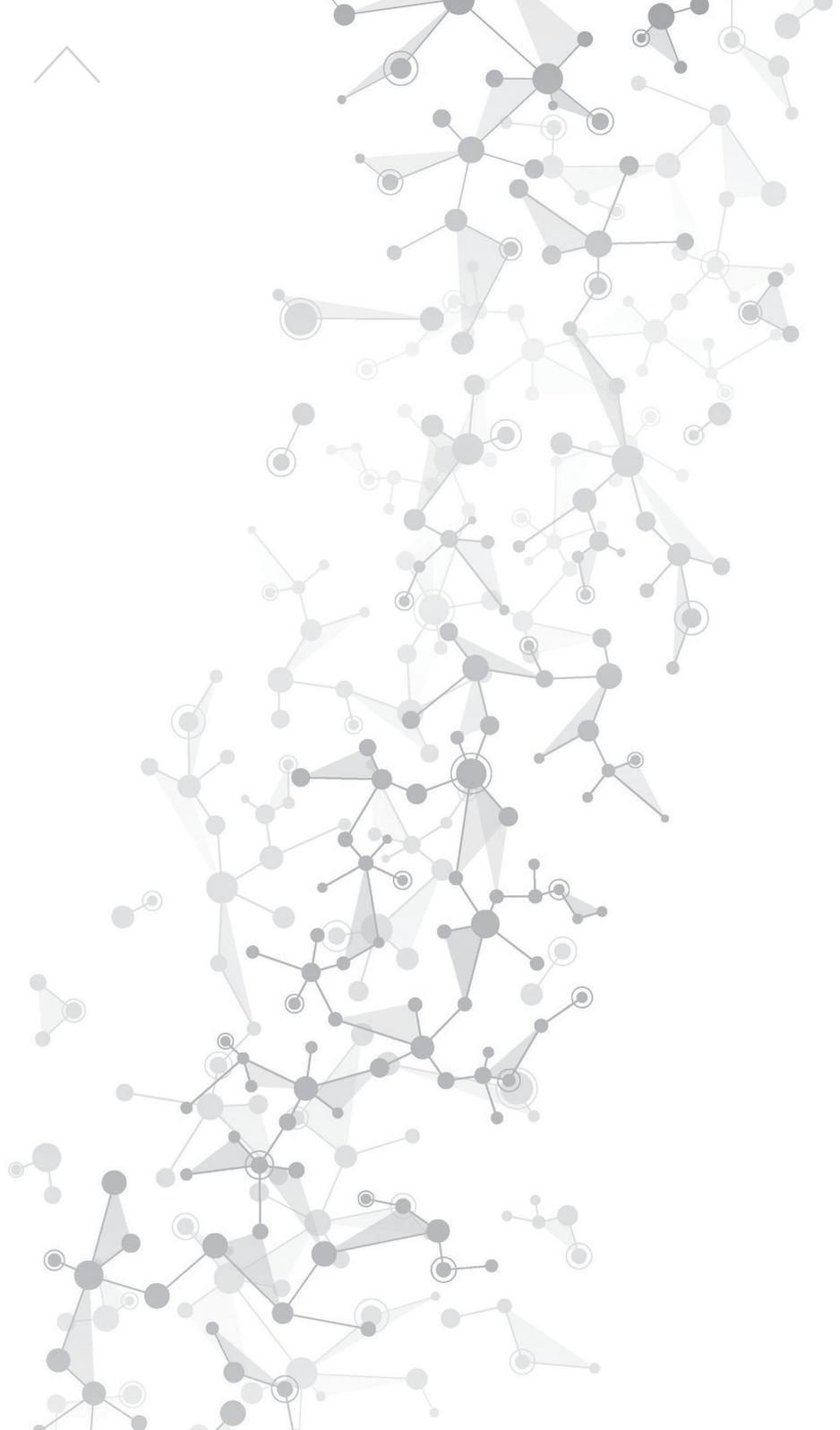






# algoritmos diagnósticos em pediatria

SEGUNDA EDIÇÃO  
2021





# organizadores

**Barbara Gonçalves da Silva**

Consultora médica do Núcleo Médico de Marketing do Grupo Fleury

**Daniela Gerent Petry Piotto**

Consultora médica em Pediatria do Grupo Fleury

**Fernanda Aimée Nobre**

Consultora médica do Núcleo Médico de Marketing do Grupo Fleury

**Maria Beatriz N. Hadler**

Gerente médica sênior do Grupo Fleury / *Head* da equipe médica de Pediatria

**Octávio Augusto B. Peracchi**

Coordenador do Núcleo Médico de Marketing do Grupo Fleury



# autores

**Alexandre Wagner Silva de Souza** | Professor afiliado da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo. Coordenador da Comissão de Vasculites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretor científico da Sociedade Paulista de Reumatologia. Consultor médico em Imunologia e Reumatologia do Fleury Medicina e Saúde.

**Barbara Gonçalves da Silva** | Especialista pela Asbai em Alergia e Imunologia. Membro do Departamento Científico de Provas Diagnósticas da Asbai. Consultora médica em Alergia do Fleury Medicina e Saúde. Consultora médica do Núcleo Médico de Marketing e Comunicação do Grupo Fleury. Médica do Atendimento do Fleury Medicina e Saúde.

**Carolina dos Santos Lázari** | Médica-chefe do Setor de Biologia Molecular da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Consultora médica em Infectologia do Fleury Medicina e Saúde.

**Celso Granato** | Médico infectologista e patologista clínico. Consultor médico em Infectologia do Fleury Medicina e Saúde. Diretor clínico do Grupo Fleury.

**Daniela Gerent Petry Piotto** | Professora afiliada do Setor de Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo. Consultora médica em Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.

**Daniel Jarovsky** | Professor Instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Médico-assistente da Unidade de Infectologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo. Secretário do Departamento de Imunizações da Sociedade de Pediatria de São Paulo. Médico da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.

**Fernanda Aimée Nobre** | Pediatra, imunologista pediátrica e mestre em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo. Médica da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.

**Fernanda Picchi Garcia** | Médica pediatra e alergista. Consultora médica em Pediatria e em Alergia do Fleury Medicina e Saúde.

**Isabela Garrido da Silva Gonzalez** | Imunologista pediátrica. Consultora médico-científica do Institute for Global Health, setor de Vacinologia, Universidade de Siena. Consultora médica em Imunização do Fleury Medicina e Saúde.

**Janete Kamikawa** | Pediatra e infectologista pediátrica. Consultora médica em Imunização do Fleury Medicina e Saúde.

**Lidia Aiko Hamamoto** | Médica pediatra com especialização em Infectologia Pediátrica pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Mestre em Pediatria pela Universidade de São Paulo. Pediatra infectologista do Centro de Referência DST/Aids pela Prefeitura de São Paulo de 1991 a 2019. Médica do Atendimento e da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde de 1999 a 2020.

**Lucila Camargo Lopes de Oliveira** | Professora-adjunta da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica e Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo. Membro da Comissão de Alergia Alimentar da Asbai. Médica da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.



**Luis Eduardo Coelho Andrade** | Professor-associado livre-docente da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo. Presidente da Comissão de Padronização e Controle de Qualidade da International Union of Immunology Societies. Coordenador do International Consensus on ANA Patterns. Consultor médico em Imunologia e Reumatologia do Fleury Medicina e Saúde.

**Márcia Wehba Esteves Cavichio** | Médica responsável pelo Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital do Servidor Público Estadual – IAMSPE – SP. Consultora médica em Gastroenterologia do Fleury Medicina e Saúde.

**Melissa Mariti Fraga** | Médica-assistente do Setor de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo e responsável pelo Ambulatório de Dor Musculoesquelética. Chefe do Setor de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas. Médica da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.

**Octávio Augusto Bedin Peracchi** | Médico formado pela Universidade Federal do Paraná. Pediatra pelo Hospital Pequeno Príncipe (Curitiba-PR). Reumatologista pediátrico, mestre e doutor pela Universidade Federal de São Paulo. Coordenador do Núcleo Médico de Marketing do Grupo Fleury. Médico da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.

**Patrícia Debora Tosta Hernandez** | Graduação, residência em Pediatria e Endocrinologia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo. Mestre em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo. Médica do grupo de provas funcionais e da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.

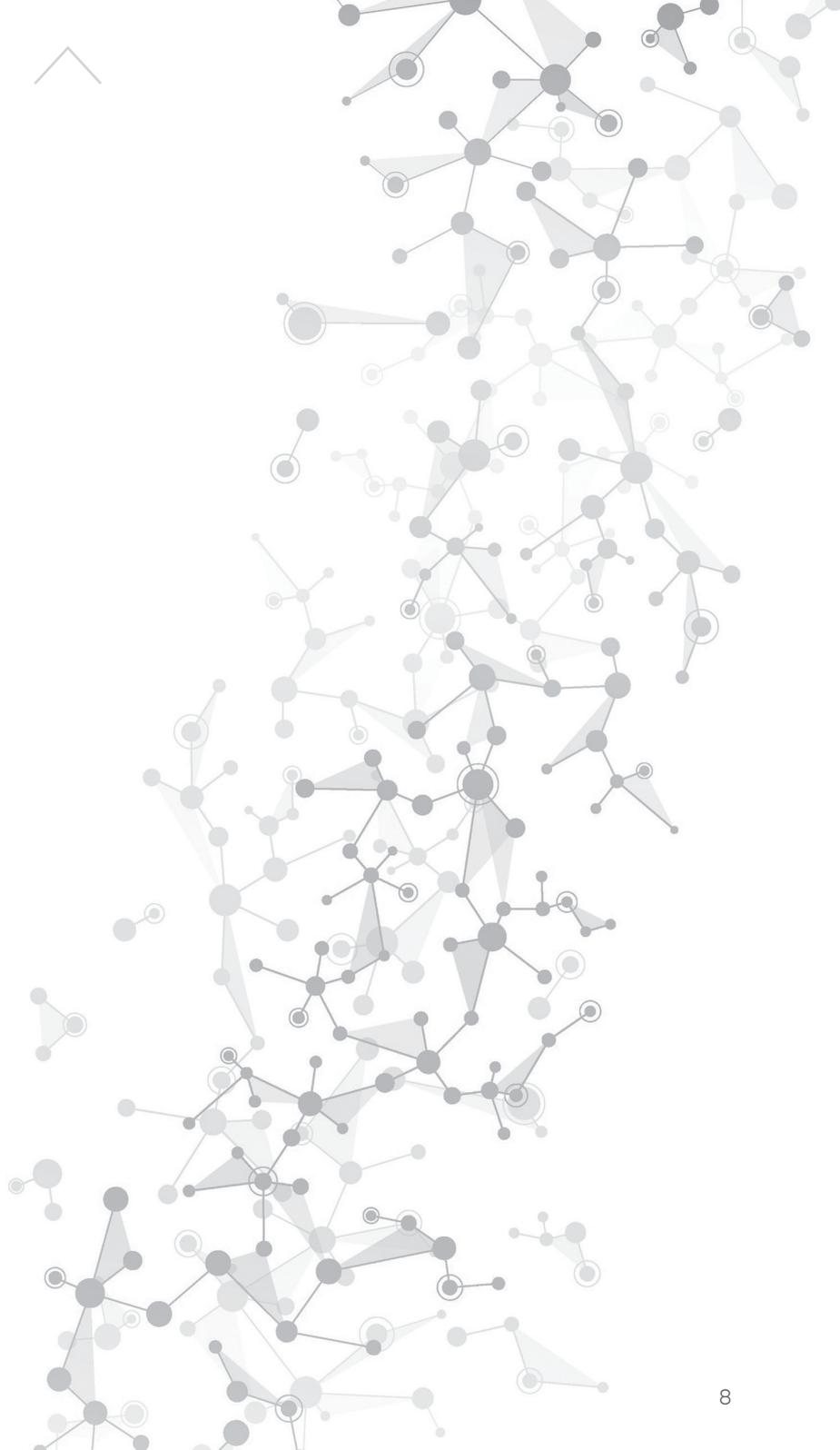
**Rodrigo Berea de Oliveira** | Pediatra e infectologista pediátrico pela Santa Casa de São Paulo. Mestrado em Pediatria pela University College London. Médico do Atendimento e da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.

**Rodrigo Regacini** | Professor-adjunto, chefe da Disciplina de Imagem em Pediatria e vice-chefe do Departamento de Diagnóstico por Imagem da Universidade Federal de São Paulo. Coordenador educacional em Radiologia Pediátrica da Sociedade Paulista de Radiologia. Membro titular do Colégio Brasileiro de Radiologia. Coordenador Médico da Imagem em Pediatria do Grupo Fleury.

**Sandro Felix Perazzio** | Mestre e doutor em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo. Pós-doutorado em Imunologia pela Universidade de Washington. Responsável pelo Ambulatório de Imunodesregulação da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo. Assessor científico da Sociedade Paulista de Reumatologia. Consultor médico em Imunologia e Reumatologia do Fleury Medicina e Saúde.

**Tania Caroline Monteiro de Castro** | Médica com pós-doutorado em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo. Professora da Universidade Cidade de São Paulo. Médica da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.

**Vanessa Radonsky** | Endocrinologista pediátrica pelo Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Mestre e doutoranda em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médica do grupo de provas funcionais e da equipe de Pediatria do Fleury Medicina e Saúde.



apresentação



Caro(a) colega:

É com grande satisfação que apresentamos a segunda edição do livro **Algoritmos diagnósticos em Pediatria**, uma publicação que reproduz a significativa experiência do Fleury também nessa especialidade.

Escrito por médicos do nosso corpo clínico, que traduzem nossa excelência, o material compartilha a constante evolução do conhecimento nas diferentes áreas de atuação em Pediatria, reforçando temas em que a Medicina Diagnóstica é ferramenta de fundamental importância.

Os capítulos abrangem, de forma prática e concisa, diversas condições relevantes na rotina de todo pediatra, incluindo, já nesta edição, a infecção pelo Sars-CoV-2 na população infantil.

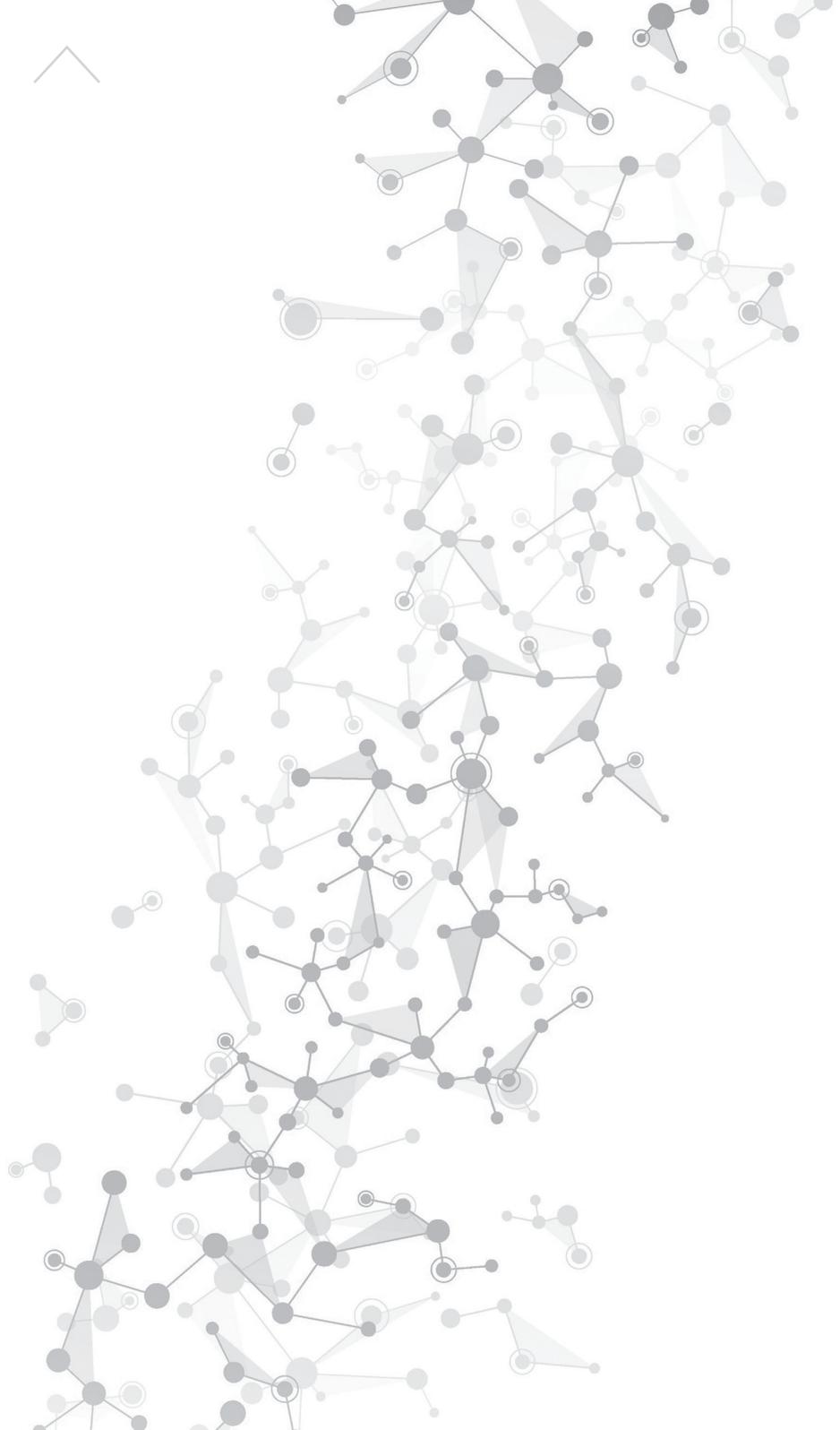
Esperamos que este guia seja um facilitador na sua prática clínica!

**Maria Beatriz N. Hadler**

Gerente médica sênior do Grupo Fleury  
*Head* da equipe médica de Pediatria

**Daniella M. B. Kerbauy**

Diretora médica do Grupo Fleury



Como solicitar e interpretar exames para baixa estatura	12
Erros inatos da imunidade – Diagnóstico clínico e laboratorial	24
Obesidade infantil	40
Síndrome metabólica	46
Infecção pelo HIV	52
Diarreia crônica	64
Dor em membros	70
Artrites agudas	76
Artrites crônicas	86
Puberdade precoce	92
Viroses respiratórias na infância	102
Infecção por Sars-CoV-2 na população pediátrica	112
Doenças alérgicas	136



# Como solicitar e interpretar exames para baixa estatura



Patrícia Debora Cavalcanti Tosta Hernandez

## Introdução

Registros de seres humanos com baixa estatura (BE) existem desde a antiguidade, como o do anão Djeho, que trabalhava para um oficial do alto escalão do governo egípcio e era um dançarino de cerimônias sacras. Ele viveu aproximadamente no ano 350 a.C.

O crescimento normal reflete a saúde em geral e está relacionado a uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais, nutricionais e hormonais. Desde a concepção até os primeiros meses de vida, o crescimento da criança está associado às condições intraútero e maternas, inclusive à sua nutrição. Posteriormente, prevalece a influência hormonal, com o hormônio de crescimento (GH), os hormônios tireoidianos, a grelina e os esteroides sexuais, o que é intenso na vida fetal, sofre desaceleração após o nascimento, permanece com velocidade estável durante a infância e diminui no período pré-puberal, para ter nova aceleração no estirão da puberdade. Usualmente, o estirão das meninas e dos meninos ocorre em torno do estadiamento III e IV de Tanner, respectivamente.

Em termos estatísticos, a estatura tem distribuição normal, seus valores estão distribuídos numa curva em forma de sino (fenômeno Gaussiano). As crianças com estatura menor que a média da população de referência estão à esquerda da curva.



## Determinação

O crescimento normal é definido de acordo com sexo, idade, padrões da população de referência e contexto familiar. A BE fica caracterizada quando a criança se encontra abaixo de dois ou mais desvios-padrão (DP), ou aproximadamente no percentil 2,5% da média de estatura para idade, sexo e grupo étnico ou, ainda, quando a estatura final projetada está a menos dois desvios-padrão da estatura-alvo (EA) ou, finalmente, quando a velocidade de crescimento, que consiste na diferença de crescimento num período de três ou seis meses, é constantemente baixa. Para calcular a EA, que é o potencial genético da altura da criança, utiliza-se o seguinte cálculo:

$$\text{EA da menina} = \frac{(\text{Estatura do pai} - 13 \text{ cm}) + \text{estatura da mãe}}{2}$$

$$\text{EA do menino} = \frac{(\text{Estatura da mãe} + 13 \text{ cm}) + \text{estatura do pai}}{2}$$

Em relação à velocidade de crescimento, as crianças crescem em torno de 25 cm no primeiro ano de vida. Depois, são mais 10 cm por ano até o quarto ano de vida e de 5 a 7 cm por ano até o oitavo aniversário. Durante o estirão puberal, a velocidade volta a aumentar, em média, 10 cm por ano. O GH participa dessas fases e os esteroides sexuais auxiliam o crescimento durante o estirão puberal.

Nesse processo dinâmico, o GH é liberado de maneira pulsátil pela hipófise anterior, o que induz a produção de IGF-1, sigla em inglês do *insulin-like growth factor 1*, de IGFBP-3, sigla de *insulin-like growth factor binding protein 3*, e da subunidade acidolável pelo fígado. O IGF-1 age na placa de crescimento e em outros tecidos-alvo, como os músculos, para promover o crescimento.

É possível detectar a diminuição desse processo durante a consulta de rotina ou de algum agravo da saúde da criança. Com a suspeita, deve-se proceder à elaboração minuciosa da história da



criança, com seus antecedentes familiares e sociais, bem como ao exame físico completo. Essa avaliação pode revelar crescimento intraútero ou pós-natal alterado, além de comprometimentos gastrointestinais, renais, hormonais etc. Informações sobre eventos da saúde materna durante a gestação, tais como hipertensão, uso de medicações e infecções, também são relevantes. A história familiar pode sugerir risco aumentado para alterações genéticas, configurando o momento para questionar a estatura dos pais, visando ao cálculo da EA. Convém considerar ainda sintomas de privação emocional, estresse ou ansiedade intensos.

O comprimento de menores de 2 anos é medido com uma régua, devendo a criança permanecer deitada sobre uma superfície plana, com a cabeça encostada na porção fixa da régua, os joelhos estendidos e juntos e os pés perpendiculares ao plano horizontal e tocando na porção móvel da régua. Após os 2 anos, a estatura é medida preferencialmente em um estadiômetro, com a criança em pé. A medida tem de ser efetuada três vezes e, caso a diferença de duas delas seja maior que 4 mm, recomenda-se calcular a média dos valores mais próximos. A criança deve ficar com as pernas completamente estendidas, os calcanhares, as costas e a cabeça encostadas na parede e o queixo posicionado de forma que uma linha imaginária esteja paralela ao chão.

A mensuração das proporções corporais (segmentos e envergadura) precisa ser realizada principalmente diante de suspeita de BE desproporcionada. O segmento inferior é medido a partir da sínfise púbica até o chão e o segmento superior, calculado pela diferença entre a estatura e o segmento inferior. A razão segmento superior/segmento inferior é aproximadamente 1,7 em neonatos, valor que decai para algo em torno de 1,0, em adultos. Em pacientes com acondroplasia e, algumas vezes, em hipotireoidismo e síndrome de Turner, geralmente há aumento dessa razão e, em pacientes com anomalias vertebrais e nos que receberam irradiação, há diminuição.

A envergadura é a distância entre as pontas dos dedos médios com os braços esticados e paralelos ao chão. A relação envergadura/estatura costuma ser menor nos pacientes com displasias.

Após medir a criança, o valor da estatura deve ser colocado em gráficos de crescimento.

Atualmente, recomenda-se o uso dos gráficos da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2006) para crianças menores de 2 anos de idade. Para as maiores, sugere-se o uso de gráficos da população local.



Em determinadas condições, como síndrome de Turner e de Down ou acondroplasia, convém utilizar o gráfico correspondente à condição. É necessário também fazer a correção para a idade gestacional quando o comprimento ou a estatura de prematuros forem postos no gráfico até 40 meses. Vale lembrar que a estatura normal de uma criança num determinado momento não exclui a possibilidade de BE numa ocasião posterior.

No exame físico, é importante prestar atenção às características dismórficas ou à BE desproporcionada. Deve-se observar se o paciente tem BE isolada ou em conjunto com outras anormalidades físicas ou de desenvolvimento, já que isso ajuda a diagnosticar etiologias do crescimento alterado, bem como as diversas síndromes. Alterações nas proporções faciais podem sugerir síndrome de Turner e Noonan.

## Etiologia e classificação

Os próximos parágrafos abordarão de forma sucinta algumas das principais etiologias de BE. Para mais detalhes de cada condição, sugere-se consulta à bibliografia contida no fim deste capítulo. A BE pode ser classificada como de causa conhecida ou desconhecida, proporcionada ou desproporcionada e pré-natal ou adquirida.

## BE desproporcionada pré-natal

### Osteocondrodisplasias

- **Acondroplasia:** é a displasia esquelética não letal mais comum, com prevalência ao redor de 1:20.000 nascidos vivos, de herança autossômica dominante, com penetrância completa. Provém da mutação no gene do receptor do fator de crescimento dos fibroblastos. Tem, como características, fronte proeminente, terço médio da face pequeno, apagamento da ponte nasal, cifose ou lordose, rizomelia e dedos curtos, entre outras.



- **Discondrostose de Léri-Weill:** caracterizada pela diminuição da região mesomélica dos membros e pela deformidade de Madelung, que é o encurtamento associado à curvatura do rádio. Alguns genes relacionados a esses e a outros defeitos da placa de crescimento são *FGFR3*, *ACAN*, *SHOX* e *NPR2*.

## **BE desproporcionada adquirida**

Costuma ser secundária a malformações, tumores e radioterapia.

## **BE proporcionada pré-natal**

Inclui pacientes com BE de origem fetal por cromossomopatias e síndromes, responsáveis por um terço dos pequenos para idade gestacional (PIG). Já alterações uterinas e/ou placentárias e eventos maternos, como uso de drogas, álcool, fumo, desnutrição e infecções congênicas, respondem pelos outros dois terços dos PIG. Uma criança é considerada PIG quando o peso ou a estatura de nascimento está, pelo menos, dois DP abaixo da média para a idade gestacional.

Entre as síndromes mais comuns por trás desses quadros estão a de Silver-Russel, geneticamente heterogênea, com modelos de herança que podem ser autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X, com envolvimento do cromossomo 11 e, mais recentemente, do gene *IGF-2*; de Noonan (genes *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF1*, *SHOC2*, *CBL*), Prader-Willi (gene localizado no cromossomo 15q11-q13, de herança paterna).

Em geral, 80-90% das crianças PIG apresentam recuperação do crescimento nos primeiros dois anos de vida extrauterina, alcançando a estatura no padrão adequado. Os 10-20% restantes permanecem pequenos após 2 anos de idade e, destes, metade será de adultos baixos.

## **BE proporcionada adquirida**

Desnutrição, doenças infecciosas crônicas, cardíacas e renais e deficiências hormonais participam dessa classificação, conforme exemplos a seguir.



- **Deficiência de GH (DGH):** representa 1% das causas de BE, com prevalência de 1:4.000.

Pode ser isolada ou combinada com outras deficiências hipofisárias, congênita ou adquirida devido a tumores, traumatismos, histiocitose, infecção e radioterapia. Na maioria dos casos, é idiopática, com a determinação de uma causa orgânica em apenas 20% das crianças. Anormalidades na ressonância magnética (RM), como hipófise hipoplásica, ausência de haste, neuro-hipófise ectópica, são frequentes.

A DGH cursa com deficiência no crescimento, lentificação da velocidade de crescimento e atraso na idade óssea, caracterizando-se por face infantil, fronte proeminente, aumento da gordura abdominal e diminuição da massa muscular. A forma congênita da condição pode causar hipoglicemia, pênis pequeno, icterícia prolongada. A forma adquirida se manifesta mais tardiamente ao nascimento e a BE pode ser o único sinal clínico. Alguns genes relacionados aos defeitos do eixo hipotalâmico-hipofisário e hipopituitarismo incluem *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4* e *HESX1* (desenvolvimento da hipófise), *GH1* e *GHRHR* (alteração da síntese e secreção de GH), *GHR* e *STATs* (insensibilidade ao GH) e *ALS*, *IGF-1 $\alpha$* , *IGF-2* e *PAPP-A2* (deficiências primárias de ALS, IGF, PAPP-A2).

- **Insensibilidade ao GH:** causada por mutação no receptor do GH, impedindo que o hormônio estimule a produção de IGF-1. É a característica dos indivíduos com síndrome de Laron, geralmente associada à consanguinidade e relacionada à alteração nos genes *GHR* e *STAT5B*.

- **Outras endocrinopatias:** o hipotireoidismo representa menos de 1% dos pacientes com BE. Pacientes com hipercortisolismo crônico apresentam BE e obesidade. O excesso de esteroides sexuais, nos casos de puberdade precoce, provoca aceleração do crescimento e avanço da idade óssea. Nessa situação, as crianças podem ter estatura acima da média transitoriamente, mas se tornam adultos baixos. Pacientes com pseudo-hipoparatiroidismo têm resistência ao paratormônio e apresentam hipocalcemia, hiperfosfatemia, altos valores de paratormônio, obesidade, face arredondada e anormalidades ósseas.



## BE de causa desconhecida

- **BE idiopática:** definida como estatura abaixo de -2 DP, mas sem achados de doença evidente e com teste de estímulo de GH normal. Essas crianças nascem com peso e produção de GH adequados e constituem 60-80% daquelas com estatura menor ou inferior a -2 DP. A condição engloba pacientes com atraso constitucional no crescimento e puberdade (ACCP) e BE familiar (BEF). Indivíduos com ACCP são saudáveis, apresentam BE na infância, maturação puberal lenta, apresentam dois a três anos de atraso na idade óssea e alcançam a estatura final numa idade maior que a média da população. Já indivíduos com BEF são saudáveis e têm evolução normal da puberdade e parentes com BE. Em ambas as situações, a estatura final fica em acordo com o contexto familiar.

## Avaliação

### ■ História

Além da história pediátrica habitual, com questões sobre todos os sistemas, outras perguntas podem ser relevantes, como aumento do tamanho das roupas e sapatos, momento da erupção dos dentes e radioterapia prévia na região cervical e cefálica, além do uso de medicações, incluindo esteroides. A história nutricional auxilia o diagnóstico de desnutrição. É fundamental perguntar sobre o início do aparecimento dos sinais puberais. Nos antecedentes perinatais, o peso de nascimento indica se a criança foi PIG ou se houve algum retardo de crescimento intrauterino. Recomenda-se ainda inquirir sobre a saúde materna e eventuais traumas no parto, sugerindo risco de deficiências hipofisárias. Em antecedentes familiares, além do interrogatório sobre doenças sistêmicas e endócrinas, os pais precisam ser inquiridos sobre sua altura e medidos para a obtenção do canal familiar. A maioria das crianças alcança a estatura-alvo com variação de 8 a 10 cm.

### ■ Exame físico

Juntamente com o exame físico geral, deve-se observar a presença de características dismórficas que possam sugerir alguma síndrome (Turner, Noonan, Prader-Willi), malformações de linha média que indiquem alterações hipotalâmicas-hipofisárias, sinais de deficiências nutricionais ou privação psicossocial (adotados, moradores de orfanatos), presença de micropênis ou criptorquidismo e



sinais puberais, além de avaliar as proporções corporais. Após a história, o exame físico minucioso e a análise do gráfico de crescimento, é imperativo seguir com a avaliação laboratorial e de imagem nas crianças que demonstram crescimento inadequado.

### **Avaliação laboratorial**

Exames laboratoriais gerais, como eletrólitos, creatinina, bicarbonato, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, hemograma, VHS, PCR, lipídios, glicose e insulina, são componentes fundamentais para uma avaliação geral dos pacientes com alteração do crescimento. A triagem para doença celíaca com o anticorpo antitransglutaminase tecidual ou anticorpo antiendomísio também pode fazer parte da avaliação de rotina. A presença de anemia, infecção crônica ou inflamação caracteriza a etiologia de doenças que levam ao crescimento diminuído, caso de fibrose cística, doença celíaca, desnutrição, doença hepática crônica, doenças osteometabólicas e doença renal crônica, entre outras. Podem ainda ser solicitados os testes para a dosagem de hormônios tireoidianos, IGF-1 e IGFBP-3, além da determinação de idade óssea.

O teste de estímulo de GH está indicado em pacientes com IGF-1 baixa ou no limite inferior, quando acompanhada de outros sinais sugestivos de DGH, e deve ser realizado e interpretado pelo especialista. Como o GH é produzido de maneira pulsátil, há pouco valor na sua determinação de forma isolada.

O exame de idade óssea em maiores de 2 anos pode ajudar o diagnóstico, revelando atraso ou avanço na maturação esquelética. A avaliação com radiografia de esqueleto é recomendada nas suspeitas de displasias ou síndromes, como a de Turner. A DGH é improvável na ausência de atraso na idade óssea.

A RM de hipófise não integra a avaliação de rotina das crianças com BE que não tenham evidência de envolvimento intracraniano ou defeito de linha média. Contudo, tem de ser realizada nas crianças com forte evidência de DGH.

Testes genéticos podem contribuir para o diagnóstico de crianças com BE se associados a características das síndromes já mencionadas, principalmente em meninas com suspeita de



síndrome de Turner e em meninos com alterações genitais. O Fleury realiza pesquisa de genes relacionados à BE e outras alterações endocrinológicas, bem como o cariótipo, que pode fornecer alterações relacionadas a síndromes que cursam com BE.

O encaminhamento para o endocrinologista pediátrico deve ser feito em casos de estatura menor que 2 DP abaixo da média para idade e sexo, lentificação na velocidade de crescimento observada no gráfico, com queda da estatura para abaixo de mais de duas linhas de percentis, BE sem sinais puberais após os 14 anos, em meninos, e 13 anos, em meninas, velocidade de crescimento não adequada para o estadiamento puberal e idade, estatura abaixo da EA prevista e atraso na idade óssea maior que 2 DP para a faixa etária. Sugere-se ainda encaminhar para o geneticista os pacientes com BE desproporcionada.

### **Abordagem terapêutica**

Na maioria dos casos, a BE não requer tratamento. Recomenda-se conversar com a família, reexaminar o paciente e medir a estatura a cada 3-6 meses.

A decisão sobre tratar ou não uma criança é complexa. Convém considerar fatores fisiológicos e não fisiológicos, como o entendimento dos pais sobre os efeitos psicológicos da BE no seu filho. Alguns acreditam que a BE pode causar baixa autoestima, baixo desempenho escolar ou dificuldade nos relacionamentos. Entretanto, há pouca evidência de que o tratamento com GH melhore o desempenho psicológico.

No caso de etiologia específica de BE, como doença celíaca, cardiopatias e hipotireoidismo, o tratamento apropriado precisa ser iniciado.

As diretrizes terapêuticas podem variar ao redor do mundo, mas o diagnóstico e o início precoce do tratamento são cruciais, principalmente para as crianças candidatas ao tratamento com GH.

O uso do GH pode ajudar a alcançar a EA de adulto em algumas crianças com BE, nos casos dos PIG sem recuperação do crescimento, DGH, hipopituitarismo, deficiências no gene *SHOX*, BE idiopática e síndromes de Turner, Noonan e Prader-Willi. Esse tratamento foi aprovado pela Agência Europeia nos pacientes com DGH, PIG, síndromes de Turner e Prader-Willi, insuficiência renal crônica e



anormalidades do gene *SHOX*. Já a agência Food and Drug Administration aprovou o GH para todos os casos anteriores e também para síndrome de Noonan e BE idiopática.

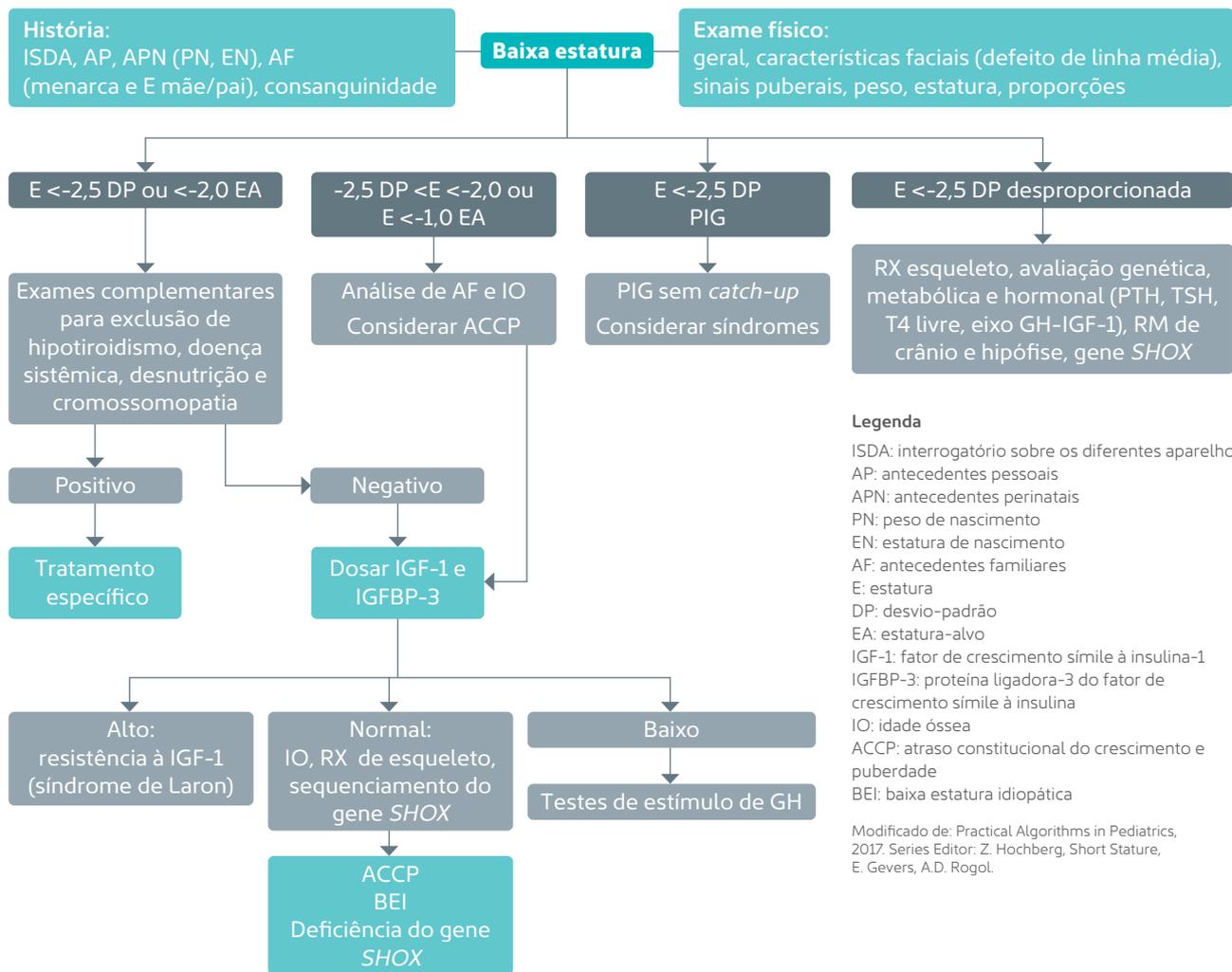
O tratamento é contínuo até a velocidade de crescimento ficar menor que 2 cm por ano ou até a fusão das epífises na idade óssea. Independentemente da etiologia, melhores resultados são alcançados com o início de GH em menores faixas etárias.

#### Referências

- Murano MC, Feldt MM, Lantos JD. Parental concerns on short stature: a 15-year follow-up. *J Pediatr*. 2020 May;220:237-240.
- Polidori N, Castorani V, Mohn A, Chiarelli F. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endo-crinol Metab*. 2020 Jun;25(2):69-79.
- Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Re-quire Genetic Testing? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Sep 6;10:602. doi: 10.3389/fendo.2019.00602. eCollection 2019.
- Şıklar Z, Berberoğlu M. Syndromic disorders with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):1-8. doi: 10.4274/Jcrpe.1149.
- Argente, J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr* 2016;85:2-10.
- Rogol, AD, Hayden, GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2014;164:S1-S14.
- Ismail H, Ness K, Evaluation of Short Stature in Children. *Pediatric Annals* 42:11, november 2013.
- [www.cdc.gov/growthcharts](http://www.cdc.gov/growthcharts)
- <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>



## ALGORITMO PARA INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA EM BAIXA ESTATURA





# Erros inatos da imunidade – Diagnóstico clínico e laboratorial



**Alexandre Wagner Silva de Souza; Fernanda Aimée Nobre;  
Isabela Garrido Gonzalez; Luis Eduardo Coelho Andrade; Sandro Felix Perazzio**

## Introdução

Os erros inatos da imunidade (EII) são doenças monogênicas causadas por mutações germinativas que resultam em perda ou ganho de função de determinada proteína. Tais condições podem ter padrão de herança autossômico dominante ou recessivo ou, ainda, ligado ao X, com penetrância completa ou incompleta.

Caracterizados por defeitos no desenvolvimento e na função do sistema imunitário, os EII se manifestam por aumento na suscetibilidade a um espectro variável de agentes infecciosos, assim como por quadros de imunodesregulação, que incluem autoimunidade, autoinflamação, alergia, linfoproliferação e malignidade.

Segundo a última atualização da International Union of Immunological Societies (IUIS), publicada em janeiro de 2020, 406 doenças diferentes e 430 defeitos genéticos associados a esse grupo já foram descritos.

Didaticamente, os EII são classificados em categorias fenotípicas, baseadas em características clínicas e laboratoriais de cada grupo. Dentro desse universo, as deficiências de anticorpos ocorrem com mais frequência e compreendem mais da metade dos casos de EII. Outros grupos que merecem destaque são as deficiências predominantes de células T, as alterações de número e função dos fagócitos e as deficiências do complemento, além de outras síndromes bem definidas.

Devido à complexidade de tais doenças, os recursos laboratoriais que permitem esclarecê-las têm evoluído consideravelmente, tendo sido potencializados



recentemente pelo advento do sequenciamento genético. O fato é que o arsenal de exames hoje disponível possibilita a investigação e a confirmação diagnóstica de um número significativo desses quadros, com impacto importante na instituição do tratamento apropriado e no estabelecimento do prognóstico dos pacientes.

A tabela 1 mostra os principais exemplos clínicos, estratificados de acordo com a classificação fenotípica proposta pela IUIS.

Tabela 1

### Erros inatos da imunidade: classificação fenotípica e principais protótipos clínicos

<b>Categoria</b>	<b>Exemplo de possíveis diagnósticos</b>
<b>I Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ia) Imunodeficiência combinada grave (SCID, do inglês, <i>severe combined immunodeficiency</i>)</li><li>• Ib) Outras imunodeficiências combinadas: deficiência do CD40-ligante e síndrome de Omenn, entre outras</li></ul>
<b>II Imunodeficiências combinadas associadas a características sindrômicas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia, síndromes hiper-IgE, ectodermodisplasia anidrótica com imunodeficiência</li></ul>
<b>III Deficiências predominantemente de anticorpos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IIIa) Hipogamaglobulinemias: agamaglobulinemias, imunodeficiência comum variável</li><li>• IIIb) Outras deficiências de anticorpos: síndromes hiper-IgM, hipogamaglobulinemia transitória da infância, deficiência seletiva de IgA</li></ul>
<b>IV Doenças com imunodesregulação</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IVa) Linfo-histiocitose hemofagocítica e suscetibilidade ao Epstein-Barr vírus</li><li>• IVb) Síndromes com autoimunidade e outras doenças: síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS, do inglês, <i>autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>), imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X (IPEX)</li></ul>
<b>V Defeitos congênitos de número ou função dos fagócitos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Va) Neutropenias congênitas</li><li>• Vb) Defeitos funcionais de fagócitos: doença granulomatosa crônica, deficiência da adesão leucocitária, fibrose cística</li></ul>
<b>VI Defeitos da imunidade inata</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VIa) Predisposição à infecção por bactérias e parasitas: deficiência de IRAK4, deficiência de MYD88, candidíase mucocutânea crônica</li><li>• VIb) Suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias e suscetibilidade a infecções virais</li></ul>
<b>VII Doenças autoinflamatórias</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Febre familiar do Mediterrâneo, criopirinas, deficiência de mevalonatoquinase, interferonopatias, síndromes com inflamação estéril</li></ul>
<b>VIII Deficiências do complemento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Deficiência de componentes do sistema complemento: C1-C9, inibidor de C1-esterase, fator D, fator B, properdina</li></ul>
<b>IX Falência da medula óssea</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia de Fanconi, disqueratose congênita</li></ul>

Adaptado de Bousfiha A et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 66-81



## Quando suspeitar de uma imunodeficiência na infância?

A apresentação clínica dos EII varia e pode se iniciar em qualquer faixa etária. Embora as primeiras manifestações já sejam notáveis predominantemente na infância e adolescência, não é infrequente que o diagnóstico ocorra na idade adulta. De fato, uma grande parcela dos pacientes acometidos cursa com infecções rotineiras, em especial de vias aéreas (sinusites, otites e pneumonias) e, portanto, não raro peregrina anos até a identificação correta da doença imunológica de base. Outros casos podem apresentar infecções graves ou mesmo por microrganismos oportunistas. Assim, o diagnóstico oportuno do quadro requer um alto grau de suspeição por parte do médico, o que é essencial para reduzir a morbimortalidade nesse grupo.

Uma estratégia eficiente para aumentar o diagnóstico precoce dos EII é conhecer os sinais de alerta para essas doenças (*quadro 1*), que, embora não contemplem a extensa gama de fenótipos que tais indivíduos podem exibir, contribuem para a triagem dos casos mais frequentes. Vale ter em mente que outras importantes manifestações incluem respostas inflamatórias exuberantes, prolongadas ou anormais, autoimunidade e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias.

Na rotina pediátrica, é importante saber como proceder para uma abordagem inicial, sobretudo para excluir as imunodeficiências mais graves, com evolução rápida ou com potencial de desenvolver sequelas. A partir da suspeita inicial, indica-se o seguimento em conjunto com um imunologista para um protocolo de investigação mais detalhado, tanto nos pacientes em que a avaliação inicial sugeriu alteração quanto naqueles em que a clínica persiste, apesar de exames iniciais normais. Vale ainda lembrar que causas secundárias potencialmente associadas devem ser excluídas, como anomalias anatômicas específicas, infecções virais, a exemplo de HIV, uso de imunossupressores, neoplasias e síndromes que cursam com perda ou consumo de proteínas e imunoglobulinas.



## Quadro 1

### Os dez sinais de alerta para imunodeficiência primária na criança adaptados para o nosso meio

1. Duas ou mais pneumonias no último ano
2. Quatro ou mais episódios novos de otite no último ano
3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave
6. Infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica
7. Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune
8. Reação adversa à vacina BCG ou infecção por micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

Adaptado do Grupo Brasileiro de Imunodeficiências Primárias (Bragid).

## Investigação laboratorial das principais imunodeficiências primárias

### Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral

Considerada uma urgência em Pediatria, a SCID consiste em um grupo bastante heterogêneo de doenças causadas por defeitos no desenvolvimento ou na função das células T, requerendo diagnóstico e tratamento precoces.

Apesar de a maioria dos bebês acometidos apresentar aspecto saudável nos primeiros meses, a síndrome costuma cursar, ainda no primeiro ano de vida, com déficit no ganho de peso e estatura, diarreia de difícil tratamento, eczema cutâneo e complicações relacionadas à vacinação pela BCG, além de infecções oportunistas ou de evolução não habitual. Essas crianças frequentemente também têm infecções respiratórias graves e prolongadas, associadas em geral a vírus, embora infecções bacterianas ou mesmo fúngicas secundárias sejam comuns.



Laboratorialmente, a SCID se caracteriza sobretudo por linfopenia à custa de células T, com número tipicamente muito reduzido dos linfócitos T CD3+, CD4+ e CD8+ devido à marcada diminuição de células T *naïve* (virgens) na periferia. Nesse contexto, a determinação do número de cópias dos Trec (sigla, do inglês, de *T cell receptor excision circles*) (*quadro 2*), de fácil coleta em papel-filtro e disponível em alguns painéis de triagem neonatal, pode oferecer informações importantes para começar a investigação. Ainda assim, a contagem das populações de linfócitos T e de suas subpopulações – células imaturas, recém-emigrantes do timo, de memória central, periférica e efetora – por citometria de fluxo é fortemente recomendada, bem como a análise funcional da proliferação dos linfócitos T sob estímulo de mitógenos.

A contagem de linfócitos B (CD19) e das células NK (CD16/CD56), por sua vez, tem utilidade na classificação dos diferentes tipos de SCID. Por fim, a dosagem das imunoglobulinas séricas também ajuda a investigar esses pacientes, nos quais se espera, especialmente após os 6 meses de idade, valores anormalmente baixos de todas as classes – IgA, IgM e IgG.

### **Deficiências predominantemente de anticorpos**

As deficiências de anticorpos classicamente se apresentam com infecções recorrentes ou graves, que acometem, de forma predominante, as vias aéreas e o trato gastrointestinal, embora possam afetar qualquer órgão. Esses pacientes são mais suscetíveis a infecções por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), aos enterovírus e ao micoplasma, ainda que exista a possibilidade de patógenos menos usuais, como a *Giardia lamblia*, estarem envolvidos.

Os sintomas começam quando os níveis das imunoglobulinas maternas no sangue periférico do lactente caem, por volta do sexto mês de vida. Em geral, as alterações em linfócitos T estão ausentes ou são menos marcadas que aquelas observadas na SCID. O diagnóstico diferencial é extenso. Entretanto, a avaliação inicial pode ser feita de forma simples: enquanto a dosagem sérica de IgG, IgM e IgA oferece informações quantitativas da imunidade humoral, a análise da resposta de anticorpos a antígenos vacinais proteicos – como o tétano, o sarampo e a rubéola –



e polissacarídicos – como o pneumococo – investiga a integridade funcional desse setor.

A contagem das células B CD19 circulantes, que pode ser triada precocemente pelo Krec (do inglês, *kappa-deleting recombination excision circle*) (quadro 2), deve ser confirmada por citometria de fluxo. Ademais, a imunofenotipagem periférica para avaliar a maturação de subpopulações de células B por citometria de fluxo pode auxiliar o diagnóstico, em especial naqueles pacientes que já iniciaram a reposição periódica de imunoglobulina.

Vale ainda considerar que, como algumas síndromes de deficiência de anticorpos evoluem com comprometimento associado da imunidade celular, a contagem das subpopulações de células T igualmente pode ser recomendada em algum momento.

#### Quadro 2

##### **A importância da quantificação de Trec e Krec na triagem neonatal**

- ▶ Os Trec e Krec são pequenos fragmentos de DNA gerados durante o processo de rearranjo genético, fundamental na maturação e desenvolvimento dos linfócitos T e B, respectivamente, no timo e na medula óssea. Como podem ser identificados em sangue periférico, constituem importante marcador da presença de células T (Trec) e B (Krec) recém-geradas na criança.
- ▶ No período neonatal, a quantificação desses elementos permite a identificação de pacientes com comprometimento importante na produção de linfócitos T e B. Dessa forma, a análise de Trec e Krec como parte do teste de triagem neonatal pode alertar para o diagnóstico precoce de síndromes que cursam com deficiência importante de células T, como SCID e DiGeorge, e de células B, como a agamaglobulinemia.



## Defeitos congênitos de número ou função dos fagócitos

As características clínicas das disfunções dos fagócitos, sobretudo os neutrófilos, usualmente envolvem infecções bacterianas e fúngicas recorrentes da pele, linfonodos, pulmão, fígado, ossos e, em alguns casos, do tecido periodontal.

O tipo de infecção ajuda a discriminar a alteração fagocitária. Pacientes com neutropenia, por exemplo, tendem a ter quadros recorrentes de celulite, estomatite, otite média, pneumonia e infecções gastrointestinais. Já os portadores de doença granulomatosa crônica (DGC) exibem importantes abscessos múltiplos e recorrentes, como hepático e ósseo, além de infecções por microrganismos específicos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia sp* e *Aspergillus sp* (quadro 3).

A investigação dos casos suspeitos começa com o hemograma. Nos adultos e nas crianças acima de 1 ano de idade, a neutropenia é definida como a contagem de neutrófilos em sangue periférico inferior a  $1.500 \text{ células/mm}^3$ , embora, nas formas congênitas graves, o número de neutrófilos se mantenha persistentemente abaixo de  $500/\text{mm}^3$ . Em alguns casos, recomenda-se a coleta de hemogramas seriados, ou seja, de duas a três vezes por semana, por um período de quatro a seis semanas, para flagrar a possibilidade de neutropenia cíclica. Curiosamente, nos defeitos de moléculas de adesão (deficiência da adesão leucocitária), encontram-se altas taxas de neutrófilos no sangue periférico devido à dificuldade de adesão dessas células ao endotélio e da diapedese para o meio extravascular. Ademais, o represamento dos leucócitos no compartimento intravascular justifica também a observação clínica clássica desses casos – a incapacidade de formação de pus.

## Deficiências do complemento

O cenário clínico que pode instigar uma suspeita de defeitos de componentes do sistema complemento varia de acordo com o local afetado da via. Alterações nos componentes iniciais da via clássica (C1, C4 e C2) manifestam-se geralmente por quadros de autoimunidade, semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, embora infecções sinopulmonares recorrentes sejam com frequência observadas, em especial na deficiência de C2.



### Quadro 3

#### **Defeito funcional dos neutrófilos gera a doença granulomatosa crônica**

- ▶ Caracterizada por um defeito funcional dos fagócitos, a DGC decorre da alteração na atividade de um complexo enzimático associado à membrana dessas células – o NADPH oxidase –, implicado na produção de superóxido e outros reativos intermediários do oxigênio, que são importantes para as funções microbicida, inflamatória e tumoricida.
- ▶ Apresenta incidência estimada em 1:250.000 nascidos vivos e pode ter herança ligada ao X, sua forma mais frequente, ou autossômica recessiva. O tipo de infecção que acomete os pacientes e a gravidade do quadro guardam relação com o defeito molecular subjacente.
- ▶ Entre os exames utilizados para a investigação da DGC, destaca-se o teste de oxidação da di-hidrorrodamina por citometria de fluxo. O método possui alta sensibilidade para a triagem da doença, mesmo diante de pequeno número de neutrófilos funcionais, e ainda fornece pistas para a distinção, de acordo com o padrão apresentado à citometria, entre a forma ligada ao X e as autossômicas recessivas, além de sugerir, nas mulheres, a possibilidade de portarem um gene alterado.

Já os casos de comprometimento dos componentes tardios (do C5 ao C9) causam uma suscetibilidade aumentada a infecções por *Neisseria*, assim como ocorre com os defeitos da via alternativa, que inclui a properdina, o fator B e o fator D. Os defeitos em C3, por sua vez, apresentam um fenótipo clínico muito semelhante às imunodeficiências humorais, mas são muito mais raros, além de aumentarem o risco de infecções por *Neisseria*. Por fim, a deficiência do fator H associa-se à síndrome hemolítico-urêmica atípica, à glomerulonefrite ou a uma deficiência secundária de C3 que pode levar a infecções bacterianas recorrentes.

O melhor exame de triagem para os defeitos da via clássica e via comum terminal (C5-C9) é a determinação da atividade hemolítica total do complemento (CH50). Assumindo cuidados rigorosos com a amostra de soro coletada – dada a labilidade dos componentes do complemento –, a deficiência de qualquer componente da via clássica ou da via terminal comum vai resultar em ausência ou redução de hemólise nesse teste. Já um ensaio hemolítico funcional da via alternativa (AH50) com valores reduzidos sugere comprometimento da via alternativa (fator B, fator D, fator H, fator I, properdina ou



C3) e também da via comum terminal. Por essa razão, uma redução nos valores obtidos tanto no CH50 como no AH50 indica comprometimento de um ou mais dos componentes terminais.

## O advento dos testes genéticos nos erros inatos da imunidade

O uso criterioso de testes baseados em sequenciamento de nova geração (NGS) em pacientes com fenótipo de imunodeficiência pode contribuir para o diagnóstico definitivo da doença, auxiliando o clínico no manejo e na escolha terapêutica, além de permitir estimar a gravidade do quadro, com melhor controle de potenciais complicações, e possibilitar aconselhamento familiar.

Contudo, apesar do grande avanço da Genética na avaliação dos EII, em uma parcela significativa de pacientes com fenótipo clínico característico, não se consegue estabelecer uma alteração genética relacionada com a doença. Isso ocorre porque ainda não estão identificados e mapeados todos os defeitos genéticos associados aos EEI. A imunodeficiência comum variável, por exemplo, é um grupo de doenças em que, para cerca de 80% dos casos, não há mutações correspondentes já identificadas. —————→

O Fleury realiza um conjunto de painéis genéticos específicos para os EII, compreendendo variantes patogênicas em formas sabidamente monogênicas desse grupo de enfermidades, agrupadas de acordo com o fenótipo clínico.

### **Bibliografia sugerida**

- Brazilian Group for Immunodeficiency (BRAGID): [www.imunopediatria.org.br](http://www.imunopediatria.org.br).
- Bousfiha A *et al*. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 66-81.
- Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE *et al*. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014; (34): 10-22.
- De Vries E, Driessen G. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr*. 2011; (170): 169-77.
- Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A *et al*. ICON: The Early Diagnosis of Congenital Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2014; (34): 398-424.



## Painéis genéticos em imunologia disponíveis no Fleury

Painel	Genes analisados	
	Número	Descrição
Agamaglobulinemias / deficiência de anticorpos	12	<i>BLNK, BTK, CD79A, CD79B, IGHM, IGLL1, IKZF1 (IKAROS), PIK3CD, PIK3R1, SLC39A7, TCF3, TOP2B</i>
Hipogamaglobulinemias / deficiência de anticorpos	35	<i>AICDA, ATP6AP1, CARD11, CD19, CD40, CD40L (CD40LG), CD81, CR2, CTLA4, FARP1, ICOS, IGKC, IKZF1, INO80, IRF2BP2, LRBA, MOGS, MS4A1, MSH6, NFKB1, NFKB2, PIK3CD, PIK3R1, PTEN, RAC2, SEC61A1, SH2D1A (SAP), SH3KBP1, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFSF12, TRNT1, TTC37, UNG, XIAP</i>
SCID	65	<i>ADA, AK2, B2M, BCL10, CARD11, CD247, CD27 (TNFRSF7), CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD8A, CIITA, CTPS1, DCLRE1C (ARTEMIS), DOCK2, DOCK8, FCHO1, FOXN1, GATA2, ICOS, ICOSLG, IKKBK, IKZF1, IL21, IL21R, IL2RA, IL36RN, IL7R, ITK, JAK3, LAT, LCK, LIG4, LRBA, MAGT1, MALT1, MAP3K14, MSN, NHEJ1, NME1, PNP, POLD1, POLD2, PRKDC, PTPRC, RAC2, RAG1, RAG2, RELA, RELB, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOH, STK4, TAP1, TAP2, TAPBP, TFRC, TNFRSF4, TRAC, UNC119, ZAP70</i>
Imunodeficiências combinadas com hiper-IgM	11	<i>AICDA (AID), ATM, CD40, CD40LG (CD40L), INO80, MSH6, NBN, NSMCE3 (NDNL2), NFKBIA, PIK3CD, UNG</i>
Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes genéticas	62	<i>ARPC1B, ATM, BCL11B, BLM (RECQL3), CCBE1, CDCA7, CHD7, DCLRE1B, DKC1, DNMT3B (ICF1), EPG5, ERCC6L2, EXTL3, FAT4, FOXN1, GATA2, GINS1, HELLS, KDM6A, KMT2A, KMT2D, LIG1, MCM4, MTHFD1, MYSM1, NBN, NFE2L2, NFKBIA (IKBA), NFKBIB, NHP2 (NOLA2), NME1, NOP10 (NOLA3), NSMCE3, ORAI1, PARN, PGM3, PNP, POLE, POLE2, RBCK1, RNF168, RNF31 (HOIP), RNF31, RTEL1, SEMA3E, SKIV2L, SLC46A1, SMARCAL1, SP110, SPINK5, STAT3, STAT5B, STIM1, TCN2, TERT, TINF2, TPP1, TTC37, TTC7A, WAS, WIPF1, ZBTB24</i>
Síndrome de hiper-IgE	17	<i>ARPC1B, CARD11, DOCK8, ERBB2IP (ERBIN), FOXP3, IL6R, IL6ST, PGM3, SPINK5, STAT3, STAT5B, TGFBR1, TGFBR2, TYK2, WAS, WIPF1, ZNF341</i>
Defeitos da imunidade inata	50	<i>CARD9, CFTR, CIB1, CLCN7, CXCR4, FCGR3A (CD16), GATA2, HMOX1, IFIH1, IFNAR1, IFNAR2, IKBKKG (NEMO), IL18BP, IRAK1, IRAK4, IRF3, IRF4, IRF7, IRF9, MYD88, NBAS, NCSTN, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, OSTM1, PLEKHM1, POLR3A, POLR3C, POLR3F, PSEN1, PSENE1, RANBP2, RBM45, RPSA, SNX10, STAT1, STAT2, TBK1, TCIRG1, TICAM1 (TRIF), TIRAP, TLR3, TMC6, TMC8, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFSF11, TRAF3, UNC93B1</i>

&gt;



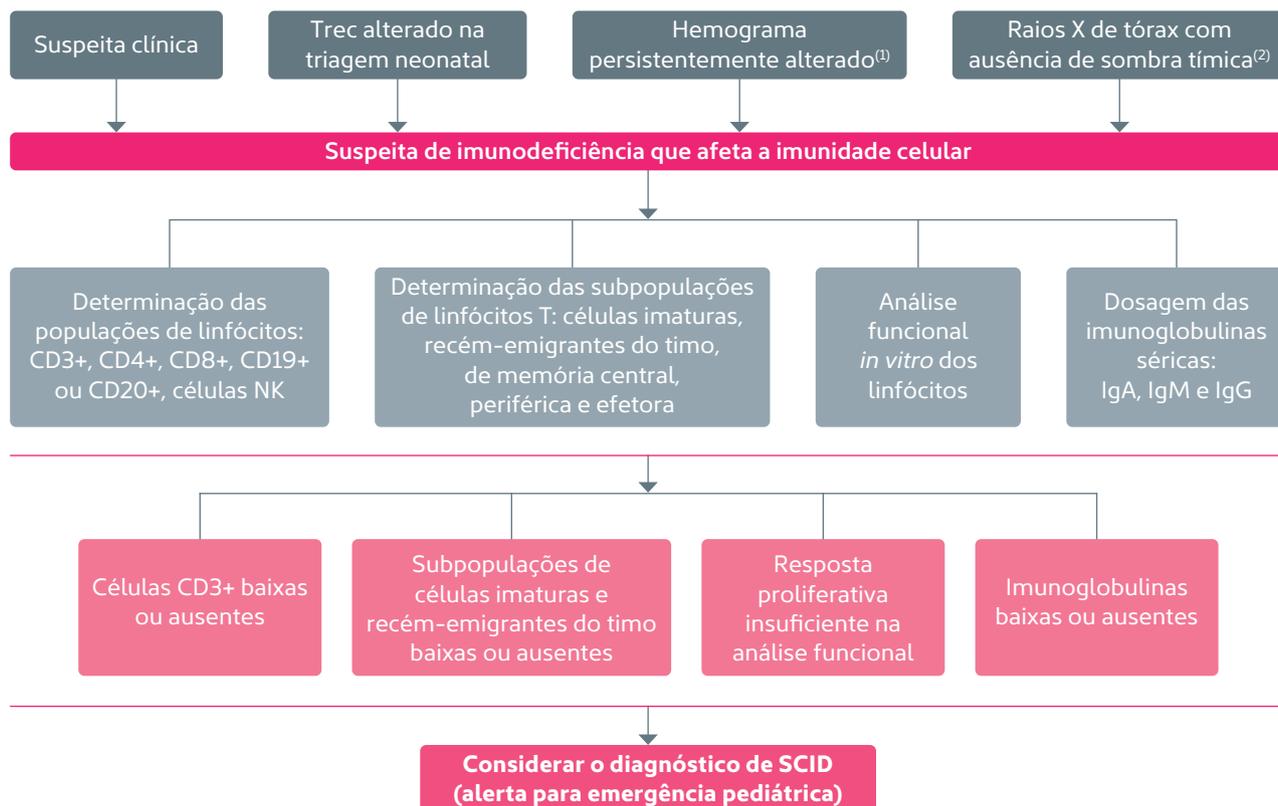
> Painel Genes analisados

	Número	Descrição
Neutropenias congênitas	24	<i>CEBPE, CLPB, CSF3R, CXCR4, DNAJC21, EFL1, ELANE, G6PC3, GFI1, HAX1, HYOU1, JAGN1, LAMTOR2, MKL1 (MRTFA), SBDS, SLC37A4 (G6PT1), SMARCD2, SRP54, TAZ, USB1 (C16ORF57), VPS13B, VPS45, WAS, WDR1</i>
DGC / defeito dos fagócitos	7	<i>CYBA, CYBB, CYBC1, G6PD, NCF2, NCF4, RAC2</i>
Defeitos da adesão leucocitária / motilidade dos fagócitos	12	<i>ACTB, CEBPE, CFTR, CSF2RB, CTSC, FERMT3 (KINDLIN3), FPR1, GATA2, ITGB2, RAC2, SBDS, SLC35C1</i>
Suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias	14	<i>CYBB, IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, IRF8, ISG15, JAK1, RORC, SPPL2A, STAT1, TYK2</i>
Candidíase mucocutânea crônica	10	<i>AIRE, BCL10, CARD9, EPG5, IL17F, IL17RA, IL17RC, STAT1, STAT3, TRAF3IP2 (ACT1)</i>
Síndromes de imunodesregulação e autoimunidade	46	<i>AIRE, BACH2, C1QA, C1QB, C1QC, CASP10, CASP8, CECR1 (ADA2), COPA, CTLA4, DEF6, DNASE1L3, DNASE2, FAS, FASLG, FERMT1, FOXP3, GATA2, IFIH1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL2RA, IL2RB, ITCH, JAK1, KRAS, LRBA, NFAT5, NRAS, OTULIN, PEPD, PIK3CD, PIK3R1, PRKCD, RBCK1, RIPK1, RNF31, STAT1, STAT3, TGFB1, TMEM173, TNFAIP3, TPP2, TREX1, WAS</i>
ALPS	10	<i>CASP8, CASP10, CTLA4, FADD, FAS, FASLG, KRAS, NRAS, PRKCD, STAT3</i>
Doença inflamatória intestinal de início precoce	6	<i>IL10, IL10RA, IL10RB, NFAT5, RIPK1, TGFB1</i>
Interferonopatias	23	<i>ACP5, ADAR, C1QA, C1QB, C1QC, CERCR1, DDX58, DNASE1L3, DNASE2, IFIH1, ISG15, OAS1, POLA1, PSMA3, PSMB4, PSMB8, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SKIV2L, TMEM173, TREX1</i>
Hemofagocitose linfo-histiocítica	22	<i>AP3B1, AP3D1, BLOC1S6, CD27, CD70, CTPS1, FAAP24 (C19orf40), ITK, LYST, MAGT1, PRF1, PRKCD, RAB27A, RASGRP1, RLTPR, SH2D1A, SLC7A7, STX11, STXBP2, TNFRSF9, UNC13D, XIAP</i>
Síndromes de febre periódica	35	<i>ADAM17, AP1S3, ASRGL1, CARD14, COPA, ELANE, FBLIM1, HAVCR2, IL10, IL10RA, IL10RB, IL1RN, IL36RN, LPIN2, MEFV, MVK, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NLRP7, NOD2, OTULIN, PLCG2, PSMB8, PSMG2, PSTPIP1, RBCK1, RNF31, SH3BP2, SLC29A3, TNFAIP3, TNFRSF11A (TRAPS), TNFRSF1A, TRIM22</i>

**Painel****Genes analisados**

	<b>Número</b>	<b>Descrição</b>
<b>Erros inatos da imunidade</b>	436	<i>ACD, ACP5, ACTB, ACTN1, ADA, ADAM17, ADAR, AICDA, AIRE, AK2, AP1S3, AP3B1, AP3D1, APCS, APOL1, ARPC1B, ASRGL1, ATM, ATP6AP1, B2M, BACH2, BCL10, BCL11B, BLM, BLNK, BLOC1S6, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BTK, C19orf40, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C3, C4BPA, C4BPB, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CARD11, CARD14, CARD9, CASP10, CASP8, CCBE1, CD19, CD247, CD27, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD46, CD55, CD59, CD70, CD79A, CD79B, CD81, CD8A, CDCA7, CEBPE, CECR1, CFB, CFD, CFH, CFHR5, CFI, CFP, CFTR, CHD7, CIB1, CIITA, CLCN7, CLEC16A, CLEC7A, CLPB, COLEC11, COPA, CPT2, CR2, CSF2RB, CSF3R, CTC1, CTLA4, CTPS1, CTSC, CXCR4, CYBA, CYBB, CYBC1 (C17orf62), DBR1, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DDX58, DEF6, cDKC1, DNAJC21, DNASE1L3, DNASE2, DNMT3B, DOCK2, DOCK8, EFL1 (EFTUD1), ELANE, ELF4, EPG5, ERBIN (ERBB2IP), ERCC4, ERCC6L2, EXTL3, F12, FADD, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FARP1, FAS, FASLG, FAT4, FBLIM1, FCGR3A, FCHO1, FCN3, FERMT1, FERMT3, FOXN1, FOXP3, FPR1, G6PC, G6PC3, G6PD, GATA2, GFI1, GIMAP6, GINS1, HAVCR2, HAX1, HELLS, HMOX1, HYOU1, ICOS, ICOSLG, IFIH1, IFNAR1, IFNAR2, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IGFBP5, IGHM, IGKC, IGLL1, IKBKB, IKBKG, IKZF1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL17F, IL17RA, IL17RC, IL18BP, IL1RN, IL21, IL21R, IL23R, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL36RN, IL6R, IL6ST, IL7R, INO80, IRAK1, IRAK4, IRF2BP2, IRF3, IRF4, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ITCH, ITGB2, ITK, JAGN1, JAK1, JAK3, KDM6A, KMT2A, KMT2D, KRAS, LAMTOR2, LAT, LCK, LIG1, LIG4, LPIN2, LRBA, LRRC8A, LYST, MAD2L2, MAGT1, MALT1, MAP3K14, MAPK8, MASP1, MASP2, MBL2, MCM4, MEFV, MKL1, MLPH, MMACHC, MOGS, MPO, MS4A1, MSH6, MSN, MTHFD1, MVK, MYD88, MYO5A, MYSM1, NBAS, NBN, NCF2, NCF4, NCSTN, NFAT5, NFE2L2, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NFKBIB, NHEJ1, NHP2, NLR4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NLRP7, NME1, NOD2, NOP10, NRAS, NSMCE3 (NDNL2), OAS1, ORAI1, OSTM1, OTULIN, PALB2, PARN, PAX1, PEPD, PGM3, PIGA, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, PLEKHM1, PNP, POLA1, POLD1, POLD2, POLE, POLE2, POLR3A, POLR3C, POLR3F, PRF1, PRKDC, PSEN1, PSENE1, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMG2, PSTPIP1, PTEN, PTPRC, RAB27A, RAC2, RAD51, RAD51C, RAG1, RAG2, RANBP2, RASGRP1, RASGRP2, RBCK1, RBM45, RECQL4, RELA, RELB, RFWD3, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOH, RIPK1, RLTPR, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RNF31, RORc, RPSA, RTEL1, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SBDS, SEC61A1, SEMA3E, SERPING1, SH2D1A, SH3BP2, SH3KBP1, SHARPIN, SKIV2L, SLC29A3, SLC35C1, SLC37A4, SLC39A7, SLC46A1, SLC7A7, SLX4, SMARCAL1, SMARCD2, SNX10, SP110, SPINK5, SPPL2A, SRP54, SRP72, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5B, STIM1, STK4, STN1 (OBFC1), STX11, STXBP2, STXBP3, TANK, TAP1, TAP2, TAPBP, TAZ, TBK1, TCF3, TCIRG1, TCN2, TERT, TFRC, TGFB1, TGFB2, TGFB3, THBD, TICAM1, TINF2, TIRAP, TLR3, TLR7, TMC6, TMC8, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TNFRSF9, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TOP2B, TP53, TPP1, TPP2, TRAC, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TRIM22, TRNT1, TTC37, TTC7A, TYK2, UBE2T, UNC119, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, VAV1, VAV2, VPRES1, VPS13B, VPS45, WAS, WDR1, WIPF1, WRAP53, XIAP, XRCC2, ZAP70, ZBTB24, ZNF341</i>

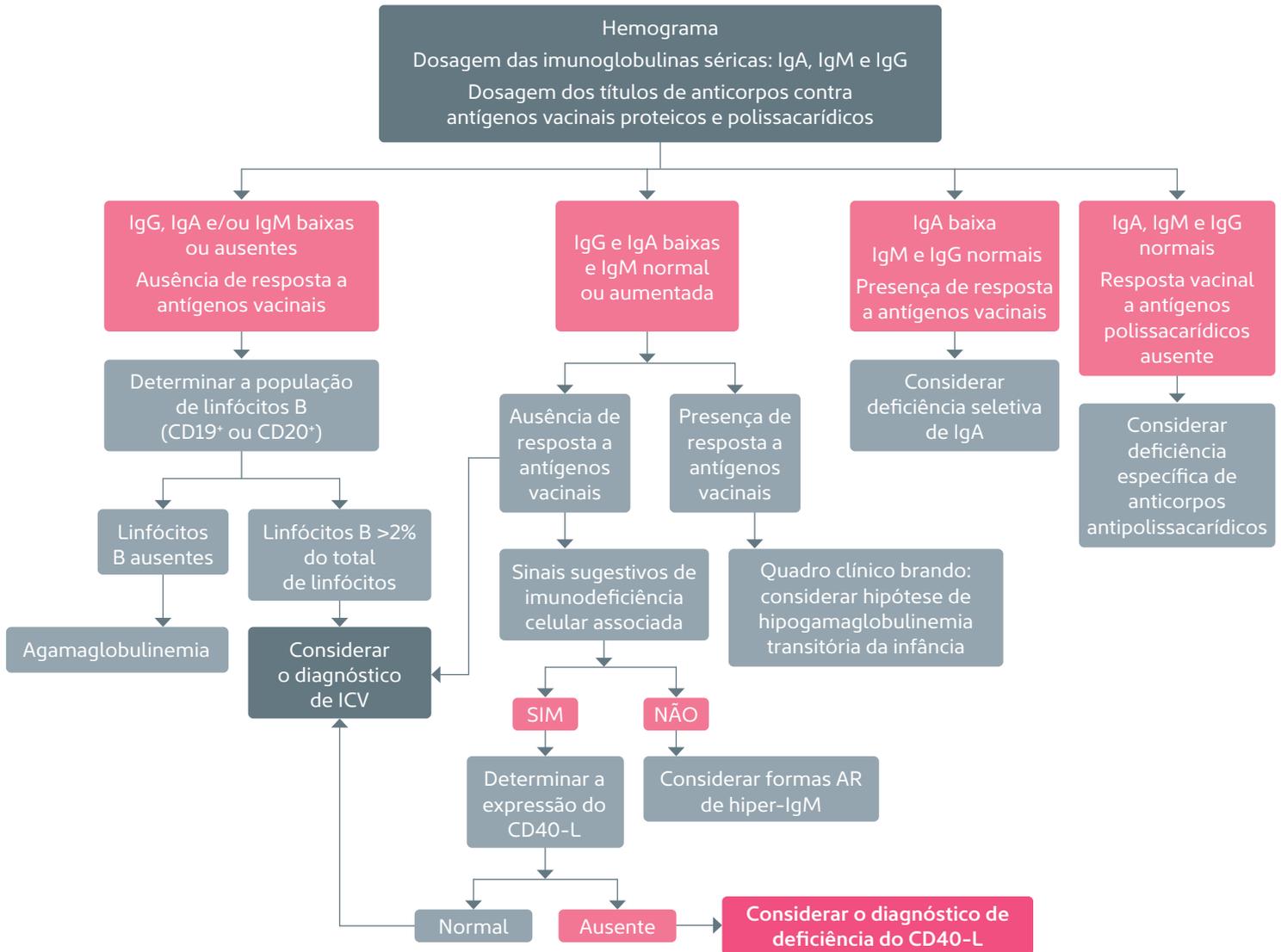
## SUSPEITA DE IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE



<sup>(1)</sup> No primeiro ano de vida, espera-se que haja, em média, 6.000 linfócitos/mm<sup>3</sup> em sangue periférico.

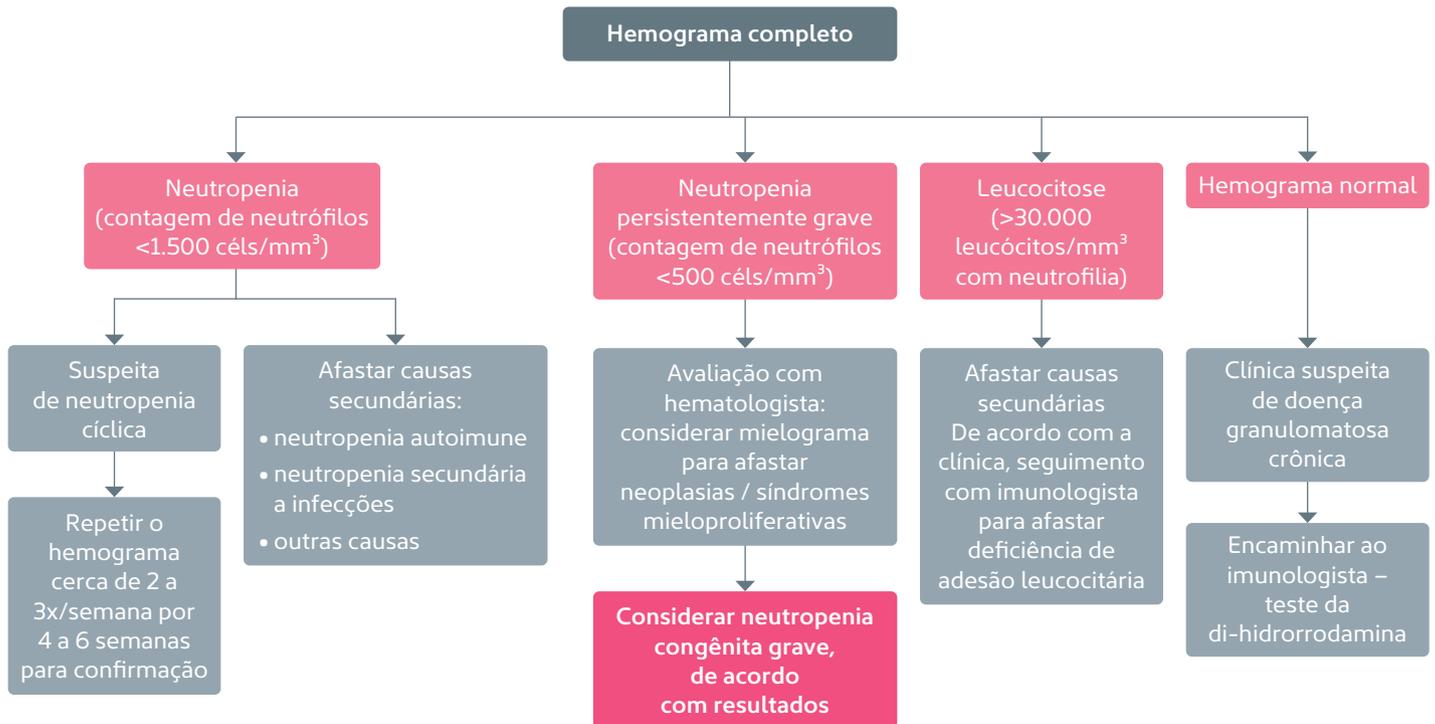
<sup>(2)</sup> A ausência de sombra tímica ao exame de raios X de tórax, no lactente jovem, corrobora a suspeita de imunodeficiência que afeta a imunidade celular.

## SUSPEITA DE DEFICIÊNCIA PREDOMINANTEMENTE DE ANTICORPOS

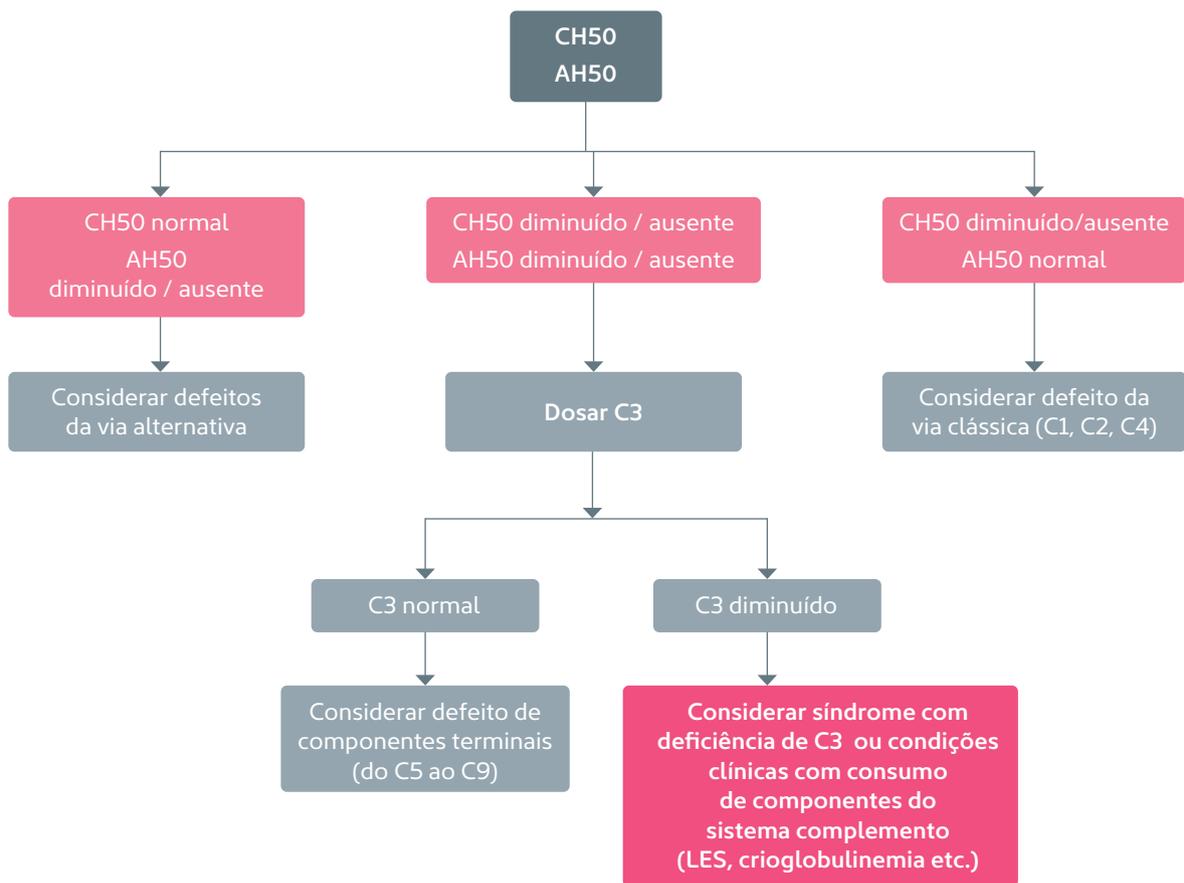


AR: autossômicas recessivas  
ICV: imunodeficiência comum variável

## SUSPEITA DE DEFEITOS CONGÊNITOS DE NÚMERO OU FUNÇÃO DOS FAGÓCITOS



## SUSPEITA DE DEFICIÊNCIAS DO COMPLEMENTO



LES: lúpus eritematoso sistêmico

A decorative graphic consisting of a thin blue line that starts at the top left, goes up and right, then down and right, then up and right, then down and right, ending at the top right. The title 'Obesidade infantil' is centered within a blue rectangular box that sits on the line.

# Obesidade infantil

Patrícia Debora Cavalcanti Tosta Hernandez e Vanessa Radonsky

A obesidade infantil é um dos mais sérios desafios de saúde pública do século 21, afetando todos os países do mundo. A doença caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que produz efeitos deletérios à saúde.

As comorbidades relacionadas ao acúmulo de tecido adiposo começam na infância e 75% das crianças e adolescentes obesos mantêm esse padrão na idade adulta.

A obesidade é uma doença complexa, influenciada por diversos fatores genéticos e não genéticos. Nas últimas décadas, ocorreram grandes mudanças no estilo de vida por todo o mundo, que têm resultado em redução da atividade física e maior ingestão calórica.

Entre os fatores que podem contribuir para a redução da atividade física estão o maior tempo o dentro de casa, com entretenimentos como televisão, jogos eletrônicos e celular, e a maior utilização de meios automatizados de locomoção, como elevadores e escadas rolantes, em lugar de caminhar de um local para outro.

Mudanças na dieta também favorecem a obesidade pediátrica, como o aumento no tamanho das porções nas refeições e a preferência por alimentos processados rapidamente (*fast food*) ou pelos não saudáveis (*junk food*), que não contêm nutrientes adequados para uma alimentação saudável, como refrigerantes, salgadinhos e doces. Alterações genéticas ainda apresentam grande correlação com a condição, o que já foi demonstrado em estudos de adoção e de gêmeos.



## Fatores relacionados com a obesidade infantil

**Genética:** mutação no gene ou receptor da leptina; mutação ou polimorfismo pró-opiomelanocortina (*POMC*); mutação no receptor de melanocortina (*MC4R*); mutação no neuropeptídeo Y (*NPY*); síndrome de Prader-Willi; síndrome de Bardet-Biedl; síndrome de Alstrom; mutação *WAGR*; mutação *SIM1*.

**Doenças endócrinas:** hipotireoidismo, deficiência de hormônio de crescimento (GH); resistência ao GH; excesso de cortisol.

**Doenças do sistema nervoso central:** anormalidades congênicas ou adquiridas do hipotálamo.

**Exposição intraútero:** diabetes gestacional, alta adiposidade materna.

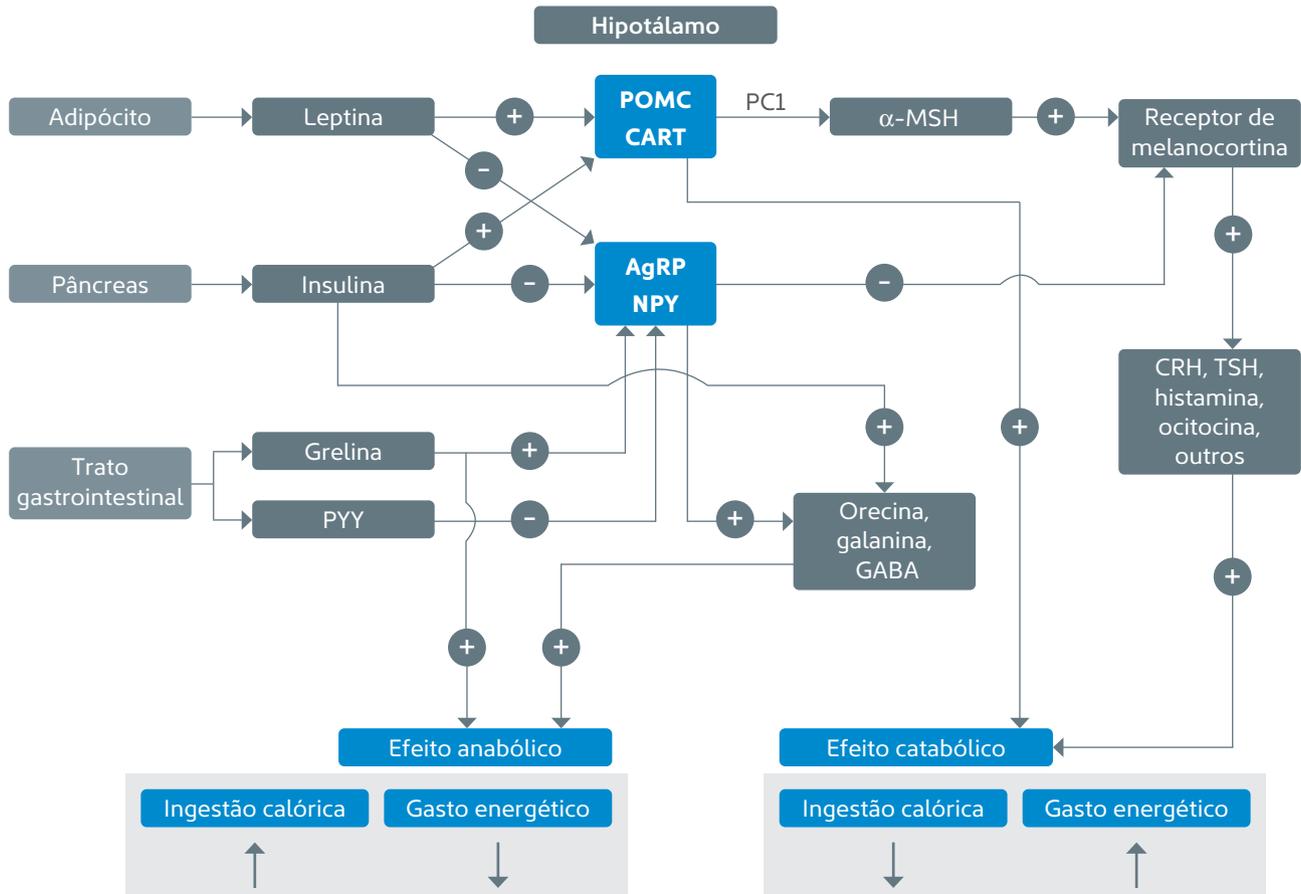
**Dieta:** ausência de aleitamento materno, ingestão de alimentos de alto valor energético na primeira infância.

**Gasto energético:** baixos níveis de atividade física.

**Inatividade física:** tempo de tela prolongado.

**Iatrogênicos:** lesão hipotalâmica após irradiação ou cirurgia de SNC; drogas psicotrópicas; quimioterapia, contracepção hormonal.

## MODELO SIMPLIFICADO DO MECANISMO NEUROENDÓCRINO DO CENTRO REGULADOR DO APETITE





## Diagnóstico

Na população adulta, aceita-se o limite do índice de massa corporal (IMC) para definir baixo peso, sobrepeso e obesidade em adultos. Um valor de IMC de 20 a 25 kg/m<sup>2</sup> é considerado normal, um valor entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso, e um valor igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, obesidade. Em crianças, por conta de idade, sexo, puberdade, crescimento e etnia, a classificação torna-se mais difícil, razão pela qual o diagnóstico é realizado com a plotagem do IMC para gráficos de IMC específicos para idade e sexo. Assim, consideram-se crianças com sobrepeso aquelas que estão acima do percentil 85 e com obesidade as que estão acima do percentil 95.

Gráfico de IMC X idade para meninas de 5 a 19 anos

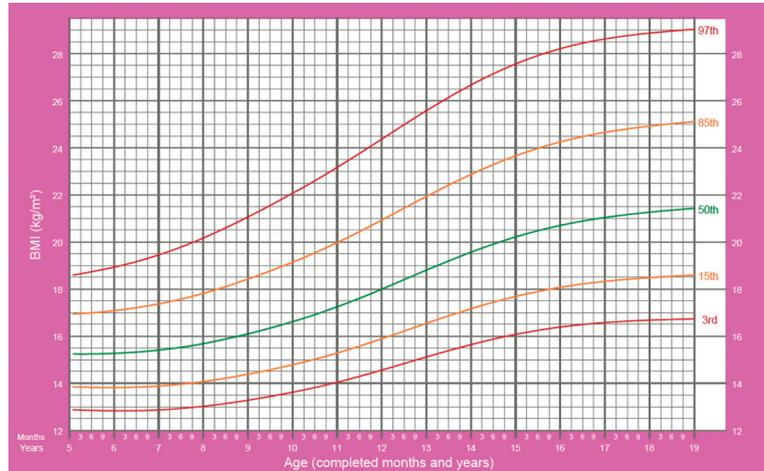
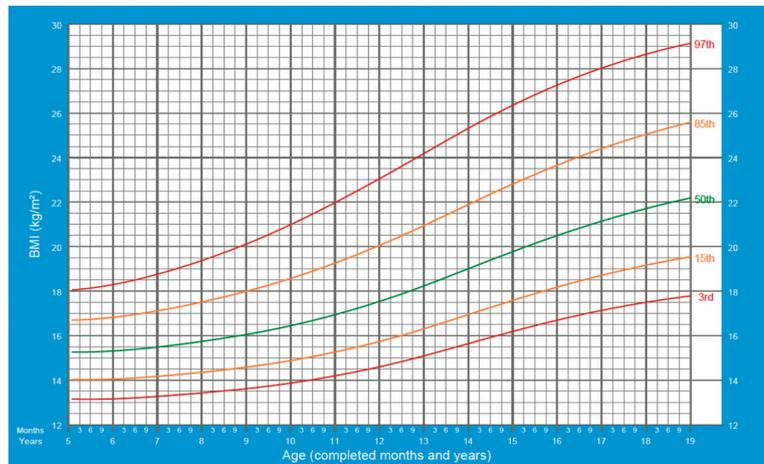


Gráfico de IMC X idade para meninos de 5 a 19 anos





## Consequências

As diversas consequências da obesidade infantil podem ser encontradas ainda na infância ou na adolescência e podem ser classificadas em três grandes grupos:

1. Relacionadas às alterações metabólicas provenientes do excesso de tecido adiposo: doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), dislipidemia, esteatose hepática, síndrome dos ovários policísticos e colestíase;
2. Relacionadas ao acúmulo de massa gorda: imobilidade, apneia do sono, refluxo gastroesofágico, intertrigo e deficiência de vitamina D;
3. Relacionadas à saúde mental: ansiedade, depressão, *bullying*, bulimia e isolamento dos pares.

Além das consequências da obesidade para a própria criança, essa condição constitui um problema de saúde pública, uma vez que está associada à manutenção desse padrão na vida adulta, muitas vezes acompanhado de comorbidades como DM2, dislipidemia e hipertensão arterial, resultando até mesmo em casos fatais.

Para o diagnóstico de algumas comorbidades relacionadas à obesidade, exames diagnósticos laboratoriais tornam-se necessários, conforme segue.

## Dislipidemia

### Valores de referência de lipídios na faixa etária de 2 a 19 anos

	Aceitável	Limite	Alto
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>			
De 0 a 9 anos	<75	De 75 a 99	≥100
De 10 a 19 anos	<90	De 90 a 129	≥130
<b>Colesterol total</b>	<170	De 170 a 199	≥200
<b>LDL-colesterol</b>	<110	De 110 a 129	≥130
<b>HDL-colesterol</b>	>45	De 40 a 45	<40



## Intolerância à glicose e DM2

### Valores de referência para o diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes

	Intolerância à glicose	Diabetes
Glicemia de jejum	≥100 e <126 mg/dL	≥126 mg/dL
Teste de tolerância oral à glicose (120 minutos)	≥140 e <200 mg/dL	≥200 mg/dL
Casual	-	≥200 mg/dL (poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada)
Hemoglobina glicada	De 5,7% a <6,5%	>6,5%

## Esteatose hepática

A triagem da esteatose hepática pode ser realizada por meio da mensuração da enzima transaminase glutâmico-pirúvica (TGP). Resultados maiores que 25 UI/L, nos meninos, e maiores que 22 UI/L, nas meninas, sugerem o diagnóstico de esteatose hepática. A investigação deve ser complementada com ultrassonografia abdominal ou ressonância magnética de abdome.



## Síndrome metabólica

**Patrícia Debora Cavalcanti Tosta Hernandez e Vanessa Radonsky**

A constatação da presença simultânea e frequente de obesidade, hiperlipidemia, diabetes e hipertensão foi primeiramente descrita na década de 1960.

Posteriormente, ficou estabelecida a associação desses eventos com aterosclerose. Esse conjunto recebeu, de pesquisadores alemães, o nome de síndrome metabólica (SM). No início dos anos 90, a SM era vista como resultado da resistência insulínica e chamada, por Reaven, de síndrome X. Independentemente da denominação, a presença desses fatores parece estar relacionada ao desenvolvimento da aterosclerose e da doença cardiovascular, como infarto, doença cerebrovascular e morte súbita. A SM também é preditora de risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) nas crianças. Outros efeitos incluem hipertensão e diminuição dos valores de HDL-colesterol, ambos levando a risco adicional de doença cardiovascular (DCV).

A fisiopatologia dessa síndrome ainda se mostra controversa, mas alguns autores a associam com resistência insulínica e/ou adiposidade visceral, muito mais do que com o índice de massa corporal (IMC) ou com a gordura subcutânea. Um método fácil de comprovar clinicamente a adiposidade visceral é a medida da circunferência da cintura (CC).

Atualmente, o tecido adiposo é considerado um órgão endócrino e tem papel causal no desenvolvimento da resistência insulínica. Sabe-se que o adipócito recebe estímulo da insulina, do cortisol e do hormônio de crescimento, entre outros, respondendo com a secreção de adipocinas, como leptina e adiponectina, bem como com o aumento da liberação de ácidos graxos, que participam de processos regulatórios, como os da aterogênese, da sensibilidade à insulina e do balanço energético.

A resistência insulínica consiste na redução da resposta dos tecidos aos efeitos da



insulina sobre o metabolismo da glicose e inclui a diminuição da captação de glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo, a redução da formação de glicogênio no fígado e a elevação da produção de glicose hepática. O índice de Homa 1 – IR, sigla em inglês de *homeostatic model assessment*, refere-se a um valor indireto da resistência insulínica. Crianças com hiperinsulinemia e Homa elevado são consideradas de risco aumentado para hipertensão e diabetes, quando adultas.

Muitos autores relatam que a aterosclerose pode começar a se desenvolver desde a infância e outros, ainda na vida intraútero, havendo um dos seguintes aspectos: diabetes gestacional, baixo peso ao nascer, fatores genéticos e o ambiente obesogênico. As complicações adicionais, como DM2, espessamento mediointimal da carótida e DCV, podem aparecer entre 15 e 30 anos após o diagnóstico da SM.

### **Critérios diagnósticos**

Para o diagnóstico da SM na população pediátrica, há mais de 40 critérios, a maioria baseada em adaptações das recomendações usadas em adultos. Existem muitos estudos que procuram estabelecer métodos de diagnóstico específicos para crianças. Um deles propôs um escore que considerou sexo e etnia em adolescentes de 12-19 anos dos Estados Unidos. Outro, feito por pesquisadores europeus, utilizou técnicas não invasivas baseadas na relação cintura-estatura e na pressão arterial, tendo levado em conta a elevação do custo-benefício dos métodos diagnósticos e programas de prevenção.

O clássico estudo de Bogalusa avaliou crianças desde os 6 anos com fatores de risco cardiovascular e observou que os valores de colesterol total e pressão arterial eram proporcionais à infiltração de células de gordura e à quantidade de lipídios na camada íntima das artérias. As lesões eram de diferentes graduações, com formação de placas ateroscleróticas, fibrose e necrose. Certamente, isso pode resultar em diminuição de anos de vida.

O diagnóstico da SM envolve os parâmetros CC, pressão arterial (PA), HDL-colesterol, triglicérides e glicemia. Em adultos, a presença de três ou mais critérios diagnostica a SM. Diversos autores estimaram valores críticos para esses parâmetros, sendo as definições mais utilizadas as do



III Painel de Tratamento de Adultos do Programa Nacional de Educação para o Colesterol (NCEP-ATP III) e da Federação Internacional de Diabetes (IDF).

Como já relatado, por muito tempo, a determinação desses valores críticos para crianças foi adaptada dos valores de adultos por alguns pesquisadores, como Cook *et al.* (*tabela 1*). Contudo, cada componente da síndrome deve ser identificado o mais precocemente possível, a fim de prevenir lesões definitivas.

A IDF propôs a definição de SM adaptada para crianças maiores de 6 anos e adolescentes, divididos em faixas etárias (*tabela 2*): de 6 a 10 anos, de 10 a 16 anos e maiores de 16 anos. A entidade sugere considerar CC maior que o percentil 90 para sexo e idade, glicemia  $\geq 100$  mg/dL, HDL  $< 40$  mg/dL ou uso de medicação hipolipemiante e PAS  $\geq 130$  ou PAD  $\geq 85$  mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva. Para crianças com 10 anos ou mais, o diagnóstico fica estabelecido se o paciente tiver CC alterada e dois ou mais parâmetros alterados (aumento de triglicérides (TG), baixo HDL, PA elevada e aumento de glicemia de jejum). Para adolescentes com mais de 16 anos, deve-se utilizar os critérios de adultos, nos quais a diferenciação se dá nos valores de HDL, que, para o sexo masculino, são de  $\leq 50$  mg/dL e, para o sexo feminino, de  $\leq 40$  mg/dL.

Nos três grupos, a obesidade é condição *sine qua non*. A IDF sugere que a SM não seja diagnosticada em menores de 10 anos, mas que se empreendam medidas que auxiliem a perda de peso em crianças com obesidade abdominal – como referência, 5-10% do peso corporal a menos no primeiro ano de abordagem terapêutica. O uso de medicamentos para redução de colesterol e pressão arterial, quando atingidos valores críticos, pode ser considerado.

Além disso, verificou-se também que o aumento da atividade física para incrementar o consumo de energia mostrou-se efetivo na redução de anormalidades metabólicas. Incentivar o estilo de vida ativo desde as idades mais jovens, incluindo a adolescência, conscientizar as famílias para manter o consumo de alimentos frescos e diminuir a ingestão de produtos muito calóricos configuram as bases do tratamento.

A detecção precoce e a instituição das medidas preventivas ajudam a reduzir a morbimortalidade na vida adulta e as complicações da DCV e do DM2.



Tabela 1

**Critérios diagnósticos para SM para crianças e adolescentes segundo Cook *et al.*,  
*Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003; 157, 821-74 (modificado)**

Número de critérios	Glicemia de jejum	Circunferência da cintura	Triglicérides	HDL	PA
≥3	≥110 mg/dL	≥ percentil 90 (para sexo e idade, NHANES III)	≥110 mg/dL	≤40 mg/dL	≥ percentil 90

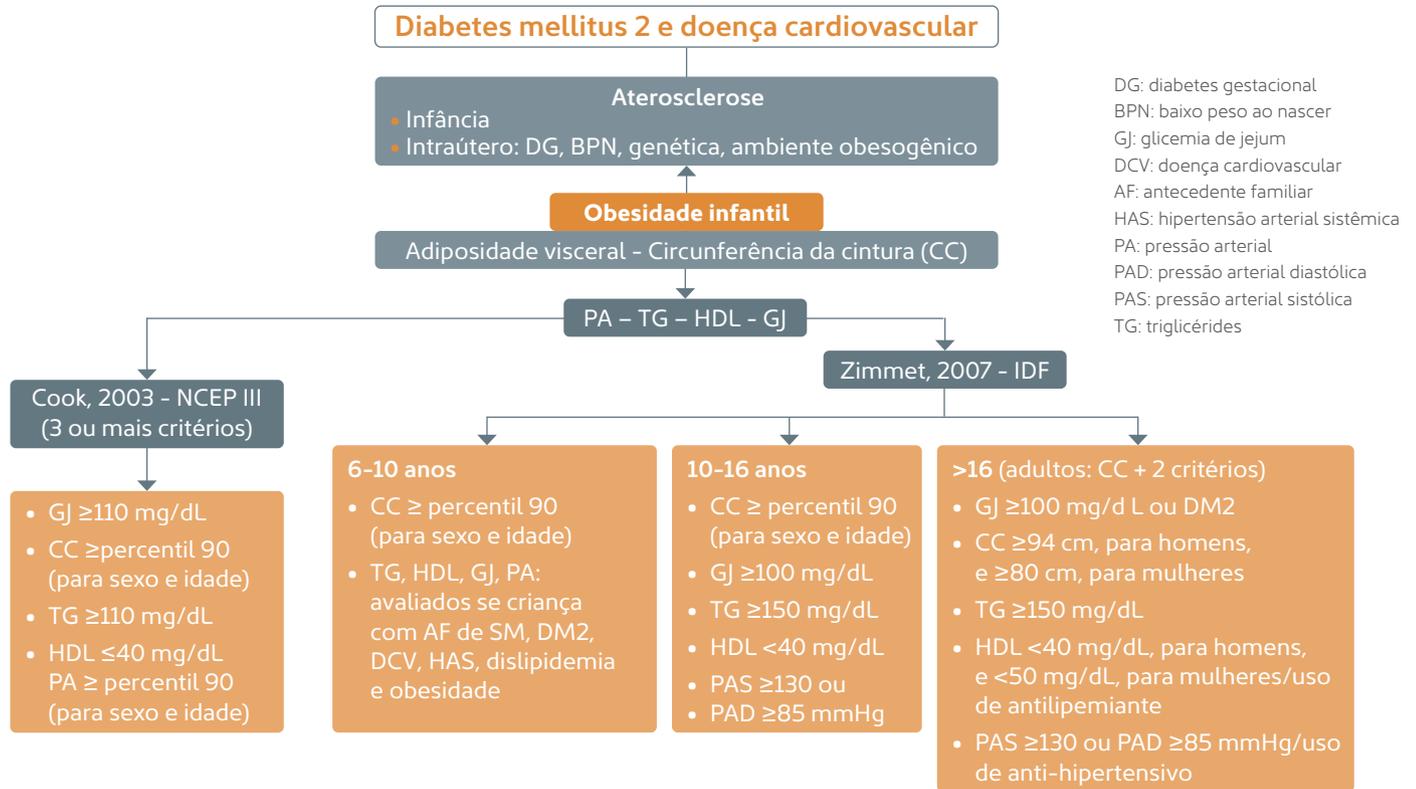
Tabela 2

**Critérios diagnósticos para SM em crianças e adolescentes segundo o Consenso de Definição da IDF (modificado)**

Grupo etário (anos)	Circunferência da cintura	Triglicérides	HDL-colesterol	PA	Glicemia de jejum
6-<10 10-16	≥ percentil 90 ≥ percentil 90	* ≥150 mg/dL	* <40 mg/dL	* PAS ≥130/ PAD ≥85 mmHg	* ≥100 mg/dL (TOTG recomendado)
>16 (critérios de adultos: CC e mais dois critérios)	≥94 cm, para homens, e ≥80 cm, para mulheres	≥150 mg/dL	<40 mg/dL, para homens, e <50 mg/dL, para mulheres, ou uso de antilipemiantes	PAS ≥130 ou PAD ≥85 mmHg ou uso de anti-hipertensivo	≥100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2

\*O diagnóstico de SM não é realizado, mas medidas e dosagens podem ser feitas se a criança tiver antecedente familiar de SM, DM2, dislipidemia, doença cardiovascular, hipertensão ou obesidade, a fim de estabelecer condutas preventivas.





#### Referências bibliográficas

- Weihrauch-Blüher, S., Wiegand, S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep* 7, 254–259 (2018).
- Speiser PW, Rudolf MSJ, Anhalt H, et al. Consensus Statement: Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005.90(3): 1871-1997.
- Han JC, Lawor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375: 1737-48.
- US Preventive Services Task Force. Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation. *Pediatrics* 2010; 125: 361-367.
- Zimmet P, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, 2007 Oct;8(5):299-306.
- Siviero-Miachon, A A, Spinola-Castro, A M. Síndrome Metabólica na Infância. Em: De Prado, Ramos, Valle: Durval Rosa Borges. (Org.). Atualização Terapêutica 2012/2013: Diagnóstico e Tratamento. 24a. Ed. São Paulo: Artes Médicas, 2012, v., p. 1639-1641.
- I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 85, Suplemento VI, Dezembro 2005.
- Nobili V, Alkhoury N, Alisi A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Challenge for Pediatricians. *JAMA Pediatr.* 2015;169(2):170-176.
- Freedman DS, et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999 Feb;69(2):308-17.
- Vaquero Alvarez M, Aparicio-Martinez P, Fonseca Pozo FJ, Valle Alonso J, Blancas Sánchez IM, Romero-Saldaña M. A Sustainable Approach to the Metabolic Syndrome in Children and Its Economic Burden. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 14;17(6):1891.
- Speiser PW, Rudolf MSJ, Anhalt H, et al. Consensus Statement: Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005.90(3): 1871-1997.
- Han JC, Lawor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375: 1737-48.
- US Preventive Services Task Force. Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation. *Pediatrics* 2010; 125: 361-367.
- Zimmet P, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, 2007 Oct;8(5):299-306.

A decorative graphic consisting of a thin teal line that starts with a small teal dot on the left, moves horizontally, then diagonally up and right, then horizontally right, and finally diagonally down and right, ending in a small teal dot on the right. The title 'Infecção pelo HIV' is centered within a teal rectangular box that sits on the horizontal part of this line.

# Infecção pelo HIV

Lidia Aiko Hamamoto e Rodrigo Berea de Oliveira

## Introdução

Recentes dados estatísticos dão conta de que aproximadamente 38 milhões de pessoas vivem com HIV/aids no mundo. Com o progresso das medidas de prevenção da transmissão da infecção pelo HIV, houve um declínio de 23% de novos casos desde 2010. Dados mundiais estimaram que, apenas no ano de 2019, 1,7 milhão de pessoas adquiriram HIV ao redor do globo. Apesar do contingente considerável, foi o menor número de infecções por ano desde 1989.

No Brasil, de 1980 a junho de 2020, ou seja, em 40 anos, houve o diagnóstico de 1.011.617 de casos de aids. De forma semelhante aos padrões mundiais, também ocorreu uma queda no número de infectados ao longo desse mesmo período. É importante frisar que a infecção pelo HIV se tornou de notificação compulsória apenas a partir de 2014. Dessa maneira, os casos de aids notificados foram usados por muito tempo para monitorar a epidemia.

Embora o Brasil tenha registrado, nos últimos cinco anos, uma média anual de 39 mil novos casos de aids, felizmente a incidência vem diminuindo. Em 2013, tivemos 43.368 casos, número que caiu para 37.308 casos, em 2019. Destes, 65,7% correspondem ao sexo masculino e 34,3%, ao sexo feminino. Em nosso país, observa-se maior concentração de casos de aids nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos, em ambos os gêneros, 52,1% do sexo masculino e 48,1% do sexo feminino. Entre as mulheres, nos últimos dez anos, houve um decréscimo de infecção em todas as faixas etárias. Mesmo assim, ainda se apresenta considerável a incidência da população feminina que vive com HIV em idade fértil. Em 20 anos, de



2000 a 2020, foram notificadas 134.328 gestantes infectadas com HIV no Brasil. E, nos últimos dez anos, notou-se um aumento de 21,7% na taxa de detecção de HIV em grávidas, refletindo, em parte, o conjunto de ações para a ampliação dos recursos diagnósticos no pré-natal, visando a diminuir a transmissão maternofetal.

Apesar do aumento do número de gestantes diagnosticadas com HIV, houve queda do número de crianças infectadas graças ao acompanhamento durante a gestação e à profilaxia com antirretrovirais tanto para a gestante quanto para a criança exposta ao HIV ao nascimento.

A taxa de detecção de aids em menores de 5 anos é usada como proxy para a avaliação da taxa de transmissão vertical no Brasil. Houve uma redução de 47,2% dessa taxa entre 2009 e 2019, com 1,9 caso de aids em menores de 5 anos a cada 100.000 habitantes.

### Quando suspeitar de infecção por HIV em crianças

Ao acompanhar uma criança, qualquer que seja sua idade, com história de exposição ao HIV, o pediatra deve estar atento quanto ao risco de transmissão vertical do HIV mesmo após o nascimento. Ainda depois do parto, crianças e adolescentes podem ter sido infectadas por outros meios, como pelo aleitamento materno, por via sexual, consentida ou não, e por materiais perfurocortantes infectados.

#### Sintomas e sinais que alertam para a investigação de infecção pelo HIV em crianças

- ▶ Infecções recorrentes de vias aéreas superiores, como sinusites e otites, ou mesmo parotidites recorrentes
- ▶ Pneumonias de repetição
- ▶ Diarreia crônica
- ▶ Monilíase oral persistente
- ▶ Febre de origem indeterminada
- ▶ Achados de exame físico como linfonodomegalia generalizada, hepatomegalia e esplenomegalia
- ▶ Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e déficit ponderoestatural



Diante de suspeita clínica, o pediatra deve recorrer à investigação laboratorial completa para a infecção pelo HIV com o objetivo de fazer o diagnóstico o mais rapidamente possível e iniciar, quando indicada, a terapia antirretroviral e a profilaxia das infecções oportunistas. Sabe-se hoje que, quanto mais cedo se inicia o tratamento com antirretrovirais, melhor se torna o prognóstico da criança infectada pelo HIV.

## Exames laboratoriais para HIV em crianças

A depender da idade em que a criança se encontra, estão indicados determinados exames, que devem ser solicitados para fazer o diagnóstico de HIV.

### ■ Sorologia para HIV

Os métodos sorológicos de quarta geração constituem padrão-ouro para o diagnóstico em crianças acima de 18 meses e adolescentes. Esses testes apresentam detecção de anticorpos IgM e IgG contra o HIV, além do antígeno P24, o que diminui a janela imunológica (período entre a infecção e a soroconversão) para cerca de duas semanas. Os exames são feitos com imunoensaio quimioluminescente com micropartículas (CMIA) e ensaios imunoenzimáticos (Elisa). Diante de uma sorologia reagentes, recomenda-se a confirmação por uma segunda metodologia, menos sensível, porém mais específica, como o Western Blot.

Para crianças abaixo de 18 meses, no entanto, a sorologia para HIV é insuficiente para o diagnóstico devido à passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG anti-HIV, que ocorre principalmente no fim da gestação, os quais podem persistir no sangue das crianças até 18 meses de vida. Nessa faixa etária, portanto, há necessidade de outros exames, descritos a seguir.



### ■ Carga viral para HIV

A detecção quantitativa de RNA viral pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), denominada carga viral (CV), é utilizada para o diagnóstico em crianças abaixo de 18 meses, assim como para monitorar a efetividade do tratamento do indivíduo infectado. Consiste na detecção e na quantificação de partículas virais circulantes na corrente sanguínea e tem limite inferior de detecção de 20 cópias/mL (33 UI/mL). Um exame de CV abaixo de 5.000 cópias/mL não constitui achado suficiente para esse diagnóstico.

### ■ DNA proviral

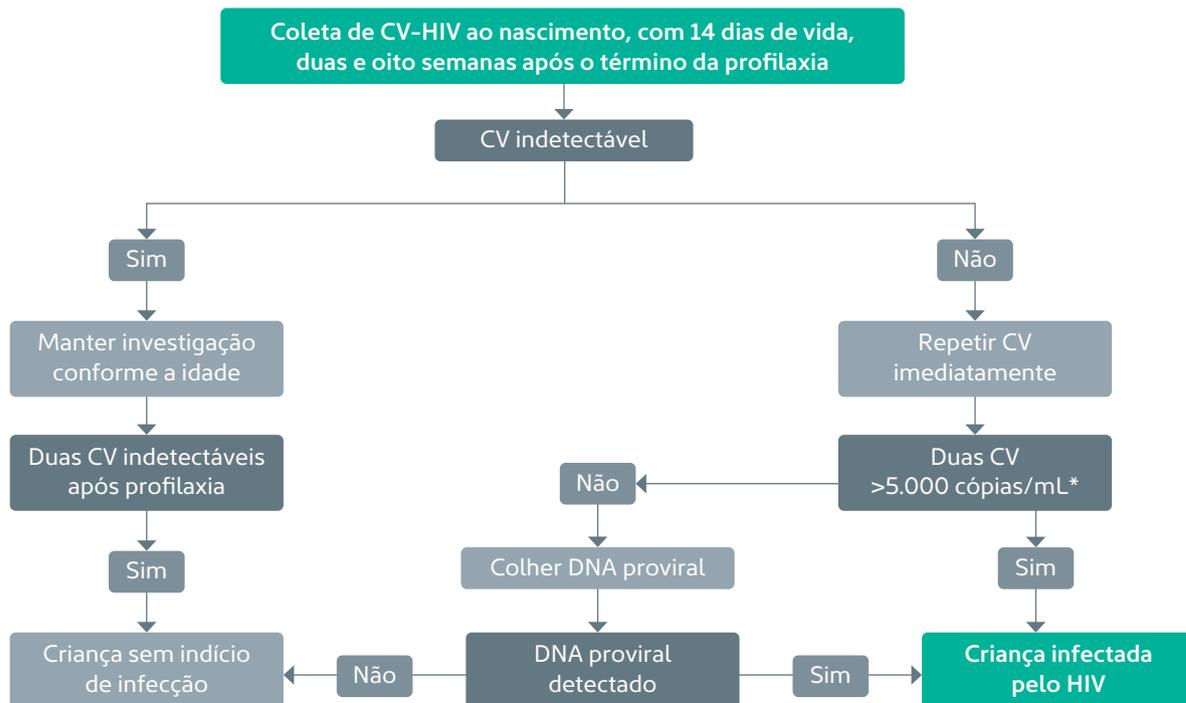
A detecção qualitativa do DNA proviral dentro da célula humana, também pela técnica de PCR, é utilizada como método diagnóstico nos seguintes casos:

- Crianças com CV-HIV abaixo de 5.000 cópias/mL
- Resultados discordantes: primeira amostra detectável e segunda com resultado indetectável.
- Não sororreversão aos 18 meses em uma criança com diagnóstico inicialmente excluído

Para o diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças menores de 18 meses, principalmente nas que acabaram de nascer, é importante considerar se a profilaxia de transmissão vertical com antirretrovirais para o recém-nascido foi realizada em suas quatro primeiras semanas de vida.

É importante ter em mente que a maior parte das infecções ocorre no período periparto e pode ser diagnosticada apenas após alguns dias a semanas. No entanto, uma minoria das crianças se infecta pelo HIV no ambiente intrauterino ao longo da gestação, com possibilidade de apresentar o vírus detectável imediatamente ao nascimento.

## ROTEIRO DIAGNÓSTICO EM CRIANÇAS MENORES DE 18 MESES QUE RECEBERAM PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL



Fonte: DIAHW/SVS/MS

### Nota:

\*Valores até 5.000 cópias/mL sugerem resultados falso-reagentes e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando nova determinação assim que possível.

### Observações:

1. Este algoritmo foi elaborado para o uso de testes de quantificação do RNA viral plasmático – CV-HIV.
2. Para garantir a qualidade dos procedimentos, e considerando a possibilidade de contaminação e/ou troca de amostra, bem como a necessidade de confirmação do resultado obtido, recomenda-se a coleta de nova amostra e priorização da repetição do teste no menor espaço de tempo possível.
3. Recomenda-se realizar a sorologia anti-HIV nas crianças com mais de 18 meses para documentar o resultado da sorologia.



Seguindo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, todos os bebês expostos ao vírus ao nascimento devem receber a profilaxia com antirretrovirais durante as primeiras quatro semanas de vida, com início imediatamente após o nascimento.

O diagnóstico, nesses casos, requer a realização de, pelo menos, dois exames de CV para HIV depois do término da profilaxia com antirretrovirais.

Considera-se a criança sem indício de infecção quando há dois resultados consecutivos de CV indetectável após o término da profilaxia com antirretrovirais. Analogamente, considera-se a criança infectada pelo HIV quando dois resultados consecutivos apresentam CV acima de 5.000 cópias/mL.

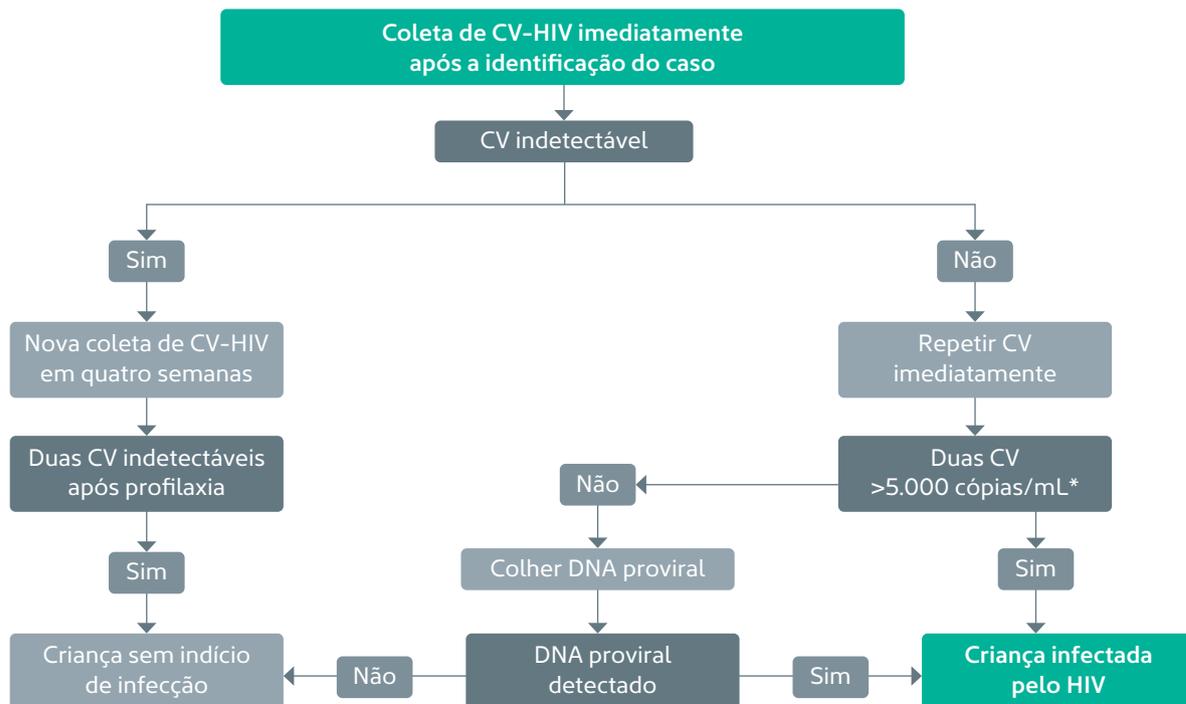
A primeira CV deve ser coletada logo após o parto, preferencialmente antes da primeira dose de antirretroviral, porém sem retardá-la, e a segunda com 14 dias de vida. Apesar de importantes para identificar infecção intraútero ou periparto, o teste não é suficiente, caso resulte em CV indetectável, para excluir o diagnóstico. Para tanto, são necessários dois resultados de CV indetectável, com duas e oito semanas após o término da profilaxia, ou seja, a partir de 6 a 12 semanas de vida.

Se a primeira CV for acima de 5.000 cópias/mL, deve-se repeti-la imediatamente para confirmação. Caso fique abaixo de 5.000 cópias/mL, nova coleta imediata também precisa ser realizada.

Se a segunda for concordante, abaixo de 5.000 cópias/mL, recomenda-se o DNA proviral, mas se acima de 5.000 cópias/mL, pode-se solicitar uma terceira CV para confirmação diagnóstica, prescindindo-se do DNA proviral.

Com resultados discordantes entre duas CV, uma nova amostra deve ser coletada imediatamente.

## ROTEIRO DIAGNÓSTICO EM CRIANÇAS MENORES DE 18 MESES QUE NÃO RECEBERAM PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL



Fonte: DIAHW/SVS/MS

### Nota:

\*Valores até 5.000 cópias/mL sugerem resultados falso-reagentes e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando nova determinação assim que possível.

### Observações:

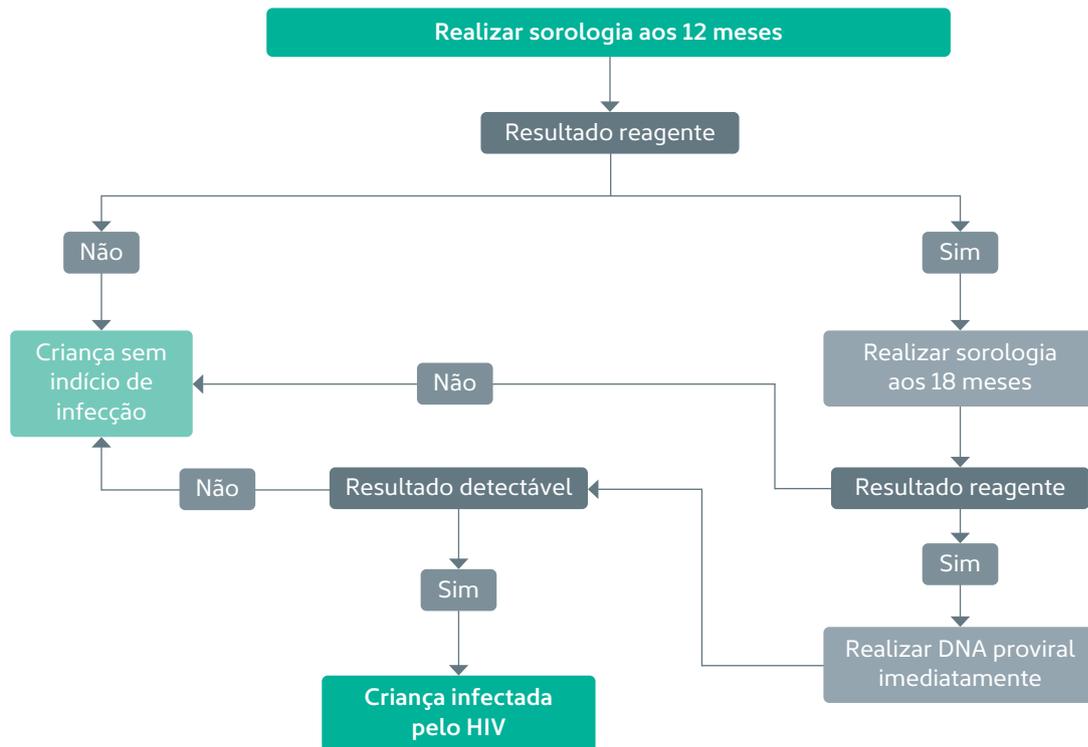
1. Este algoritmo foi elaborado para o uso de testes de quantificação do RNA viral plasmático – CV-HIV.
2. Para garantir a qualidade dos procedimentos, e considerando a possibilidade de contaminação e/ou troca de amostra, bem como a necessidade de confirmação do resultado obtido, recomenda-se a coleta de nova amostra e priorização da repetição do teste no menor espaço de tempo possível.
3. Recomenda-se realizar a sorologia anti-HIV nas crianças com mais de 18 meses para documentar o resultado da sorologia.



Nas situações em que a criança não recebeu a profilaxia antirretroviral, a coleta de CV deve ser realizada imediatamente. Se a primeira resultar acima de 5.000 cópias/mL, o exame precisa de repetição imediata para confirmação. Caso fique abaixo de 5.000 cópias/mL, nova coleta imediata também precisa ser realizada. Se a segunda for concordante, abaixo de 5.000 cópias/mL, recomenda-se o DNA proviral, mas se acima de 5.000 cópias/mL, pode-se solicitar uma terceira CV para confirmação diagnóstica, prescindindo-se do DNA proviral.

Com resultados discordantes entre duas CV, uma nova amostra deve ser coletada imediatamente.

## ROTEIRO PARA EXCLUSÃO DEFINITIVA DE DIAGNÓSTICO PARA CRIANÇAS SEM INDÍCIOS DE INFECÇÃO



Fonte: DIAHV/SVS/MS



A maioria das crianças expostas que apresentam duas CV indetectáveis apresenta sororreversão, ou seja, resultado de sorologia anti-HIV não reagente, aos 12 meses de vida. Assim, deve ser coletada sorologia anti-HIV nessa idade. Caso ainda esteja positiva, é necessário repeti-la aos 18 meses, quando já não há presença de anticorpos maternos. Contudo, algumas crianças podem, nessa faixa etária, ter resultado de sorologia anti-HIV ainda reagente. Nesses casos, recomenda-se realizar o DNA proviral, que, se detectado, confirma a presença do HIV na criança. Por outro lado, se não detectado, deve-se aguardar um pouco mais para repetir a sorologia anti-HIV, que precisar ser não reagente para afastar o diagnóstico. Esses são os sororrevertores tardios, cuja negativação da sorologia pode demorar até em torno dos 24 meses de vida. O resultado não reagente tem grande importância para a documentação de que houve sororreversão e a criança avaliada não foi infectada.





Para as crianças acima de 18 meses de idade, o diagnóstico de infecção por HIV pode ser realizado pela coleta da sorologia para HIV. Convém reforçar que se deve levar em consideração a possibilidade de algumas crianças entre 18 e 24 meses ainda poderem apresentar resultado de sorologia para HIV reagente, mas não serem, de fato, infectadas – e, sim, sororrevertores tardios.

## ROTEIRO DIAGNÓSTICO PARA CRIANÇAS MAIORES DE 18 MESES



Fonte: DIAHV/SVS/MS

### Referências bibliográficas:

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes – Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais, 2018.

Boletim Epidemiológico de HIV e Aids – Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério de Saúde – número especial. Dezembro/2020.

Unaid Joint United Nations Programme on HIV/Aids 2020.

Nota informativa Nº 20/2020-CGAHV/DCCI/SVS/MS.

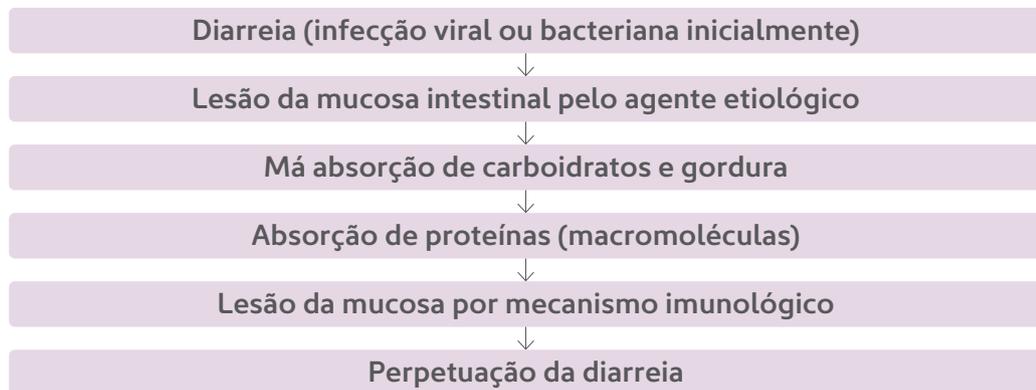
# Diarreia crônica

Márcia Wehba Esteves Cavichio

## Introdução

A diarreia é definida pela presença de três ou mais evacuações líquidas por dia, sendo considerada crônica quando apresenta duração por mais de 30 dias ou mais de três episódios em 60 dias. Embora possam se estender por mais de um mês, a forma crônica difere da persistente quanto à fisiopatologia.

A diarreia persistente tem início com um quadro agudo infeccioso e dura mais de 14 dias, tendo, como causa, a manutenção do agente infeccioso ou uma consequente lesão da mucosa, que evolui com má absorção de alimentos e absorção de macromoléculas, com alergia secundária à proteína do leite de vaca, que perpetua a lesão da mucosa e o quadro diarreico.





Já a **diarreia crônica** pode ter origem orgânica, como em síndromes de má absorção ou em processos inflamatórios da mucosa, ou funcional, como na síndrome do intestino irritável. Apesar de o sintoma preocupar pais e pediatras, existem sinais de alerta que devem ser levados em consideração na avaliação do paciente.

### Sinais de alerta para origem orgânica da diarreia crônica

- Comprometimento do estado nutricional: perda de peso ou parada no ganho ponderoestatural
- Presença de sangue nas fezes
- Anemia

Segundo a presença ou a ausência dos sinais de alerta, podemos pensar em algumas etiologias para a diarreia.

Sinal de alerta	Etiologia
Com comprometimento do estado nutricional	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença celíaca</li><li>• Fibrose cística</li><li>• Doença inflamatória intestinal</li><li>• Alergia à proteína do leite de vaca</li></ul>
Sem comprometimento do estado nutricional	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome do intestino irritável</li><li>• Má absorção de lactose</li><li>• Colite alérgica</li></ul>
Com sangue nas fezes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença inflamatória intestinal</li><li>• Colite alérgica</li></ul>



## Esquema diagnóstico

### Exames de triagem

#### Fezes

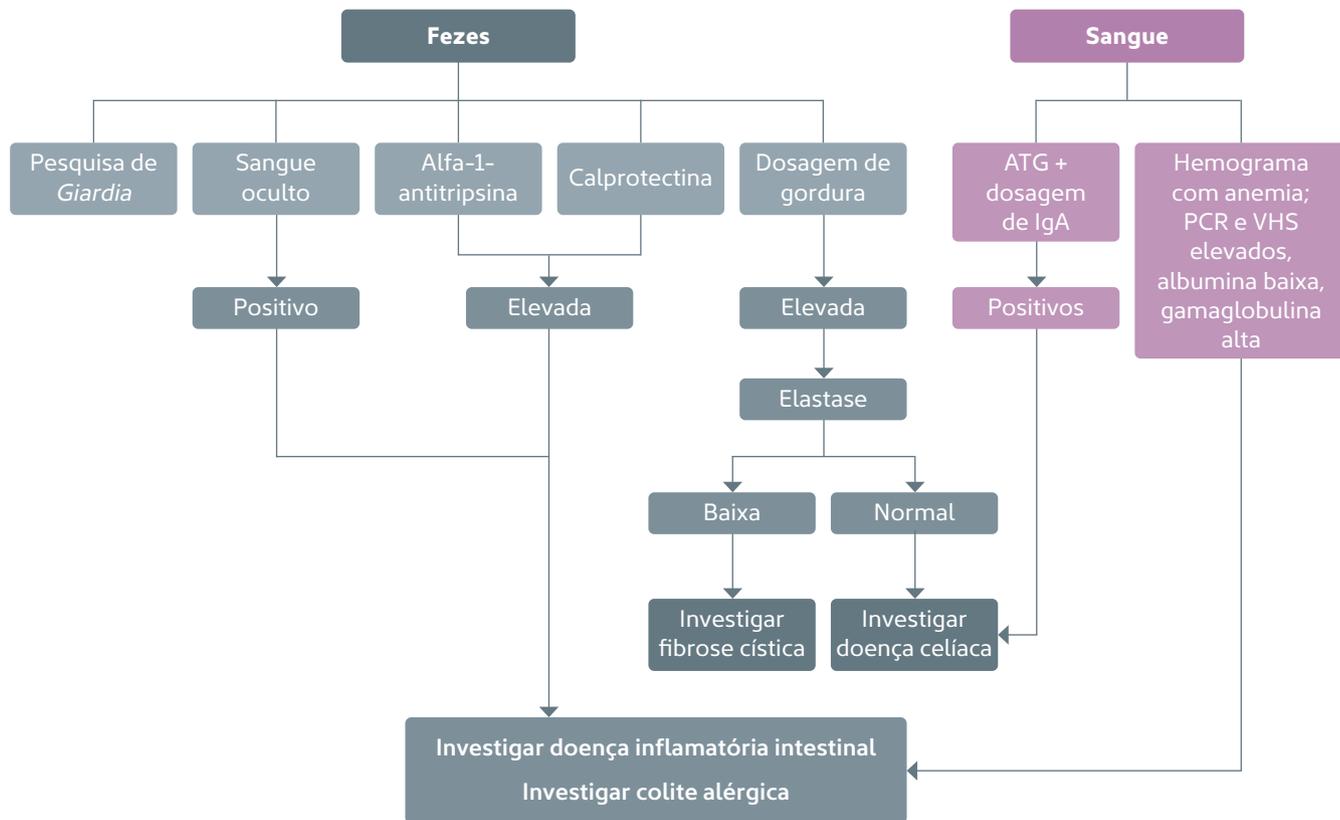
1. **Dosagem de gordura nas fezes:** na triagem de má absorção, está elevada tanto na má absorção de origem duodenal (doença celíaca, alergia à proteína do leite de vaca) quanto na de origem pancreática (fibrose cística).
2. **Pesquisa de sangue oculto:** positiva nos quadros de colite (doença de Crohn, retocolite ulcerativa, colite alérgica).
3. **pH e pesquisa de substâncias redutoras:** na presença de má absorção de açúcar (má absorção de lactose), o pH das fezes fica ácido e há presença de substâncias redutoras.
4. **Pesquisa de *Giardia lamblia*:** a giardíase maciça pode ser encontrada em pacientes com deficiência de IgA e estar associada à síndrome de má absorção.
5. **Elastase:** quando baixa, sugere insuficiência pancreática exócrina (fibrose cística).
6. **Alfa-1-antitripsina:** traduz perda proteica intestinal e fica elevada, nas fezes, em processos inflamatórios da mucosa.
7. **Calprotectina:** presente nos neutrófilos, fica aumentada, nas fezes, em processos inflamatórios da mucosa.

#### Sangue

1. **Hemograma:** avalia a presença de anemia.
2. **VHS e PCR:** elevam-se nos processos inflamatórios da mucosa, apesar de inespecíficos.
3. **Eletroforese de proteínas (EFP):** nas doenças inflamatórias intestinais, pode haver queda da albumina e elevação da fração gama.
4. **Prova de absorção de D-xilose:** por ser uma pentose, depende unicamente da integridade da mucosa intestinal para que seja absorvida. Tem, como limitações, a dificuldade de realização em crianças, por necessitar de várias coletas de sangue, e as baixas especificidade e sensibilidade.
5. **Prova de absorção de lactose:** mais importante na investigação da diarreia em adolescentes e adultos.
6. **Anticorpo antitransglutaminase (ATG):** triagem de doença celíaca, sempre deve ser solicitado juntamente com a dosagem de IgA sérica, visto que os pacientes que são deficientes de IgA podem ter o anticorpo falsamente negativo. Ambos os exames têm altas sensibilidade e especificidade.

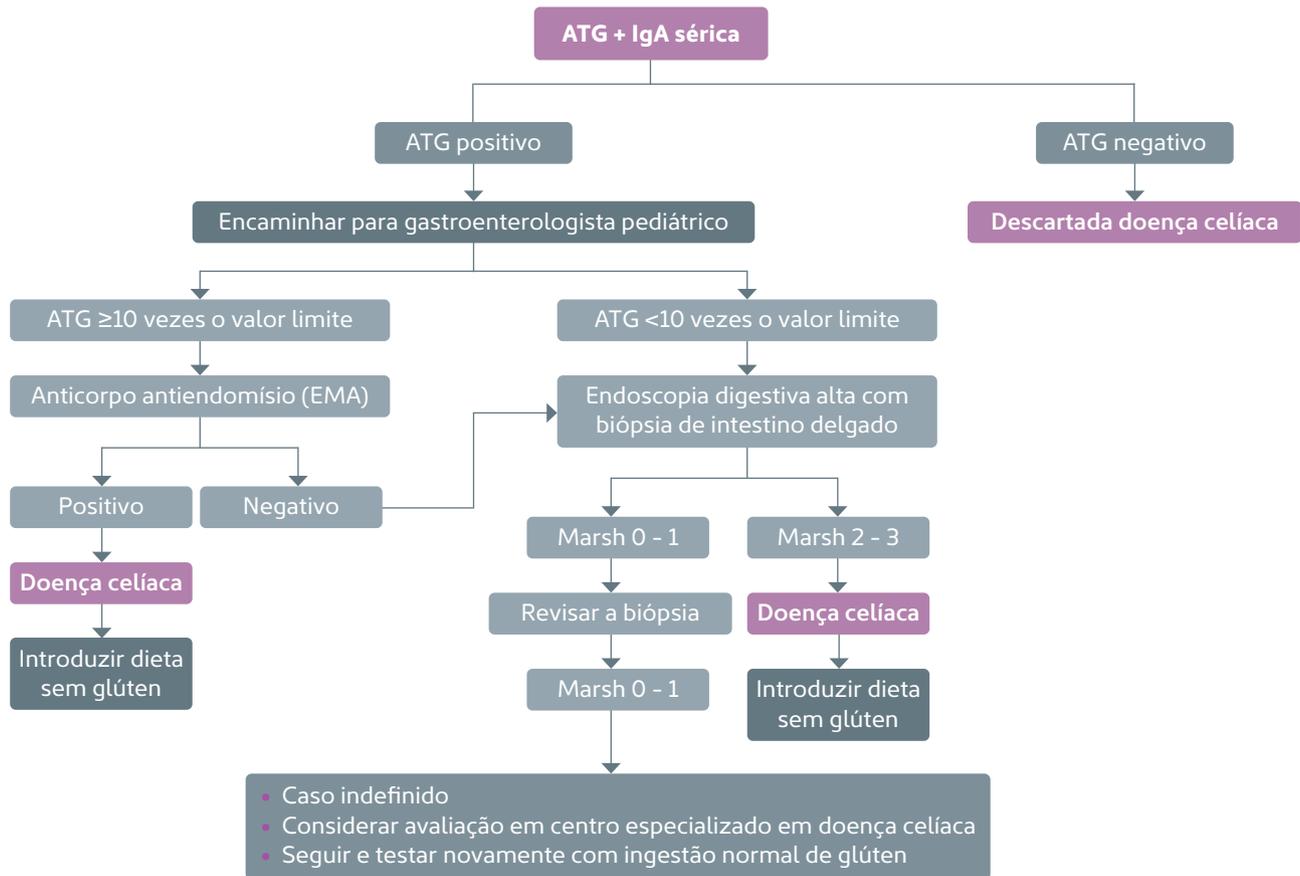
## FLUXOGRAMA PARA AVALIAÇÃO DOS QUADROS DE DIARREIA CRÔNICA

Para a investigação de doença celíaca, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (Espghan) publicou o último *guideline* em 2020.





## FLUXOGRAMA RESUMIDO PARA INVESTIGAÇÃO DE PACIENTES SINTOMÁTICOS COM SUSPEITA DE DOENÇA CELÍACA (ESPGHAN)



### Referências

- J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-156. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020.
- J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):795-80. Espghan revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents.
- BMJ* 2010;341:c3369. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis.
- J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33, 11-13 (2001). Faecal calprotectin: a significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation.
- J Pediatr.* 2013 Apr;162(4):808-812. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis.



## Dor em membros

**Daniela Gerent Petry Piotto e Melissa Mariti Fraga**

A dor em membros é uma das queixas mais comuns em Pediatria. Recorrente e crônica, quando tem mais de três meses de evolução, ocorre geralmente entre os 6 e os 10 anos de idade, com uma prevalência de 15% a 20%. Contudo, apenas em 3% a 4% desses casos podemos encontrar uma causa orgânica que justifique a queixa.

A etiologia é desconhecida, porém alguns fatores podem estar relacionados, como os emocionais, os distúrbios do sono, o excesso de atividades extracurriculares e a percepção da dor. É comum haver antecedente familiar de dores recorrentes nesses pacientes.

O diagnóstico pode ser realizado pelo pediatra por meio de uma anamnese bem detalhada para a caracterização da dor e de um exame físico minucioso e completo, incluindo o articular, o de grupos musculares e o neurológico. É preciso avaliar sempre a marcha, a movimentação e a postura do paciente.

Exames laboratoriais e radiológicos são solicitados principalmente para excluir outras doenças que exigem diagnóstico e tratamento precoces. Devem-se afastar todas as condições que provocam essa manifestação, principalmente as causas traumáticas, ortopédicas, infecciosas, hematológicas e tumorais.



## Características

- É difusa e tem duração variável, de poucos minutos a algumas horas.
- Ocorre frequentemente no fim do dia (após muitas brincadeiras, após exercícios físicos ou após a escola).
- Localiza-se principalmente nos membros inferiores, em região extra-articular, na parte anterior das pernas, na parte posterior dos joelhos e nas panturrilhas.
- Não interfere nas atividades físicas rotineiras das crianças, ou seja, não as impede de brincar ou correr.
- Melhora com repouso e massagem local.
- Pode existir concomitantemente com dor abdominal e/ou cefaleia.

Na dor em membros, todos os exames são normais. Então, como investigar? A solicitação de exames laboratoriais e radiológicos deve ser feita de acordo com as queixas dos pacientes com a finalidade de excluir outras doenças.

## Diagnósticos diferenciais

- Trauma
- Doenças ortopédicas
  - Condromalacia da patela, plica sinovial e osteocondrites como Legg-Calvé-Perthes, Osgood-Schlatter, Sever e Freiberg-Köhler.
- Doenças reumáticas autoimunes
  - Febre reumática, artrite idiopática juvenil (AIJ), lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), dermatomiosite juvenil, esclerodermia sistêmica juvenil, doença mista do tecido conjuntivo e vasculites.
- Doenças infecciosas
  - Bacterianas, como artrite séptica, osteomielite, piomiosite e discite.
  - Virais, exemplo de artrites reativas, sinovite transitória do quadril e miosite viral aguda.
  - Toxoplasmose, doença de Lyme, leptospirose, sífilis, tuberculose, hanseníase e doenças causadas por fungos.



- Neoplasias
  - Leucemia, linfoma, neuroblastoma e tumores ósseos e sinoviais.
- Doenças hematológicas
  - Doença falciforme, talassemia e hemofilia.
- Distúrbios endocrinológicos
  - Hipo e hipertireoidismo, hipo e hiperparatireoidismo, hipercortisolismo e osteoporose.
- Distúrbios nutricionais
  - Hipervitaminose A, escorbuto e raquitismo.
- Síndrome complexa de dor regional
- Outras causas
  - Eritema nodoso, sarcoidose, osteoporose juvenil idiopática e imunodeficiências.

### **Sintomas e sinais de alerta que exigem que a dor em membros seja investigada**

- Alteração do estado geral
- Febre
- Perda de peso e falta de ânimo
- Despertar noturno pela dor
- Rigidez matinal
- Claudicação ao caminhar ou correr
- Alterações locais, como edema, rubor e calor
- Dores localizadas e fixas
- Dor à movimentação passiva
- Piora da dor com massagem local
- Diminuição ou alteração de força muscular
- Mudança no padrão da dor



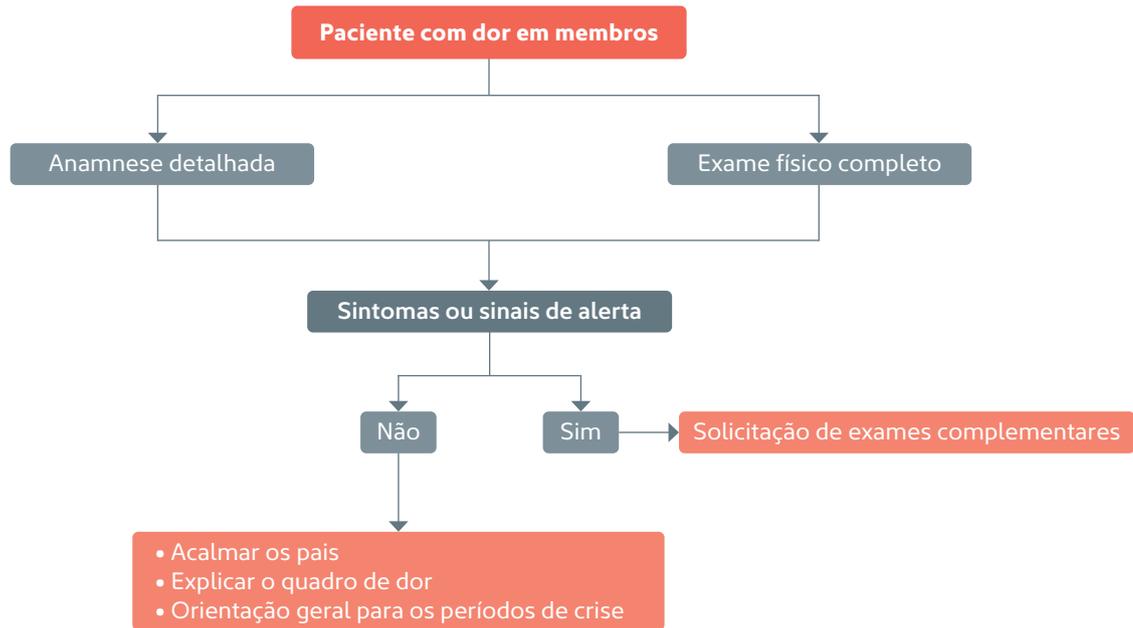
## Exames solicitados na rotina

- **Hemograma completo:** com anemia ou queda da hemoglobina em exames seriados, deve-se excluir doenças linfoproliferativas e hematológicas. A leucocitose sugere processo infeccioso, leucemia ou AIJ sistêmica. Já a leucopenia pode ser encontrada no LESJ e na leucemia, enquanto a plaquetopenia ocorre no LESJ, na leucemia e nas infecções, e a plaquetose, na AIJ, principalmente no subtipo sistêmico.
- **Provas de fase aguda:** velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). Em geral, apresentam-se elevadas nos processos inflamatórios e infecciosos, nas neoplasias, na AIJ e na febre reumática. Valores normais são encontrados na maioria das doenças ortopédicas, nas síndromes de amplificação dolorosa e nas dores de origem psicogênica. Crianças ou adolescentes com queixas vagas de dores em membros, sem acometimento sistêmico, com VHS normal, provavelmente têm distúrbios de origem funcional, e não doenças orgânicas. Entretanto, em paciente com despertar noturno pela dor e com queda da hemoglobina em hemogramas seriados ou aumento da desidrogenase láctica (DHL), é necessário descartar o diagnóstico de leucemia.
- **DHL e ácido úrico:** indicados para a exclusão de leucemias e tumores ósseos.
- **Hormônio tireostimulante (TSH) e tiroxina (T4) livre:** empregados para a exclusão de hipotireoidismo, uma causa importante de dor difusa.
- **Creatinoquinase (CK):** triagem de inflamação muscular. Dentre as enzimas musculares, é a mais sensível.
- **Métodos de imagem:** usar a radiografia para afastar trauma, tumores ósseos, osteocondrite e leucemia. Se a dor for localizada e fixa, recomenda-se inicialmente a realização de exame de raios X do segmento acometido e do contralateral para comparação, antes da realização de exames mais invasivos, como tomografia e ressonância magnética.





## ALGORITMO PARA INVESTIGAÇÃO DE DOR EM MEMBROS



### Referências

- Mikkelsen M, Salminen JJ, Kautiainen H. Non-specific musculoskeletal pain in preadolescents. Prevalence and 1-year persistence. *Pain* 1997; 73:29-35.
- Fraga MM, Len CA. Abordagem multiprofissional da criança com dor musculoesquelética. *Rev Paul Pediatr* 2012;30:4-5.
- Lowe RM, Hashkes PJ. Growing pains: a noninflammatory pain syndrome of early childhood. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4:542-9.
- Viswanathan V, Khubchandani RP. Joint hypermobility and growing pains in school children. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:962-6.
- Asadi-Pooya AA, Bordbar MR. Are laboratory tests necessary in making the diagnosis of limb. *Pediatr Int* 2007; 49:833-5.





## Quadro 1

### Artrite aguda na infância e na adolescência: causas, características e achados do exame físico

#### Causas

#### Características gerais das doenças e achados do exame físico

##### Trauma



Com edema e dor de início súbito, geralmente acomete uma articulação e se deve a uma hemorragia intra-articular decorrente ou não de presença de fraturas. O pediatra deve ficar atento aos casos de maus-tratos em crianças.

##### Artrite séptica



Paciente toxemiado, com febre alta, prostração, artrite dolorosa, com rubor e limitação à mobilização ou recusa em movimentar a articulação (pseudoparalisia). As bactérias são os agentes mais envolvidos. A artrite séptica por *Salmonella* ocorre com maior frequência na anemia falciforme, em geral atingindo apenas uma articulação – sobretudo quadril e joelho. A osteomielite pode acompanhar a condição, quando a presença de dor óssea alerta para essa possibilidade. O atraso no diagnóstico tem potencial de destruir a cartilagem em poucos dias. A artrite tuberculosa se apresenta como uma monoartrite de evolução mais lenta, pouco dolorosa, que acomete mais frequentemente a coluna vertebral (mal de Pott), o quadril e o joelho. Febre baixa, perda de peso e dados epidemiológicos ajudam o médico no diagnóstico. Tem risco de se tornar crônica. A artrite gonocócica é mais comum nos adolescentes, geralmente poliarticular, com presença de tenossinovite. Já a artrite por vírus – como os da caxumba, da rubéola, da varicela, da hepatite B e adenovírus – pode acometer pequenas e grandes articulações. Por fim, a artrite fúngica costuma se apresentar como um quadro de monoartrite, acometendo usualmente indivíduos imunossuprimidos e/ou neonatos. Também pode se tornar crônica.





→ Causas

Características gerais das doenças e achados do exame físico

**Artrite reativa**

→ Artrite relacionada a um foco infeccioso extra-articular, como as vias aéreas superiores, o trato gastrointestinal ou geniturinário. A febre reumática, causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield, acomete grandes articulações e tem duração de três a cinco dias em cada uma, sendo migratória e muito dolorosa, mas com pouco edema. Um comprometimento articular atípico pode ocorrer com artrite aditiva, monoartrite, envolvimento de quadril e artrite crônica. Se não diagnosticada e tratada adequadamente, a febre reumática pode afetar o coração. Outros patógenos que podem causar artrite reativa incluem *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella species*, *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma pneumoniae*, bem como os vírus da rubéola, varicela, caxumba, dengue, febre *chikungunya* e hepatite B, além do parvovírus B19 (eritrovírus). As manifestações clínicas estão relacionadas com a doença de base. Existe a possibilidade de a artrite reativa ser também monoarticular. Na febre *chikungunya*, a artralgia pode durar meses ou anos e, em alguns pacientes, tornar-se crônica e incapacitante.

**Associada às doenças hematológicas**

→ Pacientes com doença falciforme podem ter dactilite (síndrome mãos-pés) e oligo/poliartrite dolorosa, mais frequente em joelhos e cotovelos, além de anemia e icterícia. Na talassemia, os pacientes igualmente exibem um quadro clínico de oligoartrite. Ambas as doenças podem se apresentar com monoartrite. As hemofilias se manifestam com equimoses, hematomas, hemorragias, sangramentos musculares e intra-articulares (hemartroses), podendo começar logo no primeiro ano de vida da criança. Os sangramentos ocorrem de forma espontânea ou após mínimos traumas, extrações dentárias ou cirurgias.



## Causas

## Características gerais das doenças e achados do exame físico

**Associada às doenças linfoproliferativas e aos tumores ósseos**



As leucemias podem ocasionar dores ósseas noturnas, geralmente nas metáfises dos ossos longos, além de artralgia ou artrite, com comprometimento de poucas articulações. Pode ser migratória e aguda ou aditiva e crônica, simulando o padrão da artrite idiopática juvenil. O uso de corticosteroides traz o risco de atrasar o diagnóstico e complicar o prognóstico. Nos linfomas, encontramos a queixa de dor óssea. O osteossarcoma e o tumor de Ewing são os mais frequentes na infância, ocasionando dor e edema ao redor do osso envolvido. Pacientes com doenças malignas podem apresentar anemia, hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia, tendo possibilidade de apresentar quadro de monoartrite.

**Associadas às doenças reumáticas autoimunes**



O lúpus eritematoso sistêmico juvenil, a dermatomiosite juvenil e a esclerose sistêmica juvenil podem ser acompanhados de artrite, mas cada uma dessas doenças conta com critérios próprios de classificação/ diagnóstico.

**Associadas às vasculites**



A púrpura de Henoch-Schönlein se apresenta com lesões cutâneas (petéquias, púrpuras) principalmente em membros inferiores, alterações renais e/ou gastrointestinais e artrite em grandes articulações. Pode ser precedida por um quadro de infecção de vias aéreas superiores. Na doença de Kawasaki, há febre alta por, no mínimo, cinco dias, linfonodomegalia, exantema polimorfo, fissuras labiais, eritema labial, língua em framboesa, eritema/edema/descamação em mãos e pés, conjuntivite e artrite.

**Sinovite transitória do quadril**



Acomete geralmente crianças de 3 a 10 anos de idade, com início súbito de dor e claudicação e de restrição de movimento em quadril, além de febre baixa. Geralmente é unilateral e autolimitada. Deve-se excluir o diagnóstico de artrite séptica.





## Causas

### Associadas às síndromes autoinflamatórias



## Características gerais das doenças e achados do exame físico

A febre familiar do mediterrâneo caracteriza-se por episódios febris recorrentes, serosites (dor abdominal ou torácica) e artrite de grandes articulações. Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral, pode se apresentar com febre, dor abdominal, mialgia, alterações oculares (conjuntivite, uveíte), artrite, pleurite, cefaleia e meningite. As síndromes periódicas associadas à criopirina têm, como manifestações clínicas comuns, febre, *rash* urticariforme não pruriginoso e artrite/artralgia, mas cada uma delas apresenta sintomatologia variável. Os sintomas da síndrome de hiperimunoglobulinemia D incluem episódios febris, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, dor abdominal, cefaleia, artrite e lesões cutâneas. A síndrome de Blau e a sarcoidose de início precoce se apresentam com um quadro clínico de artrite, tenossinovite, uveíte e exantema ictiosiforme característico. Pacientes com a síndrome Papa, sigla, em inglês, de artrite piogênica asséptica, pioderma gangrenoso e acne, exibem úlceras cutâneas, acne e artrite deformante.

### Sinovite vilonodular pigmentada



É uma monoartrite rara causada por uma hipertrofia sinovial benigna geralmente de grandes articulações, acomete mais o sexo feminino e o paciente não apresenta outras manifestações clínicas. Se não tratada precocemente pode causar deformidade articular.

Em uma criança claudicando, condições ortopédicas como epifisiólise da cabeça femoral, doença de Legg-Calvé-Perthes e doença de Osgood-Schlatter devem ser consideradas. Uma história e um exame físico detalhados revelam que se trata de um problema mecânico e que o paciente só apresenta geralmente artralgia.

A artrite pode ser uma manifestação de vários processos patológicos, razão pela qual o pediatra deve considerar um amplo diagnóstico diferencial, procurando sempre excluir precocemente aquelas doenças que tragam sérias consequências para o paciente.



## Roteiro diagnóstico

A artrite traumática é cada vez mais frequente devido ao *overtraining*, em especial em meninos na fase escolar e adolescentes. Contudo, um exame radiológico revelando múltiplas fraturas em diferentes fases de consolidação deve considerar a suspeita de maus-tratos.

Na monoartrite aguda, é fundamental a realização da punção para análise do líquido sinovial, que possibilita a pesquisa da celularidade e a identificação de microrganismos, o que muitas vezes define o diagnóstico. Na artrite séptica, os achados laboratoriais mais frequentes envolvem leucocitose sérica superior a 12.000 céls/mm<sup>3</sup> (40-60% de polimorfonucleares), velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) geralmente elevadas e hemocultura positiva em 30% a 50% dos casos. No aspirado articular, além de fazer a análise direta do material, deve-se avaliar a presença de leucócitos, que apresentam contagem maior que 50.000 céls/mm<sup>3</sup> (75% de polimorfonucleares); proceder à coloração pelo método de Gram, que se encontra positivo em 30 a 50% dos casos; dosar proteína e glicose, que ficam inferiores aos níveis séricos; dosar lactato, que se eleva; e, por último, realizar a cultura em meios apropriados (aeróbios e anaeróbios), que pode ser positiva em 50% a 80% dos casos.

A radiografia simples, na fase inicial, pode ser normal, enquanto, em uma fase mais tardia, mostra perda da cartilagem e diminuição do espaço articular, bem como erosão e anquilose.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem auxiliar o médico no diagnóstico de osteomielite associada em região metafisária. A ultrassonografia e a cintilografia, embora pouco específicas, são bastante sensíveis para a detecção de um processo inflamatório, especialmente no quadril. Na sinovite transitória do quadril, que configura diagnóstico diferencial da artrite séptica, os exames laboratoriais e de imagem geralmente encontram-se normais.

Na artrite tuberculosa, a radiografia de tórax e o *purified protein derivative*, ou PPD, devem ser solicitados. O líquido sinovial apresenta celularidade menor que 50.000 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de linfócitos e monócitos.

Na suspeita de artrite gonocócica, o abuso sexual deve ser investigado. Convém solicitar culturas do trato geniturinário, da orofaringe, da região retal e do líquido sinovial. A pesquisa da *Neisseria*



*gonorrhoeae* pode ser feita por detecção do DNA por reação em cadeia da polimerase (PCR) em urina de primeiro jato.

Nas artrites virais, as sorologias específicas para a infecção da qual se suspeita devem ser pedidas. O adenovírus também pode ser pesquisado nas fezes. A análise do líquido sinovial revela processo inflamatório e, em alguns casos, os vírus podem ser isolados das articulações – rubéola, varicela, parvovírus B19, herpes-simples e citomegalovírus –, porém, em outros, apenas os imunocomplexos que contêm os agentes são observados (hepatite B e adenovírus).

Na artrite reativa, o agente etiológico não é encontrado na articulação. O diagnóstico baseia-se na pesquisa de exames específicos para a infecção de vias aéreas superiores, do trato gastrointestinal ou do geniturinário. Sorologias para rubéola, varicela, caxumba, parvovírus B19, dengue, *chikungunya* e hepatite B devem ser solicitadas. A detecção do DNA por PCR do parvovírus serve para o diagnóstico de infecção aguda pelo eritrovírus, sobretudo quando a sorologia se mostra inconclusiva. Na febre *chikungunya*, a confirmação dos casos suspeitos é feita por meio de sorologia ou detecção do RNA do vírus por PCR. Também deve ser solicitada a cultura de bactérias nas fezes, bem como a detecção por PCR para *Clamydia trachomatis* em urina de primeiro jato ou raspado de colo uterino nos casos suspeitos.

O diagnóstico da febre reumática (FR), artrite reativa mais frequente da infância, é fundamentalmente clínico e segue critérios de Jones, modificados em 1992 pela American Heart Association (AHA). Em 2015, a AHA revisou esses critérios, com novos parâmetros e recomendações (*quadro 2*). A VHS e a PCR, apesar de não serem específicas, fazem parte dos critérios menores da FR e estão presentes em todos os pacientes na fase aguda. Aumentam na fase inicial, podendo voltar a níveis normais entre a segunda e terceira semanas, especialmente se forem utilizados anti-inflamatórios não hormonais (AINH). Diante de aumento de VHS, deve-se suspeitar de comprometimento cardíaco. A alfa-1-glicoproteína ácida e a alfa-2-globulina se mantêm elevadas por tempo mais prolongado, não sofrem influência dos AINH e servem para monitorar atividade da doença. A cultura de orofaringe e a dosagem seriada de antiestreptolisina O podem evidenciar uma infecção estreptocócica recente. O ecocardiograma com Doppler colorido e o eletrocardiograma contribuem para o diagnóstico e o monitoramento da cardite reumática.



## Quadro 2

### Critérios de Jones revisados (2015) para o diagnóstico de febre reumática

#### Primeiro surto de FR

- Dois critérios maiores ou
- Um maior + dois menores

#### Populações de baixo risco

##### Critérios maiores

- Cardite (clínica ou subclínica)
- Artrite (apenas poliartrite)
- Coreia
- Eritema marginado
- Nódulo subcutâneo

##### Critérios menores

- Poliartralgia
- Febre ( $\geq 38,5$  °C)
- Elevação de VHS ( $\geq 60$  mm na primeira hora) e/ou PCR  $\geq 3$  mg/dL (ou acima do valor de referência indicado)
- Intervalo PR prolongado, corrigido para a idade (só quando não houver cardite)

#### Recidiva de FR (FR recorrente)

- Dois critérios maiores ou
- Um maior + dois menores ou
- Três menores

#### Populações de risco moderado/alto

##### Critérios maiores

- Cardite (clínica ou subclínica)
- Artrite (poliartrite, poliartralgia e/ou monoartrite)
- Coreia
- Eritema marginado
- Nódulo subcutâneo

##### Critérios menores

- Monoartralgia
- Febre ( $\geq 38$  °C)
- Elevação de VHS ( $\geq 30$  mm na primeira hora) e/ou PCR  $\geq 3$  mg/dL (ou acima do valor de referência indicado)
- Intervalo PR prolongado, corrigido para a idade (só quando não houver cardite)

Comprovada evidência de infecção prévia pelo *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A (com cultura positiva de orofaringe, positividade em testes rápidos de detecção de antígenos estreptocócicos, títulos elevados de anticorpos antiestreptocócicos)



Em relação às doenças linfoproliferativas, alguns achados laboratoriais devem chamar a atenção do pediatra para suspeita de leucemia, como a anemia acentuada (Hb 9 g/dL), a queda progressiva da hemoglobina, a linfocitose, a atipia linfocitária, a leucopenia e a plaquetopenia em hemogramas seriados. Aumento da desidrogenase lática e do ácido úrico também podem ser observados nesses casos. O mielograma confirma o diagnóstico. Na radiografia das articulações, especialmente dos joelhos e tornozelos, pode-se observar a tarja leucêmica (faixa radiotranslúcida em metáfise), que, embora não seja patognomônica da doença, é altamente sugestiva de leucemia. Outros achados radiológicos, como periostite, osteoporose e osteólise, podem estar presentes.

As doenças hematológicas (talassemias, anemia falciforme e hemofilias) precisam ser investigadas na presença de icterícia, anemia hemolítica crônica ou hemartrose recorrente. Hemograma, eletroforese de hemoglobina e atividade do fator VIII ou IX devem ser solicitados.

Na púrpura de Henoch-Schönlein, hemograma, VHS, PCR, ureia, creatinina e urina 1 devem ser solicitados. Na suspeita de doença de Kawasaki, além do hemograma e de provas de fase aguda, é imprescindível realizar o ecocardiograma com Doppler colorido com ênfase em coronárias.

Nas doenças reumáticas autoimunes, é fundamental pesquisar autoanticorpos específicos conforme os critérios diagnósticos para cada afecção.

Nas síndromes autoinflamatórias, a suspeita diagnóstica dessas doenças é clínica, com periodicidade dos sintomas e aumento de provas de fase aguda durante as crises. Na maioria dos casos, a confirmação depende de teste genético.

#### Referências

John J, Chandran L. Arthritis in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review* 2011;32:470-80.

Petty RE, Southwood TR, Manners P *et al.* International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390- 2.

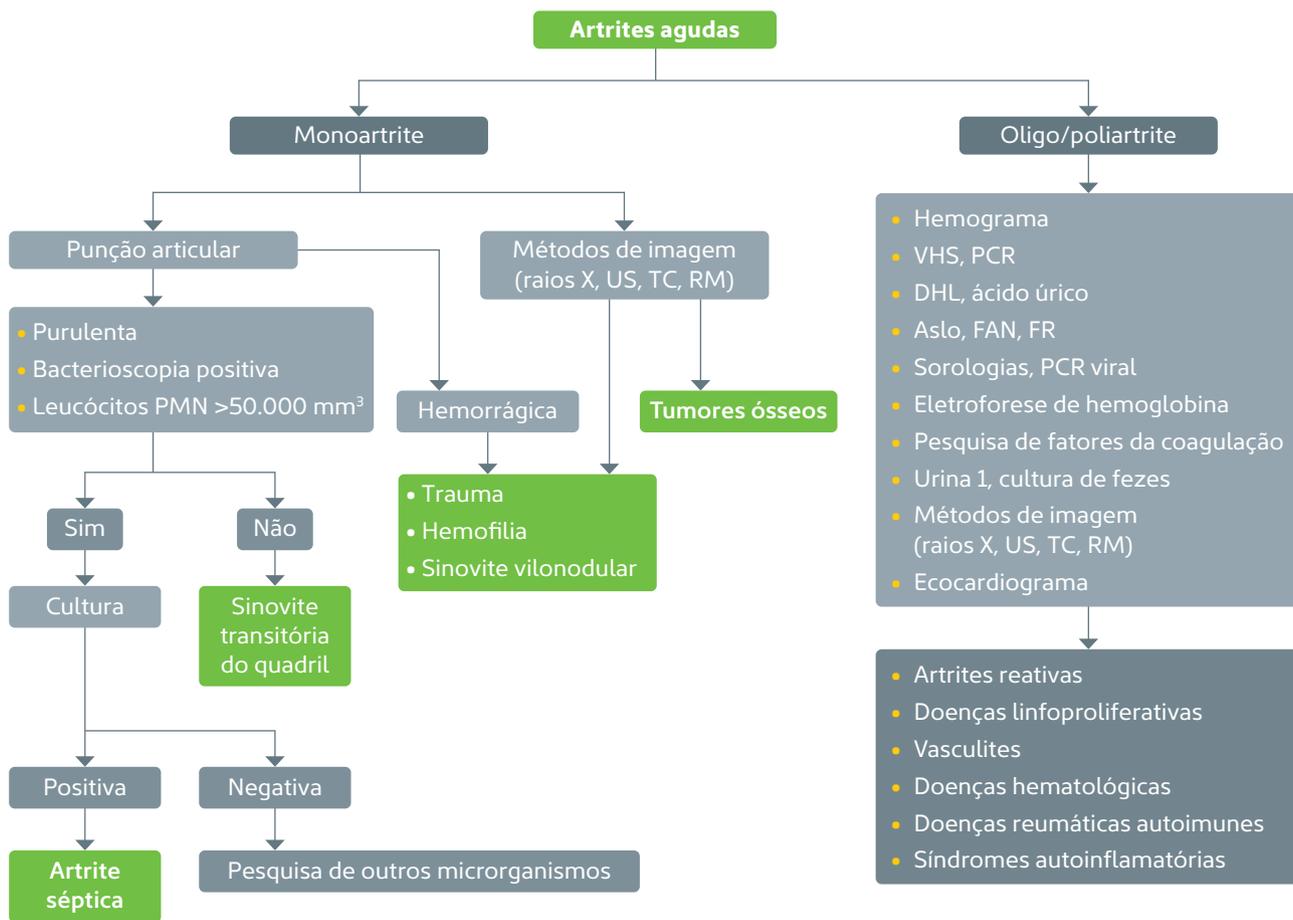
Terreri MTRA, Sacchetti S. Reumatologia para o Pediatra. São Paulo: SP, 2008, v.1.

Lindsley C, Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology, 2010:6.

Rosa JRP, Kojima CM, Fernandes LFL, Hehn BJ, Santili C. Fluxogramab diferencial entre a artrite séptica e sinovite transitória do quadril em crianças. *Acta Ortop Bras.* 2011;19(4)202-5.

Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J *et al.* Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:1806-18.

## ALGORITMO PARA INVESTIGAÇÃO DAS ARTRITES AGUDAS



### Legenda

VHS: velocidade de hemossedimentação  
 PCR: proteína C reativa  
 DHL: desidrogenase láctica  
 Aslo: antiestreptolisina O  
 PCR viral: reação em cadeia da polimerase

FAN: fator antinuclear  
 FR: fator reumatoide  
 US: ultrassonografia  
 TC: tomografia computadorizada  
 RM: ressonância magnética.

A decorative graphic consisting of a thin purple line that starts with a small dot on the left, moves horizontally, then diagonally up and right, then horizontally right, and finally diagonally down and right, ending in a horizontal line that spans across the top of the page.

## Artrites crônicas

**Daniela Gerent Petry Piotto e Tania Caroline Monteiro de Castro**

Algumas doenças que podem cursar com inflamação crônica das articulações já foram descritas no capítulo das artrites agudas. Neste, vamos abordar somente a artrite idiopática juvenil (AIJ). Anteriormente chamada de artrite reumatoide juvenil, a AIJ é a forma mais comum de artrite crônica em crianças e a maior causa de incapacidade funcional, razão pela qual o diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para o prognóstico dessas crianças. A fisiopatologia ainda não está totalmente compreendida, mas envolve um processo autoimune, além de fatores genéticos e ambientais.

A AIJ engloba todas as formas de artrite crônica que acometem indivíduos abaixo de 16 anos de idade e cuja etiologia é desconhecida. O diagnóstico é sempre de exclusão. No quadro abaixo, temos a classificação mais recente da AIJ, segundo os critérios da International League of Associations for Rheumatology, que divide a doença em sete subtipos.



## Classificação da artrite idiopática juvenil segundo a International League of Associations for Rheumatology

**Artrite sistêmica:** artrite em uma ou mais articulações, acompanhada de febre com duração mínima de duas semanas, ou precedida por essa manifestação, e de, pelo menos, um dos seguintes sintomas: exantema evanescente, linfonodomegalia generalizada, hepato/esplenomegalia e serosite.

▶ Exclusões: a, b, c, d.

**Oligoartrite:** artrite em quatro ou menos articulações nos primeiros seis meses de doença. Pode ser persistente, quando compromete até quatro articulações durante todo o curso de doença, ou estendida, quando compromete cinco ou mais articulações após os primeiros seis meses de doença.

▶ Exclusões: a, b, c, d, e.

**Poliartrite com fator reumatoide negativo:** artrite em cinco ou mais articulações durante os primeiros seis meses de doença e teste para fator reumatoide negativo.

▶ Exclusões: a, b, c, d, e.

**Poliartrite com fator reumatoide positivo:** artrite em cinco ou mais articulações durante os primeiros seis meses de doença e dois ou mais testes para fator reumatoide positivos, feitos com, no mínimo, três meses de intervalo.

▶ Exclusões: a, b, c, e.

**Artrite psoriásica:** artrite e psoríase ou artrite e, no mínimo, dois dos seguintes critérios: dactilite, sulcos ou depressões ungueais (*nail pitting*), onicólise ou história de psoríase em parente de primeiro grau.

▶ Exclusões: b, c, d, e.

**Artrite relacionada à entesite:** artrite e entesite ou artrite ou entesite acompanhadas de, pelo menos, dois dos seguintes critérios: presença ou história de dor na articulação sacroilíaca, com ou sem dor lombossacra, presença do antígeno HLA-B27, início da artrite em menino após os 6 anos de idade, uveíte anterior aguda sintomática, história de espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter, uveíte anterior aguda em parente de primeiro grau.

▶ Exclusões: a, d, e.

**Artrites indiferenciadas:** artrite que não preenche critérios para nenhuma das categorias anteriores ou para duas ou mais categorias.

Adaptado de: Petty *et al.* 2004.

### Exclusões:

- a - Psoríase ou história de psoríase em paciente ou parente de primeiro grau
- b - Artrite em menino positivo para HLA-B27 com início após os 6 anos de idade
- c - Espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter, uveíte anterior aguda ou história de qualquer uma das manifestações descritas em parente de primeiro grau
- d - Presença de fator reumatoide IgM em, pelo menos, duas ocasiões com, no mínimo, três meses de intervalo
- e - Presença de artrite idiopática juvenil sistêmica no paciente



## Diagnóstico laboratorial

Não existem exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da AIJ. O diagnóstico é clínico, determinado pela presença de artrite crônica ativa após a exclusão de outras doenças. Os testes têm utilidade na classificação dos subtipos de AIJ e na avaliação da atividade inflamatória.

■ **Hemograma e provas de fase aguda:** enquanto o hemograma pode revelar anemia de doença crônica, leucocitose e plaquetose, de acordo com o envolvimento inflamatório, as alterações nas provas de fase aguda, como aumento de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), podem ser descritas em qualquer subtipo, embora se mostrem menos evidentes no subtipo sistêmico, seguido do poliarticular. Os pacientes com AIJ de início sistêmico frequentemente exibem alterações laboratoriais, tais como anemia, leucocitose com neutrofilia, plaquetose, elevação da VHS, da PCR e da ferritina, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia.

■ **Fator antinúcleo (FAN):** a positividade do teste apoia o diagnóstico de AIJ e indica maior risco de desenvolvimento de uveíte anterior crônica, complicação ocular frequente nos subtipos de AIJ oligoarticular, poliarticular com fator reumatoide negativo e artrite psoriásica.

■ **Fator reumatoide (FR):** a positividade do exame não atinge 10% dos casos de AIJ. É necessário que o resultado venha positivo em duas ocasiões repetidas, com intervalo de três meses. A AIJ poliarticular com FR positivo cursa com manifestações articulares mais graves, com mais erosões e deformidades.

■ **HLA-B27:** a pesquisa desse antígeno de superfície celular, produto dos genes do complexo maior de histocompatibilidade, é positiva em 85% dos pacientes portadores da artrite relacionada à entesite, constituindo-se, portanto, em um dos critérios de exclusão dos outros subtipos de AIJ.

■ **Anti-CCP:** o anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos, ou antifilagrina, é um importante marcador sorológico para o diagnóstico de artrite reumatoide em adultos, encontrado em até 75% dos casos e considerado um possível marcador prognóstico para a progressão desfavorável da doença. Em crianças, porém, a maioria dos estudos descreve positividade menor que 10% nos pacientes com AIJ, principalmente no subtipo poliarticular com FR positivo.



■ **Ecocardiograma com Doppler colorido:** mostra-se útil na avaliação do comprometimento cardíaco, em especial na AIJ sistêmica.

■ **Exame oftalmológico com lâmpada de fenda:** deve ser realizado periodicamente nos pacientes com AIJ oligoarticular, sobretudo naqueles com FAN positivo.

## Radiologia

Os exames de imagem são importantes no diagnóstico, no diagnóstico diferencial e no acompanhamento da AIJ. Identificam o tipo e a extensão do quadro articular e descartam outras alterações ósseas, como osteoma osteoide, leucemia e osteonecrose. O acompanhamento radiológico é necessário também para monitorar progressão da doença e a resposta à terapia.

As principais alterações radiológicas na AIJ incluem edema de partes moles, osteopenia, diminuição do espaço articular, erosão, anquilose, hipertrofia e encurtamento ósseos. O edema de partes moles apresenta-se como achado inicial, porém não específico de atividade inflamatória.

A diminuição do espaço articular, a erosão e a anquilose configuram alterações tardias.

A osteopenia é comum em crianças com AIJ e também ocorre em fase mais tardia da doença, mas só pode ser detectada radiologicamente quando ocorre perda em torno de 30% do conteúdo mineral ósseo. O encurtamento ósseo resulta da fusão precoce da placa de crescimento cartilaginosa. A assimetria de membros inferiores pode causar escoliose secundária. Já a micrognatia surge de forma secundária ao envolvimento dos côndilos mandibulares, ocorrendo geralmente na doença poliarticular.

Método não invasivo, rápido e de baixo custo, a ultrassonografia possibilita a detecção de parâmetros de elevada sensibilidade para a AIJ, como espessamento da membrana sinovial e derrame articular. Permite diagnosticar quadro de sinovite subclínica.

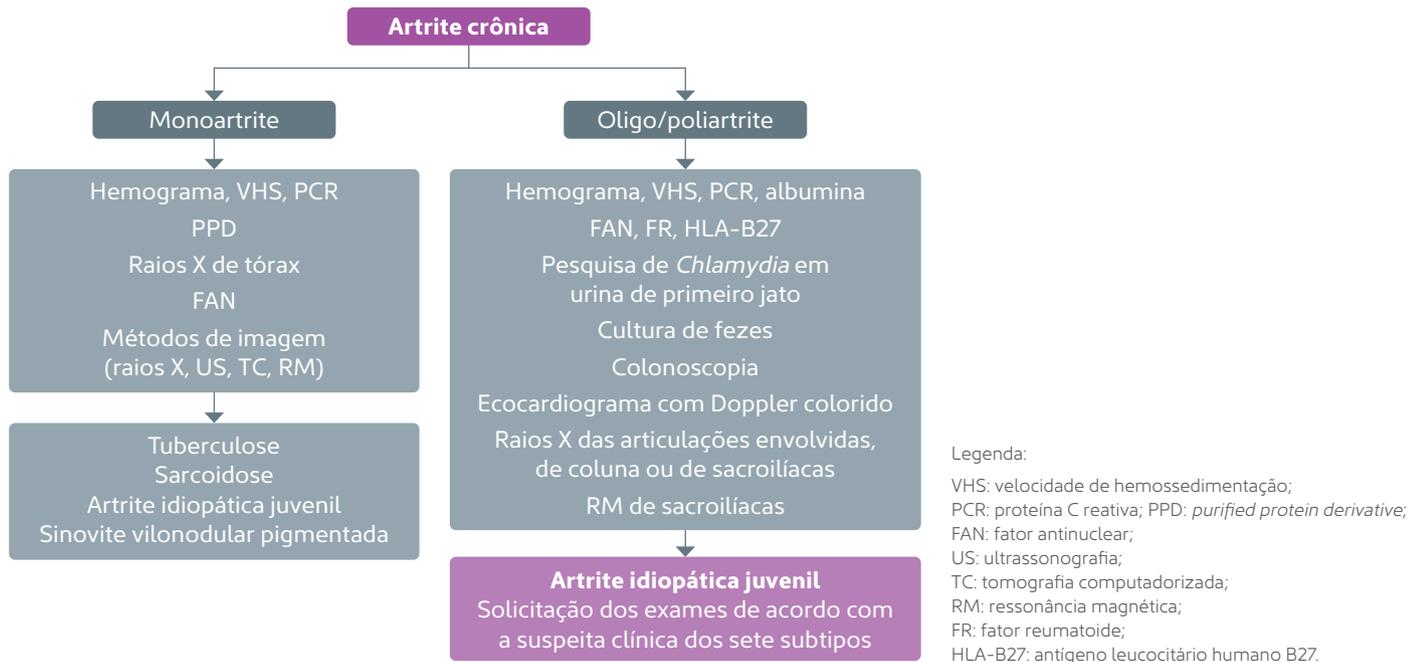
Por sua vez, a ressonância magnética consegue detectar alterações anatômicas precocemente, como o edema ósseo e o derrame articular, em comparação à baixa especificidade e limitações da radiografia simples. Tem, como indicações práticas, a suspeita de outro diagnóstico, como





infecções e tumores ósseos, a sinovite vilonodular, a monoartrite não responsiva à terapêutica convencional e a suspeita de comprometimento da articulação sacroilíaca e/ou do quadril com radiografia normal. O método ainda avalia, com precisão, as manifestações tardias da AIJ, incluindo erosões, perda de espaço articular, dano à cartilagem e envolvimento ligamentar. Pode ou não ser feita com o gadolínio.

## ALGORITMO DE ARTRITE CRÔNICA



### Referências

- John J, Chandran L. Arthritis in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review* 2011;32:470-80.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P *et al*. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390- 2.
- Terreri MTRA, Sacchetti S. Reumatologia para o Pediatra. São Paulo: SP, 2008, v.1.
- De Moraes AJP, Vecchi AP, Bica BERG, Len C, da Silva CAA, Paim-Marques LB, Hilário MOE, de Oliveira SKF, Hirschheimer SS, Robazzi TCMV, Simões R. Artrite Idiopática Juvenil: Diagnóstico. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2012.
- Wang Y, Pei F, Wang X, Sun Z, Hu C, Dou H. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:915276.
- Campos, LMA, Fraga MM, Sallum AME. Da queixa clínica à reumatologia pediátrica. São Paulo, SP, 2019, v.1.

A decorative graphic consisting of a thin purple line that starts with a small circle on the left, moves horizontally, then diagonally up and right, then horizontally right, and finally diagonally down and right to end in a small circle on the right. The title 'Puberdade precoce' is centered within a purple rounded rectangle that sits on the horizontal part of this line.

# Puberdade precoce

Vanessa Radonsky

## Introdução

A puberdade normal ocorre entre a infância e a fase adulta, sendo definida como o período de amadurecimento gonadal – ovários, nas meninas, e testículos, nos meninos –, que se caracteriza pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários e pela aquisição das funções reprodutivas.

A evolução dos caracteres sexuais puberais passa por diferentes estágios, descritos por Marshall e Tanner (*tabela 1*), iniciando-se pelo desenvolvimento das mamas, nas meninas, e pelo aumento do volume testicular, nos meninos.



Tabela 1

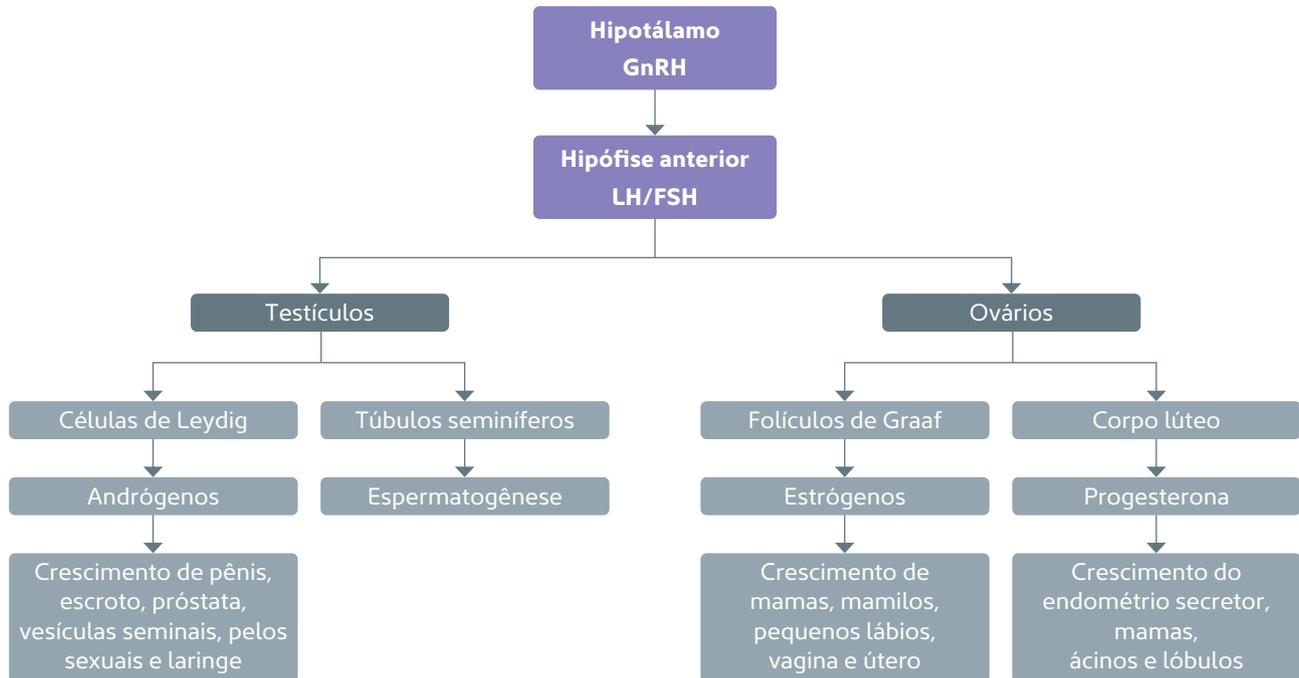
### Estadiamento puberal de Marshall e Tanner

Desenvolvimento mamário – sexo feminino	
<b>M1</b>	Mama infantil, com elevação somente da papila.
<b>M2</b>	Broto mamário. Forma-se uma saliência pela elevação da aréola e da papila. O diâmetro da aréola aumenta e há modificação na sua textura. Ocorre pequeno desenvolvimento glandular subareolar.
<b>M3</b>	Maior aumento da mama e da aréola, sem separação de seus contornos. O tecido mamário extrapola os limites da aréola.
<b>M4</b>	Maior crescimento da mama e da aréola, que forma uma segunda saliência acima do contorno mamário (duplo contorno).
<b>M5</b>	Mama de aspecto adulto, em que o contorno areolar novamente é incorporado ao contorno mamário.
Desenvolvimento genital – sexo masculino	
<b>G1</b>	Testículos, escroto e pênis de tamanho e proporções infantis.
<b>G2</b>	Aumento inicial do volume testicular (3-4 mL) e do pênis pequeno ou ausente. Mudança de textura da pele da bolsa escrotal, que se torna avermelhada.
<b>G3</b>	Crescimento do pênis em comprimento, assim como dos testículos e da bolsa escrotal.
<b>G4</b>	Aumento do pênis, principalmente em diâmetro e desenvolvimento da glândula. Maior crescimento de testículo e bolsa escrotal, cuja pele se torna mais enrugada e pigmentada.
<b>G5</b>	Desenvolvimento completo da genitália, que assume características adultas.
Pilosidade pubiana – sexos feminino e masculino	
<b>P1</b>	Ausência de pelos pubianos. Pode haver uma leve penugem, semelhante à observada na parede abdominal.
<b>P2</b>	Aparecimento de pelos longos, levemente pigmentados, lisos ou pouco encaracolados, ao longo dos grandes lábios e na base do pênis.
<b>P3</b>	Maior quantidade de pelos, agora mais grossos, escuros e encaracolados, espalhando-se esparsamente na região pubiana.
<b>P4</b>	Pelos do tipo adulto, cobrindo mais densamente a região pubiana, mas sem atingir a face interna da coxa.
<b>P5</b>	Pilosidade pubiana igual à do adulto, em quantidade e distribuição, invadindo a face interna da coxa.



A puberdade fisiológica resulta da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, ou seja, da secreção pulsátil do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GnRH), que atua na hipófise anterior, fomentando a síntese e a liberação das gonadotrofinas, do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio foliculoestimulante (FSH). Nos ovários, o LH estimula a produção androgênica, que, por meio da ação do FSH, é aromatizada em estrógeno. No testículo, o LH estimula as células de Leydig a produzir e secretar testosterona, sendo o FSH responsável pela espermatogênese.

## FLUXOGRAMA REPRESENTANDO O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO-GONADAL



Abreviações:

FSH: hormônio foliculoestimulante

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas

LH: hormônio luteinizante



## Puberdade precoce

A puberdade precoce consiste no aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos, nas meninas, e antes dos 9 anos, nos meninos. Pode ser classificada em puberdade precoce central (PPC), dependente de gonadotrofina, que é definida pelo desenvolvimento prematuro dos caracteres sexuais secundários por ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, e em puberdade precoce periférica (PPP), independente de gonadotrofina, que é definida pelo desenvolvimento sexual decorrente da produção de esteroide.

Existem também três variantes normais de puberdade precoce: a telarca precoce isolada, a pubarca precoce isolada e a menarca precoce isolada. Na primeira, ocorre o desenvolvimento das mamas, unilateral ou bilateral, antes dos 8 anos de idade, sem o aparecimento de outros sinais puberais. Geralmente benigna, apresenta uma regressão espontânea ou pode se manter até a puberdade. Já na pubarca precoce isolada, surgem pelos pubianos e/ou axilares antes da idade, sem outros sinais puberais ou virilização. Pode haver ainda odor axilar, acne, pequeno aumento da velocidade de crescimento e avanço na idade óssea. Diferentemente da adrenerca precoce, na pubarca precoce isolada, os andrógenos adrenais são normais. Por fim, a menarca precoce isolada caracteriza-se por sangramento vaginal isolado antes de 8 anos de idade, mas sem outros sinais puberais ou avanço de idade óssea.



## Puberdade precoce central

Os caracteres sexuais secundários são isossexuais na puberdade precoce central, ou seja, concordantes com o sexo do paciente, da mesma forma que ocorre, durante o desenvolvimento puberal normal, porém em idade cronológica inadequada. Configura o mecanismo desencadeante mais frequente do desenvolvimento puberal precoce. Considera-se puberdade precoce idiopática quando se afasta lesão congênita ou adquirida do SNC, bem como doença genética. Nas meninas, 90% dos casos apresentam etiologia idiopática, enquanto, nos meninos, pelo menos 50% dos casos têm causa determinada (*tabela 2*).

Tabela 2

### Principais causas de puberdade precoce central

Idiopática	
<b>Genética</b>	→ <ul style="list-style-type: none"><li>• Causas monogênicas: mutação ativadora nos genes <i>KISSR</i> e <i>KISS1</i>; mutação inativadora nos genes <i>MKRN3</i> e <i>DLK1</i></li><li>• Anomalias cromossômicas: síndromes de Temple, Silver-Russel, Prader-Willi</li></ul>
<b>Tumores do SNC</b>	→ <ul style="list-style-type: none"><li>• Disgerminoma, neurobroma, pinealoma, astrocitoma, glioma óptico, craniofaringioma</li></ul>
<b>Alterações no SNC</b>	→ <ul style="list-style-type: none"><li>• Hamartoma hipotalâmico</li><li>• Malformações congênitas, como hidrocefalia, espinha bífida, displasia septóptica e mielomeningocele</li><li>• Infecção e processo inflamatório do SNC, a exemplo de trauma craniano, radiação, quimioterapia, encefalite, meningite, granuloma de tuberculose e sarcoidose</li></ul>



## Puberdade precoce periférica

O processo de desenvolvimento puberal ocorre independentemente das gonadotrofinas, ou seja, sem ativação do eixo gonadotrófico. Pode ser isossexual ou heterossexual (virilização, em meninas, ou feminilização, em meninos). Outra característica é a progressão dos caracteres sexuais secundários de forma desordenada (*tabela 3*).

Tabela 3

### Principais causas de puberdade precoce periférica

<b>Genética</b>	→	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mutação ativadora no gene do receptor do LH (testotoxicose)</li><li>• Mutação nos genes <i>CYP21</i>, <i>CYP11</i>, <i>3BHSD2</i> (hiperplasia congênita de suprarrenal)</li><li>• Mutação no gene receptor de glicocorticoide</li><li>• Mutação no gene <i>CYP19</i> (aromatase)</li><li>• Mutação no gene da subunidade <math>\delta</math> da proteína Gs (síndrome de McCune-Albright)</li><li>• Mutação no gene <i>DAX1</i></li></ul>
<b>Tumores</b>	→	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tumor adrenal, testicular, ovariano, de células da teca ou da granulosa e de células de Leydig</li><li>• Tumor produtor de hCG (hepatoma, teratoma e corioepitelioma gonadal)</li><li>• Cistos ovarianos autônomos</li></ul>
<b>Outros</b>	→	<ul style="list-style-type: none"><li>• Exposição exógena a estrógeno ou à testosterona</li><li>• Hipotireoidismo primário</li></ul>



## Investigação da puberdade precoce

Clinicamente, devemos obter uma anamnese completa para a realização de diagnóstico diferencial. Dados importantes precisam ser questionados, como histórico familiar, uso de medicamentos esteroides e relato de infecção ou trauma de SNC, além de tempo de aparecimento e ritmo de evolução dos caracteres sexuais secundários.

Ao exame físico, sempre avaliar peso, altura, índice de massa corporal, velocidade de crescimento, estágio de Tanner, presença de manchas café com leite, avaliação de massa abdominal palpável e sinais de virilização, como hirsutismo, clitoromegalia e mudança da voz.

Na puberdade precoce central, observa-se inicialmente, nas meninas, o aparecimento de mamas, acompanhado do aumento da velocidade de crescimento, e, nos meninos, um aumento do volume testicular para mais de 4 mL ou comprimento maior que 2,5 cm.

Na puberdade precoce periférica, por sua vez, a evolução dos caracteres sexuais não segue o padrão fisiológico. Independentemente da forma, a elevação dos esteroides sexuais, na puberdade precoce, ocasiona a aceleração da velocidade de crescimento e a consequente fusão prematura da cartilagem de crescimento, com comprometimento da estatura final.

## Exames laboratoriais

A avaliação das gonadotrofinas, basal ou após estímulo com GnRH exógeno, promove o diagnóstico diferencial do mecanismo que desencadeou a puberdade precoce – central ou periférico. O valor de LH basal acima de 0,3 UI/L, pelo ensaio eletroquimioluminométrico, tanto no sexo feminino quanto no masculino, comprova a presença de puberdade precoce central. Nos casos em que o LH basal for menor que 0,3 UI/L, há necessidade do teste de estímulo para o diagnóstico.

O teste de estímulo com LHRH exógeno é realizado com a administração de 75  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  (máximo de 100  $\mu\text{g}$ ) de LHRH por via endovenosa, com dosagem das gonadotrofinas basal e após 15, 30 e 60 minutos. A puberdade precoce central é considerada diante de valores de



LH medidos após o estímulo maiores que 4,1 UI/L, nas meninas, e que 3,3 UI/L, nos meninos, pelo método ensaio eletroquimioluminométrico.

Uma alternativa a esse teste é a dosagem de LH depois do uso de análogo de LHRH (leuprolide 3,75 mg, triptorrelina 3,75 mg, gossarelina 3,75 mg ou leuprolide 11,25 mg,), via intramuscular ou subcutânea. Valores acima de 8 UI/L após duas horas da administração do fármaco, pelo método eletroquimioluminométrico, são condizentes com o diagnóstico de puberdade precoce.

A testosterona, nos meninos, e o estradiol, nas meninas, também devem ser dosados. A avaliação dos esteroides adrenais (17-OH-progesterona, DHEA-S e androstenediona), da gonadotrofina coriônica humana (hCG), da inibina e dos hormônios da tireoide pode ainda ser útil no diagnóstico da causa da puberdade precoce periférica.

Os exames de imagem igualmente têm utilidade para a investigação etiológica da puberdade precoce. A radiografia de mão e punho avalia a idade óssea e a ultrassonografia pélvica e abdominal fornecem dados como volume ovariano e uterino, além de presença de cistos e tumores nos ovários e/ou nas adrenais. Já a ressonância magnética de hipófise é fundamental para o diagnóstico etiológico da puberdade precoce central (*a seguir, veja algoritmos*).

#### Referências bibliográficas

- Fuqua JS. Treatment and Outcome of Precocious Puberty: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2198-2207.
- Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(2):108-17.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
- Brito VN, Latronico AC, Arnholt JJP, Mendonça BB. Update on the Etiology, Diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52/1.
- Cukier P, Castro LHM, Banaskiwitz N *et al.* The benign spectrum of hypothalamic hamartomas: Infrequent epilepsy and normal cognition in patients with central precocious puberty. *Seizure* 2013 (22) 28-32.
- Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty. *Clinical Pediatrics* 2015 (54)5: 414-424.
- Canton APM, Seraphi, CE, Brito VN, Latronico AC. Pioneering studies on monogenic central precocious puberty. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63/4.
- Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD. *et al.* Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immuno uorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 92(4): 1424-29.
- Brito VN, Latronico AC, Arnholt JJ, Mendonca BB, *et al.* A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4338-42.
- Nurgün Kandemir, Hüseyin Demirbilek, Zeynep Alev Özön, Nazlı Gönc, and Ayfer Alikajifoğlu GnRH Stimulation Test in Precocious Puberty: Single Sample is Adequate for Diagnosis and Dose Adjustment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* Mar 2011; 3(1): 12-17.
- Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Apr;60(2):163-72. doi: 10.1590/2359-3997000000144. Review. *Erratum in: Arch Endocrinol Metab.* 2016 Aug;60(4):407.

## FLUXOGRAMA PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PUBERDADE PRECOCE EM MENINAS

Presença de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos

Aumento da VC

Aumento da idade óssea com ou sem aumento da VC

Avaliação hormonal

LH >0,3 UI/L  
Estrógeno ↑

Teste de GnRH

LH ≥3,3 UI/L

LH <0,3 UI/L  
Estrógeno ↑

LH 2h após análogo GnRH

LH >8,0 UI/L

PPC

RM da hipófise

Estudo molecular:  
*GPR54, KISS, MKRN3*

Alterada

Normal

PPC patológica

PPC idiopática

PPC genética

Aceleração da VC e IO normal

FSH ↑, LH normal e desenvolvimento precoce das mamas

Pico de LH e FSH suprimido ou pouco responsivo

PPP

USG pélvica

Sd. McCune-Albright  
Cistos ovarianos  
Tumor ovariano

Ausência de outros sinais puberais VC e IO normais ou discretamente aumentadas

Possível variação normal da puberdade

Pelos pubianos sem desenvolvimento mamário  
Avanço da IO e da VC

Avaliar doença adrenal ou exposição a andrógeno

Abreviações:

17OHP: 17-hidroxiprogesterona

DHEA-S: sulfato de de-hidroepiandrosterona

FSH: hormônio foliculoestimulante

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas

hCG: gonadotrofina coriônica humana

HCSR: hiperplasia congênita da suprarrenal

IO: idade óssea

LH: hormônio luteinizante

LHR: receptor do hormônio luteinizante

PPC: puberdade precoce central

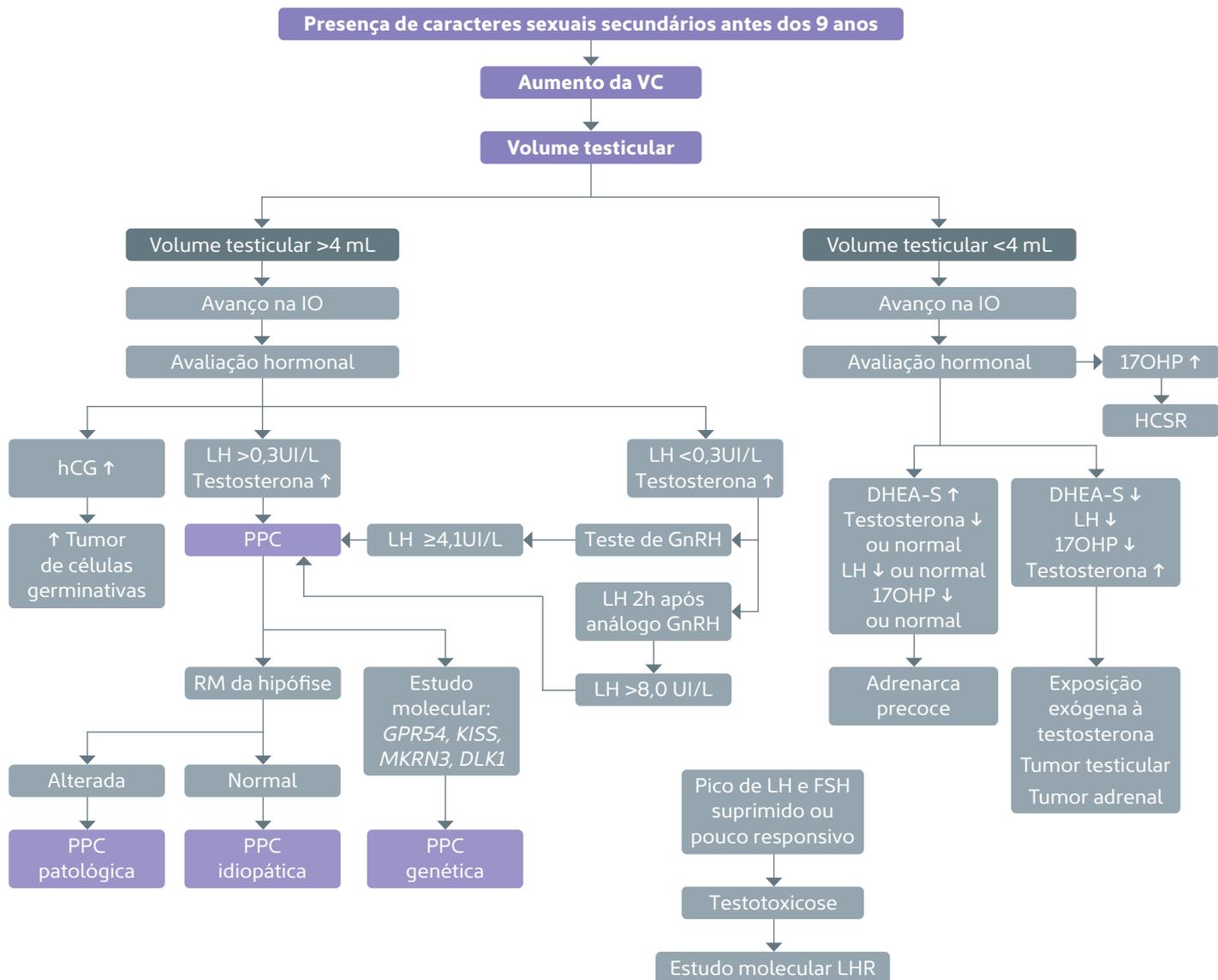
PPP: puberdade precoce periférica

RM: ressonância magnética

USG: ultrassonografia

VC: velocidade de crescimento

## FLUXOGRAMAS PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PUBERDADE PRECOCE EM MENINOS



# Viroses respiratórias na infância

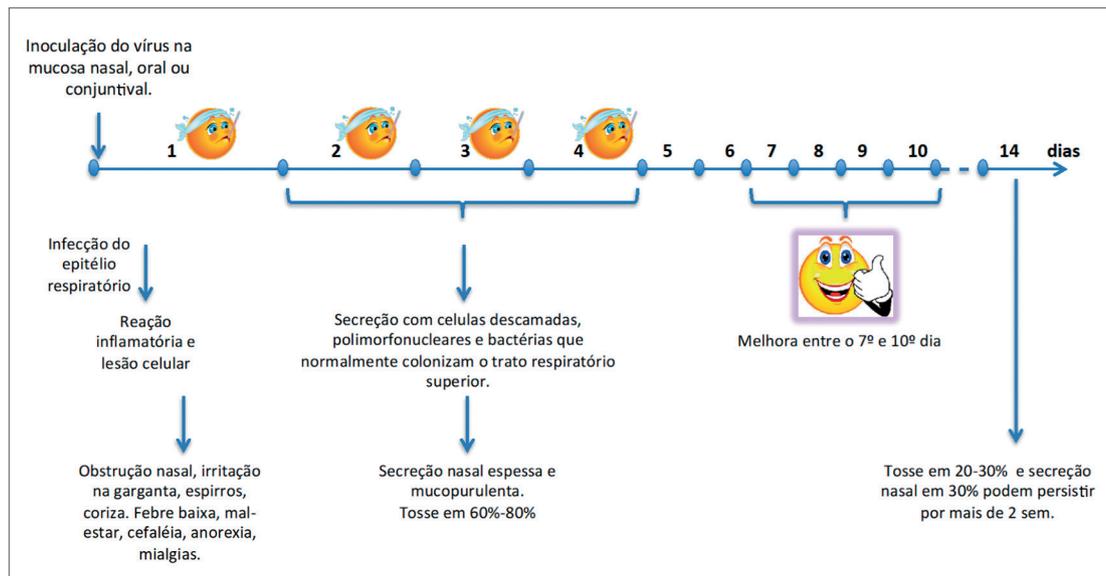
Janete Kamikawa e Celso Francisco Hernandes Granato

## O que é uma virose respiratória?

O termo “virose respiratória” é frequentemente utilizado para definir o quadro infeccioso viral que acomete as vias aéreas superiores e que se caracteriza por congestão nasal, coriza, espirros, dor de garganta, tosse e febre. Geralmente se manifesta como um quadro autolimitado e restrito às vias aéreas superiores. A história natural de uma virose respiratória típica, não complicada, ou seja, de um resfriado comum, está representada na figura 1.

Figura 1

## A história natural dos resfriados comuns





A virose respiratória tem início após a inoculação do vírus respiratório na mucosa nasal, oral ou conjuntival, em geral pelo contato com secreções das vias respiratórias de pessoas infectadas pelos vírus. Com isso, ocorre a infecção do epitélio respiratório, seguida de lesão celular causada pela resposta inflamatória local. Após um período de incubação, que pode variar de horas a dias, como no caso do rinovírus e do influenza, respectivamente, o paciente começa a manifestar sintomas clássicos da virose, como congestão nasal, irritação da garganta, espirros, coriza, febre, mal-estar e, em alguns casos, mialgia, cefaleia e anorexia. A tosse acompanha de 60% a 80% dos casos e a febre pode persistir por até quatro dias na maioria das pessoas. Do segundo ao quinto dia de evolução, a secreção nasal, que era inicialmente fluida e aquosa, torna-se espessa, adquirindo um aspecto mucopurulento, como consequência da presença de células epiteliais descamadas, de células polimorfonucleares e de bactérias que normalmente colonizam o trato respiratório superior. Na maior parte dos casos, os sinais e os sintomas melhoram entre o sétimo e décimo dias de evolução. Contudo, em cerca de 30% dos indivíduos acometidos, a secreção nasal e a tosse podem persistir por mais de duas semanas, sem estarem necessariamente associadas a infecções bacterianas secundárias.

Principalmente na infância, as viroses respiratórias podem vir acompanhadas de uma significativa morbidade, sendo frequentes as visitas dessa população aos serviços primários de saúde. Em alguns pacientes, a infecção pode se estender a órgãos adjacentes, resultando em diferentes manifestações clínicas, como é o caso das bronquiolites. Ademais, o processo inflamatório nas vias aéreas pode também predispor o paciente a infecções bacterianas secundárias. Em alguns casos, há uma pior evolução, principalmente em lactentes jovens, quando podem ocorrer quadros de insuficiência respiratória, com necessidade de cuidados intensivos.

Sendo assim, o que se denomina, na prática clínica, como uma “virose respiratória” compreende um conjunto heterogêneo de doenças causadas por um grupo numeroso de agentes respiratórios.



## Quais são os agentes etiológicos das viroses respiratórias?

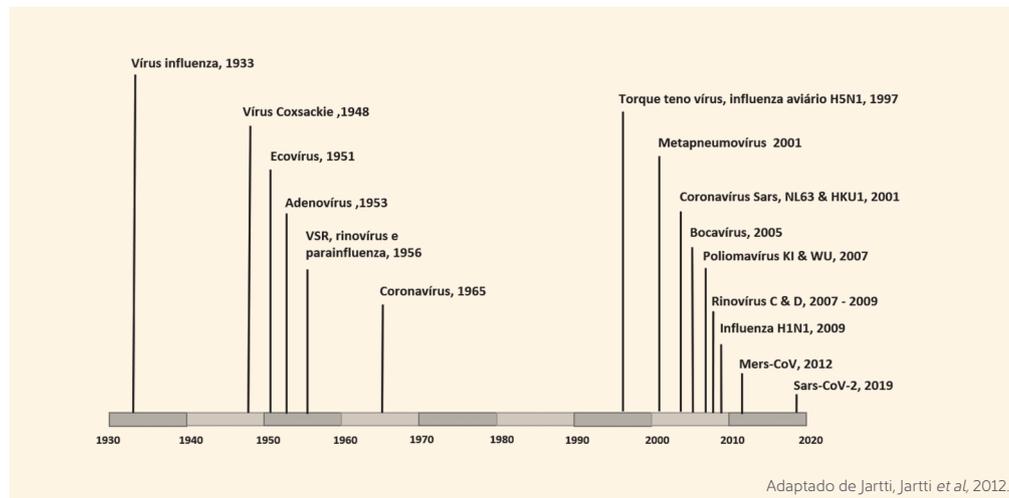
As técnicas moleculares possibilitaram não somente a descoberta de novos vírus, mas também um aumento significativo nos índices de detecção de agentes respiratórios em amostras clínicas. Estudos científicos relatam índices de detecção, em amostras de secreção de nasofaringe de crianças, que variam de 60% a 98%, dependendo dos vírus pesquisados e dos métodos diagnósticos utilizados.

A proporção relativa dos diferentes tipos de vírus na etiologia das viroses respiratórias varia de acordo com fatores como faixa etária, população estudada, estação do ano, métodos de coleta das amostras e técnicas diagnósticas laboratoriais.

Para ter uma ideia da grande variedade de agentes envolvidos nas viroses respiratórias, a figura 2 representa a cronologia da descoberta desses vírus desde o isolamento do influenza, em 1933, até a identificação do Sars-CoV-2, em 2019, incluindo a descrição da estrutura molecular do influenza H1N1, em 2009.

Figura 2

### Cronologia da descoberta dos vírus respiratórios





## Como definir clinicamente o agente etiológico de uma virose respiratória?

Apesar da grande variedade de agentes etiológicos, os diferentes tipos de vírus respiratórios humanos podem causar sinais e sintomas muito semelhantes, sendo difícil a identificação das diferentes etiologias com base somente nas manifestações. Estudos realizados com voluntários nas décadas de 1940 a 1990 mostraram que a principal diferença no quadro clínico causado por agentes como rinovírus, coronavírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, enterovírus e influenza estava na duração do período de incubação, que varia de algumas horas, no caso do rinovírus, até dias, no caso dos influenza. Nesses experimentos, não houve diferenças significativas nos sintomas provocados pelos diferentes patógenos.

Na maioria dos casos, o diagnóstico clínico da virose respiratória é simples e facilmente feito pelo médico ou pelo próprio paciente adulto. No entanto, em lactentes e crianças que não sabem expressar seus sintomas, o diagnóstico pode se tornar mais difícil. Especialmente nos lactentes, o diagnóstico é desafiador, uma vez que, em alguns casos, a febre é o principal e único sinal clínico durante a fase inicial da infecção, exigindo que o médico faça a distinção entre os quadros benignos, como é o caso da maior parte das infecções virais, e as infecções bacterianas invasivas.

Nos casos típicos de resfriados em adultos e crianças maiores, a grande variedade de manifestações que acompanha as infecções ocasionadas por um mesmo vírus torna praticamente impossível diferenciar a etiologia viral específica somente com base no quadro clínico. Mesmo em infecções pelo influenza, frequentemente consideradas como entidades clínicas distintas dentre os quadros respiratórios desencadeados por vírus, o valor preditivo do sintomas em adultos varia de 27% a 79%. No caso de crianças, estudos mostraram um valor preditivo de até 83% no diagnóstico de infecções por influenza na presença de febre alta ( $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ ) associada a tosse em crianças de 5 a 12 anos, porém, no grupo de 1 a 4 anos, nenhuma manifestação clínica positiva apresentou valor preditivo no diagnóstico diferencial entre infecções por influenza e as causadas por outros vírus respiratórios.

A definição do agente etiológico é importante para estabelecer um prognóstico aproximado para o quadro e, no caso do vírus influenza, para o qual há tratamento específico, a confirmação da etiologia confere maior segurança para o início da terapêutica adequada. Apesar da escassez de



drogas específicas para as viroses respiratórias, há publicações, na literatura médica, sobre estudos clínicos com medicações orais para o tratamento de infecções pelo vírus sincicial respiratório e adenovírus. Contudo, é necessário aguardar a demonstração da eficácia desses fármacos.

Infecções causadas por coronavírus em crianças têm sido documentadas e descritas desde a sua descoberta, na década de 1960. Na grande maioria dos casos, as infecções permanecem restritas às vias aéreas superiores e apresentam baixa patogenicidade. A verdadeira incidência do novo coronavírus (Sars-CoV-2) em crianças ainda não é conhecida devido à falta de testagem em larga escala nessa população. As taxas de hospitalização na população pediátrica são significativamente menores, sugerindo que elas evoluem de forma mais benigna. Entretanto, o aprendizado sobre esse vírus ainda é limitado, de modo que as informações de que a comunidade médica dispõe estão sujeitas a atualizações frequentes.

### Quais são os testes laboratoriais disponíveis para o diagnóstico etiológico das viroses respiratórias?

Há três tipos de testes comercialmente disponíveis para a detecção de vírus respiratórios em amostra clínicas: os testes rápidos, os que utilizam a técnica de imunofluorescência e os moleculares.

As amostras clínicas – aspirado, lavado ou raspado de nasofaringe – podem ser coletadas a qualquer momento, mas é preferível que o exame seja realizado nos primeiros três dias após o início dos sintomas, uma vez que a positividade dos testes diminui com o passar do tempo.

Os **testes rápidos utilizam a técnica imunocromatográfica** e não necessitam de uma infraestrutura laboratorial complexa, além de oferecerem resultados específicos com agilidade e terem um baixo custo. Entretanto, sua sensibilidade varia de 50 a 75%, dependendo do vírus estudado. No Brasil, há exames disponíveis para detecção do vírus influenza e do vírus sincicial respiratório. Os testes rápidos para adenovírus em secreção respiratória ainda não estão comercialmente disponíveis por aqui. Observa-se maior sensibilidade nos casos de infecção por vírus sincicial respiratório e, sendo assim, trata-se de um bom teste para a população infantil, na



qual a infecção por esse agente é frequente. Recentemente, foi introduzido o teste rápido para detecção de antígeno do Sars-CoV-2, que tem sensibilidade de 96% em relação à técnica de RT-PCR, quando a amostra é colhida até o quinto dia de sintomas. Vale ponderar, contudo, que um resultado positivo deve ser valorizado num teste rápido, enquanto um negativo não afasta o diagnóstico.

Os **testes que utilizam a técnica de imunofluorescência** podem ser usados para a detecção dos vírus influenza A e B, parainfluenza dos tipos 1, 2 e 3, adenovírus e sincicial respiratório. Tais exames necessitam de uma infraestrutura laboratorial um pouco mais complexa e técnicos bem treinados para a leitura dos resultados. Como vantagens, englobam os principais agentes das viroses respiratórias e apresentam alta especificidade (99,0%), porém a sensibilidade pode variar de acordo com o tipo de vírus e a procedência do teste: influenza A (76,7%), influenza B (78,4%), parainfluenza (76,9%), vírus sincicial respiratório (93,5%) e adenovírus (38,1%). Nesses exames, também se deve valorizar um resultado positivo e, da mesma forma, não afastar o diagnóstico em caso de resultado negativo.

Os **testes moleculares**, PCR (reação da polimerase em cadeia) e RT-PCR (reação da polimerase em cadeia em tempo real), necessitam de uma infraestrutura laboratorial mais complexa, oferecem menor agilidade na execução, têm um alto custo, mas são altamente específicos e sensíveis.

### Como escolher e interpretar o teste diagnóstico?

A escolha do teste deve considerar fatores ligados ao paciente e ao teste laboratorial a ser utilizado. É importante considerar o quadro clínico da criança e a epidemiologia e, com relação ao teste, a sensibilidade, a especificidade e o custo. O algoritmo descrito a seguir é uma sugestão que leva em conta as características dos testes diagnósticos comercialmente disponíveis até o momento, podendo ser modificado de acordo com a necessidade de cada paciente e a depender da introdução de novos exames.



Na prática clínica pediátrica, os testes para vírus respiratórios são solicitados em duas situações frequentes: em síndromes gripais e nas bronquiolites. No primeiro caso, geralmente o pediatra deseja confirmar ou afastar a presença do vírus influenza. Já nas bronquiolites, busca-se usualmente o vírus sincicial respiratório. Por isso, em síndromes gripais, sugere-se que seja realizado, em primeiro lugar, o teste rápido para o vírus influenza e, nos casos de bronquiolites, o teste rápido para vírus sincicial respiratório.

Apesar de não serem exames muito sensíveis, esses métodos exibem boa especificidade, baixo custo e agilidade no resultado. Dessa forma, um resultado positivo para influenza serve como subsídio para o início da terapêutica específica e um teste positivo para vírus sincicial respiratório define o diagnóstico etiológico viral, permitindo inferir alguns dados a respeito da evolução e do prognóstico do paciente. O fato é que, em ambos os casos, a definição da etiologia pode evitar o uso desnecessário de antibióticos. Vale ponderar, contudo, que resultados negativos não permitem afastar o diagnóstico para esses dois agentes devido à menor sensibilidade dos testes rápidos.

O passo seguinte é a realização do painel viral pela técnica de imunofluorescência. O resultado positivo para qualquer um dos sete vírus testados (influenza A, influenza B, parainfluenza 1, 2 e 3, vírus sincicial respiratório e adenovírus) confirma o diagnóstico, enquanto um resultado negativo não o afasta definitivamente. Caso os testes rápidos não estejam disponíveis ou, de acordo com a preferência do clínico, pode-se realizar o painel viral por imunofluorescência em primeiro lugar.

Os testes moleculares, por sua vez, são sugeridos para os casos em que os testes rápidos e a imunofluorescência se mostram negativos.



Em relação ao momento atual de pandemia, a Academia Americana de Pediatria enumera três situações nas quais o teste molecular para Sars-CoV-2 deve ser considerado:

1. Em pacientes com sintomas associados à Covid-19, como febre, calafrios, tosse, congestão nasal, coriza, perda de olfato, perda do paladar, desconforto respiratório, mialgia, fadiga, cefaleia, dor de garganta, náuseas, vômitos e diarreia. Como são sintomas que também podem estar associados a outras etiologias, cabe ao pediatra considerar critérios clínicos e epidemiológicos para a solicitação do exame.
2. Em pacientes que estiveram em contato próximo com pessoas com infecção confirmada ou provável pelo Sars-CoV-2.
3. Em pacientes com necessidade de triagem, baseada em recomendações das autoridades sanitárias de cada país, como no caso de viagens ou outras situações, como antes de procedimentos médicos eletivos, caso de cirurgias.

Não há recomendações definidas para a realização de testes em situações relacionadas a escolas e atividades esportivas. Cabe ao médico fornecer informações baseadas em evidências aos seus pacientes e responsáveis com relação ao diagnóstico e às medidas de higiene e segurança.

#### Referências bibliográficas

Dowell S, et al. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics*, v. 101, p. 163-5, 1998.

Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*, v. 361, n. 9351, p. 51-9, Jan 2003. ISSN 0140-6736.

Ruohola A, et al. Viral etiology of common cold in children, Finland. *Emerg Infect Dis*, v. 15, n. 2, p. 344-6, Feb 2009. ISSN 1080-6059.

TYRRELL D, Fielder M. Cold wars: the fight against the common cold. 1st. New York: Oxford University Press Inc, 2002. 253 ISBN 019263285X.

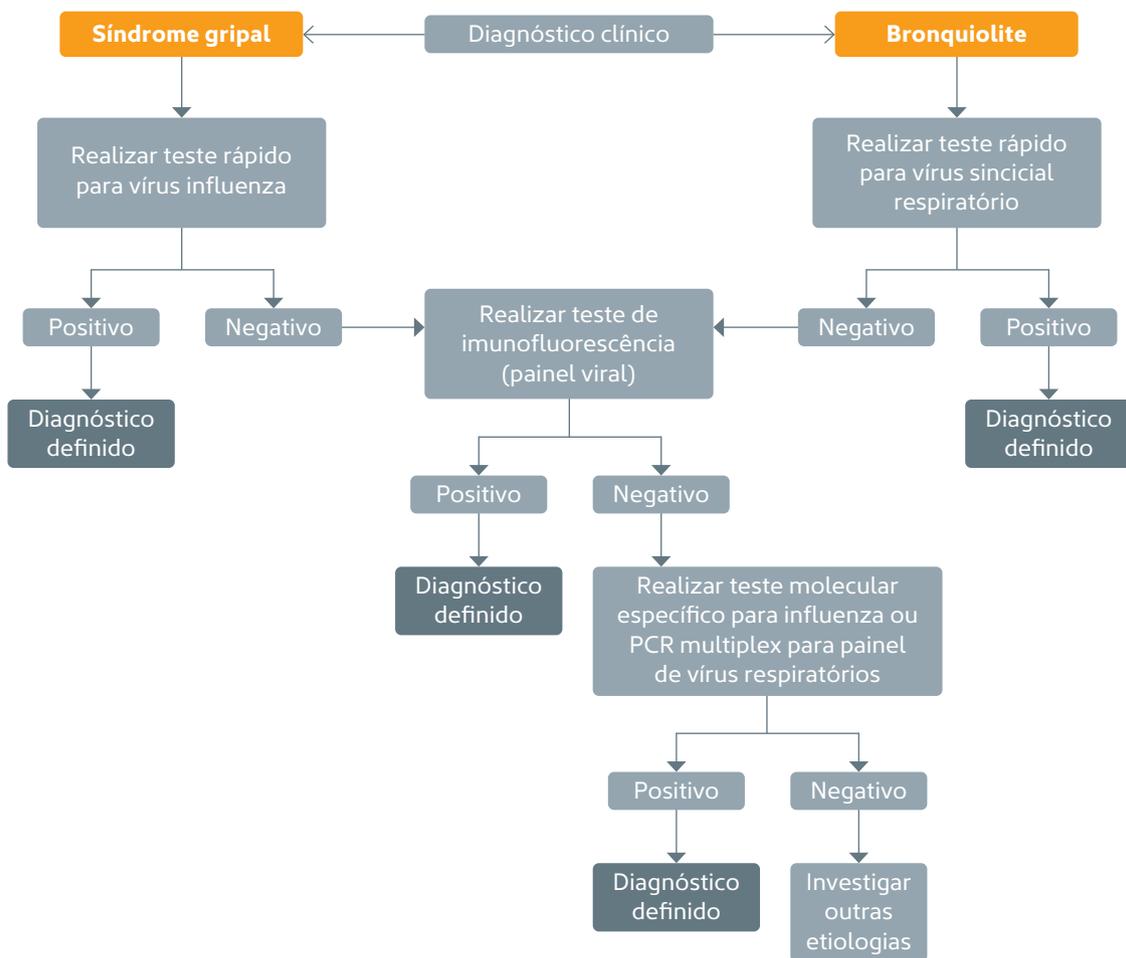
Robison RG, Singh AM. Chapter 11: the infant and toddler with wheezing. *Allergy Asthma Proc*. v. 33 Suppl 1, p. S36-8, 2012 May-Jun 2012. ISSN 1539-6304.

Van de Pol AC, et al. Increased detection of respiratory syncytial virus, influenza viruses, parainfluenza viruses, and adenoviruses with real-time PCR in samples from patients with respiratory symptoms. *J Clin Microbiol*, v. 45, n. 7, p. 2260-2, Jul 2007. ISSN 0095-1137.

Covid-19 Testing Guidance. American Academy of Pediatrics, 2021. Disponível em: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-testing-guidance/>. Acesso em: 6 fev. 2021.



## ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS VIROSES RESPIRATÓRIAS NA INFÂNCIA



A pesquisa de SARS-CoV-2 por métodos moleculares pode ser solicitada a qualquer momento, com base com critérios clínicos e epidemiológicos.

A decorative graphic consisting of a thin teal line that starts as a simple upward-pointing chevron at the top left, then extends horizontally to the right, and finally turns downward at the end. It passes behind a teal rectangular box containing the title.

# Infecção por Sars-CoV-2 na população pediátrica

**Carolina dos Santos Lázari; Celso Francisco Hernandes Granato;  
Daniela Gerent Petry Piotto; Daniel Jarovsky;  
Octávio Augusto Bedin Peracchi e Rodrigo Regacini**

## **Considerações gerais sobre a infecção por Sars-CoV-2 em Pediatria**

No fim de 2019, um novo coronavírus foi identificado como a causa de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China. Denominado Sars-CoV-2 por causar síndrome respiratória aguda grave e se assemelhar geneticamente ao Sars-CoV, o novo betacoronavírus se disseminou rapidamente, resultando em uma epidemia na China, seguida por um número crescente de casos em outros países do mundo. A constelação de manifestações clínicas e radiográficas causadas por esse vírus é denominada Covid-19 – acrônimo, em inglês, para doença do coronavírus de 2019, que tomou proporções pandêmicas em fevereiro de 2020.

A subsequente pandemia teve, como característica em todas as partes do mundo, o baixo acometimento clínico da faixa etária pediátrica quando comparada aos adultos, sobretudo aqueles acima dos 60 anos de idade. A observação de que crianças são menos frequentemente infectadas pelo Sars-CoV-2 e de que têm sintomas menos graves se assemelha ao relatado para Sars-CoV-1 e Mers-CoV. No entanto, esse padrão é muito diferente daquele da infecção pela maioria dos outros vírus



respiratórios, como vírus sincicial respiratório, metapneumovírus, parainfluenza ou influenza, para os quais a incidência e a gravidade são maiores na infância.

Entretanto, evidências recentes sugerem que as crianças provavelmente têm cargas virais em sua nasofaringe e potencial de transmissibilidade semelhante aos dos adultos. As taxas de infecções secundárias, por outro lado, são um pouco inferiores. Devido às medidas de mitigação da comunidade e ao fechamento de escolas, a transmissão do Sars-CoV-2 para e entre as crianças pode ter sido reduzida durante a pandemia em 2020, o que explicaria a incidência reduzida nessa faixa etária. Confrontar as tendências das infecções respiratórias pediátricas antes e depois do retorno às atividades infantis, às aulas presenciais e aos esportes pode melhorar a compreensão sobre a dinâmica da Covid-19 nessa população.

As crianças representam de 2% a 13% dos casos confirmados de Covid-19. Embora em nenhuma das faixas etárias pediátricas a incidência da doença se aproxime daquela verificada em adultos, é evidente seu aumento com a idade. As maiores de 14 anos são as mais acometidas (38%), seguidas pelos escolares (25%) e pré-escolares (17,5%). Ademais, as taxas de hospitalização (de 0,6% a 20%) e mortalidade (de 0% a 4%) também se mostram desproporcionalmente menores em relação aos adultos.

Entre as principais hipóteses para essas marcantes diferenças, vale destacar:

- 1. Receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2):** considerado o principal receptor para a entrada de Sars-CoV-2 nas células humanas, é expresso em quantidades crescentes no epitélio respiratório desde a infância até a idade adulta. Além disso, também foi postulado que há uma menor afinidade dos receptores ACE2 para Sars-CoV-2 nas crianças, dificultando ainda mais a entrada viral na célula.
- 2. Diferenças no endotélio e na função de coagulação:** maior integridade do endotélio vascular nas crianças, em comparação com adultos, diminuindo, assim, a predisposição à formação de trombos após a lesão viral. O sistema de coagulação também é diferente, o que torna as crianças menos propensas à coagulação anormal.



**3. Imunidade humoral e celular preexistente para outros coronavírus:** possível imunidade obtida após infecções recentes por outros coronavírus não epidêmicos (causadores de resfriados comuns, frequentes na infância), que pode lhes conferir alguma proteção cruzada contra o Sars-CoV-2. Ademais, possíveis diferenças na resposta imune das crianças, que reagiriam ao vírus com mais vigor por meio de uma imunidade inata e com resposta mais eficiente das células TH1, impediriam a replicação viral – diferentemente dos adultos, nos quais a imunidade adquirida mais exacerbada levaria a uma “tempestade de citocinas”, resultando em maiores danos teciduais.

Crianças com menos de 1 ano de idade e aquelas com determinadas comorbidades associadas, como imunossupressão, doenças respiratórias crônicas, doenças cardiovasculares, malformações congênitas complexas, síndrome de Down, diabetes mellitus tipo 1 e anemia falciforme, podem apresentar maior suscetibilidade a quadros graves e necessidade de hospitalização. Entretanto, ainda não está claro se essas condições de base estão, de fato, relacionadas a uma maior gravidade ou se a frequência mais elevada de hospitalizações se deve a uma maior preocupação com complicações nas unidades de atendimento médico.

## Achados clínicos

### Sinais e sintomas de Covid-19 em crianças

Manifestações clínicas comuns da infecção incluem febre (45%), tosse (37%), rinorreia e diarreia. É importante notar, porém, que esses sintomas nem sempre estão presentes e, portanto, um alto índice de suspeita de infecção por Sars-CoV-2 é necessário em crianças, especialmente quando existe vínculo epidemiológico domiciliar ou familiar. Segundo o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano, outros achados clínicos importantes para a faixa etária pediátrica abrangem dispneia, eritema faríngeo, vômito, congestão nasal, dor abdominal, conjuntivite e exantema. Já manifestações como mialgia, fadiga, cefaleia, dor de garganta, perda do paladar (ageusia) e do olfato (anosmia) são mais comumente evidenciadas em pacientes acima de 10 anos.



O Sars-CoV-2 também pode causar sintomas de longo prazo em crianças, com duração de meses após a infecção inicial. Mais de 50% delas podem ter, pelo menos, uma manifestação que persiste por quatro meses ou mais após o diagnóstico e quase um quarto (22,5%) apresenta três ou mais desses sintomas.

### **Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P)**

Desde abril de 2020, têm sido relatados, inicialmente na Europa e na América do Norte, casos de uma síndrome rara grave em crianças e adolescentes com menos de 19 anos de idade com diagnóstico de Covid-19. Denominada SIM-P temporalmente associada ao Sars-CoV-2 – conhecida por PIMS-TS ou também MIS-C, em inglês –, a síndrome tem início em duas a oito semanas após a infecção aguda pelo novo coronavírus. Os pacientes podem apresentar critérios para a doença de Kawasaki completa ou incompleta, mas sua apresentação se distingue dessa vasculite por acometer crianças mais velhas (escolares e adolescentes), por apresentar manifestações do trato gastrointestinal e marcadores inflamatórios e de lesão cardíaca mais exuberantes e pela frequente disfunção ventricular e choque cardiogênico.

De fato, há um amplo espectro de sinais e sintomas na SIM-P, muitos deles potencialmente graves. Além de febre persistente, dentre os achados proeminentes, vale destacar os cardiovasculares (disfunção miocárdica, hipotensão arterial, choque cardiogênico), renais (doença renal aguda dialítica), respiratórios (dispneia, taquipneia, hipoxemia), hematológicos (trombose localizada ou sistêmica, anemia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, coagulopatia de consumo), mucocutâneos (edema e fissura de lábios, língua em framboesa, eritema de orofaringe, conjuntivite, exantema polimórfico, vesículas) e neurológicas (cefaleia persistente, convulsão, psicose).

É provável que essa condição clínica se traduza como um quadro pós-infeccioso imunomediado e não decorrente de agressão direta pelo Sars-CoV-2, também evidenciado em outras condições caracterizadas por tempestade de citocinas e/ou mediadas por toxinas (*tabela 1*).



Tabela 1

**Comparação de características clínicas e laboratoriais que diferenciam as fases agudas e críticas da SIM-P, doença de Kawasaki, síndrome do choque tóxico por doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico**

	SIM-P	Doença de Kawasaki	Síndrome do choque tóxico por doença de Kawasaki	Síndrome do choque tóxico
Idade da criança	Mais velha (entre 6 meses e 16 anos)	Mais nova	Mais nova	Mais velha
Hipotensão	±	-	++	++
Envolvimento da mucosa	±	+	+	±
<i>Rash</i>	+	+	+	Eritema típico
Descamação	+	+	+	+
Alteração do estado mental ou encefalopatia	+	Raras	+	+
Vômitos, diarreia e/ou dor abdominal	++	Raros	+	+
Angústia respiratória	+	Rara	+	±
Mialgia	+	-	-	+
Contagem de leucócitos	Neutrofilia, linfopenia	Neutrofilia	Neutrofilia	Neutrofilia
Plaquetas	↓	↑	↓, normal ou ↑	↓
Tempo de protrombina ativada (TPA)/tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	↑	Normal	Normal ou ↑	↑
Fibrinogênio	↓, normal ou ↑	Normal	Normal ou ↑	↓
Dímeros D	↑	Normal	Normal ou ↑	↑
Alanina aminotransferase (ALT)	Normal ou ↑	Normal ou ↑	Normal ou ↑	Normal ou ↑
Creatinina	↑	Normal	↑	↑
Troponina	↑	Normal ou ↑	↑	ID
ProBNP	↑↑	normal ou ↑	↑	ID
Ferritina	↑	Normal ou ↑	Normal ou ↑	Normal
PCR	↑↑	↑	↑↑	↑
Dilatação da artéria coronária e/ou aneurisma	+	+	++	-
Disfunção ventricular cardíaca	+	±	+	Rara
Regurgitação valvar	+	+	++	Rara



## Diagnóstico clínico

Segundo as definições mais recentes do Ministério da Saúde, os casos suspeitos de Covid-19 devem preencher os seguintes critérios:

### **Síndrome gripal (SG)**

Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por, pelo menos, dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos. Em crianças, além dos itens anteriores, considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico. Na suspeita de Covid-19, a febre pode estar ausente e os sintomas gastrointestinais (diarreia), presentes.

### **Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)**

Indivíduo com síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou do rosto. É importante observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

### **SIM-P**

O diagnóstico da síndrome inflamatória é estabelecido pelos critérios propostos pelo Ministério da Saúde (*tabela 2*), com base na definição de caso da Opas/OMS e validação pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto Evandro Chagas. Resumidamente, as principais alterações laboratoriais evidenciadas em crianças e adolescentes com SIM-P são elevações das provas de atividade inflamatória, dos marcadores de coagulopatia e dos marcadores miocárdicos. Desde agosto de 2020, tornou-se agravo de notificação nacional obrigatória ao Ministério da Saúde. Salienta-se que podem ser



Tabela 2

### Definição de caso preliminar da SIM-P temporalmente associada ao Sars-CoV-2

Todos os cinco seguintes critérios devem estar presentes

**Critério 1:** presença de febre elevada ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) e persistente ( $\geq 3$  dias) em crianças e adolescentes (até 19 anos de idade).

**Critério 2:** Pelo menos dois dos seguintes sinais e/ou sintomas:

1. Conjuntivite não purulenta ou lesão cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés);
2. Hipotensão arterial ou choque;
3. Envolvimento cardíaco e alterações da função miocárdica, incluindo:
  - a. Achados ecocardiográficos (disfunção miocárdica, miocardite, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas) *e/ou*
  - b. Elevação de troponina *e/ou*
  - c. Elevação do N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP);
4. Evidência de coagulopatia:
  - a. Elevação do tempo de protrombina (TP) *e/ou*
  - b. Elevação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) *e/ou*
  - c. Elevação de dímeros D;
5. Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal).

**Critério 3:** Marcadores de inflamação elevados

- Velocidade de hemossedimentação (VHS) *e/ou*
- Proteína C reativa (PCR) *e/ou*
- Procalcitonina *e/ou*
- Ferritina *e/ou*
- Desidrogenase láctica (DHL), entre outros.

**Critério 4:** Evidência da Covid-19 ou contato com Sars-CoV-2

- Teste molecular positivo (RT-PCR, RT-LAMP) *e/ou*
- Teste antigênico positivo *e/ou*
- Teste sorológico positivo *e/ou*
- História de contato com caso de Covid-19 confirmado.

**Critério 5:** Devem ser afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa e inflamatória, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico.

Adaptado de Sáfadi MAP, Silva CA. Notificação obrigatória ao Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19.



incluídas crianças e adolescentes que preencherem os critérios completos ou incompletos para a doença de Kawasaki ou síndrome do choque tóxico. Além disso, os profissionais de saúde devem considerar a possibilidade de SIM-P em qualquer morte pediátrica característica com evidência de infecção pelo Sars-CoV-2.

## Diagnóstico laboratorial

Exames laboratoriais e complementares relevantes não estão recomendados rotineiramente para crianças assintomáticas ou com quadro clínico leve ou moderado. A complementação laboratorial deve ser individualizada, porém estão justificados na suspeita de superinfecção bacteriana (como pneumonia comunitária), em indivíduos com fatores de risco para Covid-19 grave ou nos casos que necessitem de hospitalização.

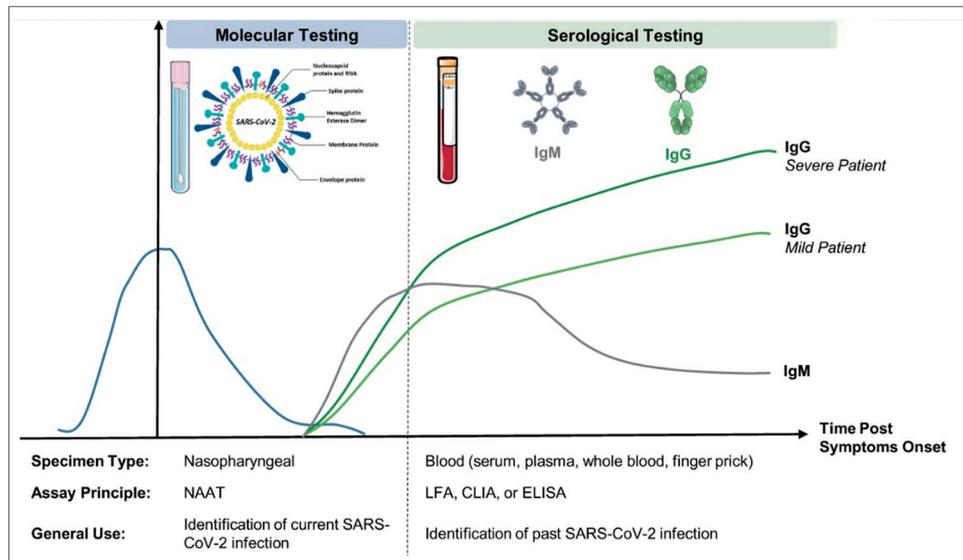
- **Hemograma:** em crianças, a maioria dos estudos mostra contagem de leucócitos dentro da faixa normal, podendo ser observada tendência à linfopenia – achado que tem sido relacionado a quadros clínicos mais sintomáticos. A contagem de plaquetas é normal na maior parte dos casos.
- **PCR:** pode estar normal (em Covid-19 leve e moderada) ou aumentada (especialmente nos casos graves e de SIM-P).
- **Procalcitonina:** um resultado abaixo de 0,5 ng/mL apresenta valor preditivo negativo muito alto para descartar coinfeção bacteriana, enquanto um resultado discretamente aumentado pode ser observado em casos de Covid-19 sem evidência de complicação bacteriana.
- **Enzimas hepáticas, enzimas musculares, mioglobina e dímeros D:** podem estar aumentados, sobretudo em pacientes graves.
- **Ecocardiografia e eletrocardiografia:** uma vez que ocorre comprometimento cardiovascular em cerca de 80% dos casos de SIM-P, deve-se verificar sistematicamente a presença de arritmias e de alterações da repolarização ventricular e da função miocárdica, além de proceder à avaliação das artérias coronárias e à pesquisa de derrame pericárdico, quando houver suspeita dessa síndrome.

# Diagnóstico etiológico da Covid-19

O vírus pode ser detectado em secreções do trato respiratório superior ou inferior, tais como raspado/*swab* ou aspirado de nasofaringe, escarro, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar e saliva. Embora o RNA do agente possa estar presente em sangue, urina e fezes, esses materiais biológicos não têm sido utilizados rotineiramente para o diagnóstico de Covid-19. Vale ressaltar que nenhum teste exibe acurácia de 100% e que o desempenho pode variar entre diferentes populações, ou no mesmo grupo, em diferentes momentos da evolução da doença. Os resultados dos exames diagnósticos devem ser cuidadosamente interpretados, considerando a probabilidade pré-teste, sobretudo em populações assintomáticas ou de baixo risco ou, ainda, em pessoas que estão no início ou no fim do curso da doença, que podem eliminar pequenas quantidades de vírus (*figura 1*). Portanto, o valor preditivo positivo e negativo de um teste deve ser considerado na tomada de decisão clínica e no aconselhamento do paciente.

**Figura 1**

Visão geral da função e tipos de testes de laboratório clínico durante a pandemia de Covid-19. A dinâmica dos anticorpos e do RNA viral são projeções baseadas em evidências atuais. NAAT, teste de amplificação de ácido nucleico; IgM, imunoglobulina M; IgG, imunoglobulina G; LFA, ensaio de fluxo lateral; CLIA, ensaio quimioluminescente; ELISA, ensaio de imunoabsorção enzimática.



Ref.: Tang Y-W et al e Lippi G et al.



A disponibilidade e a diversidade de testes diagnósticos para Covid-19 variam amplamente em todo o globo (*tabela 3*). Didaticamente, os exames podem ser divididos em dois grandes grupos:

### 1. Testes de detecção direta do ácido nucleico ou componentes do vírus

- Transcrição reversa-reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR): quando realizado em amostras do trato respiratório, é considerado o exame padrão-ouro para o diagnóstico de infecção aguda. Existe a opção de usar a saliva como matriz biológica, porém com sensibilidade inferior (de 85% a 95% em relação à amostra colhida da nasofaringe). Pode ser realizado por método desenvolvido no laboratório (*in house*) ou por meio de ensaios comerciais.
- Amplificação isotérmica de ácidos nucleicos mediada por alça com transcrição reversa (RT-LAMP): assim como a RT-PCR, é um teste molecular, porém com metodologia adaptada para oferecer resultado rápido. Em raspado de nasofaringe, tem sensibilidade semelhante à da RT-PCR em amostras com carga viral presumidamente alta (até o sétimo dia de sintomas). Pode ser feito em saliva, porém com desempenho aquém daquele obtido com RT-PCR.
- Detecção qualitativa de antígeno viral por imunocromatografia: o teste rápido de antígeno é uma opção acessível para o diagnóstico de infecção aguda, com desempenho razoável em amostras de nasofaringe com carga viral presumidamente alta (de 90% a 95% até o quinto dia de sintomas em relação à RT-PCR no mesmo material). O desempenho em indivíduos assintomáticos ou com maior tempo de evolução (carga viral presumidamente menor) não foi estabelecido.

**2. Testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos contra o Sars-CoV-2 (IgA, IgM, IgG e anticorpos totais):** contribuem para o diagnóstico nos casos com mais de 14 dias de evolução a partir do começo dos sintomas, quando a sensibilidade da RT-PCR passa a declinar (*figura 2*). Podem ser utilizados nos casos de SG e de SRAG, bem como de óbitos com suspeita de Covid-19, desde que as manifestações tenham começado em período superior a sete dias e que não tenha havido possibilidade de realização de RT-PCR em tempo oportuno. Embora sejam úteis para confirmação diagnóstica de infecção prévia quando apresentam resultados reagentes, não servem

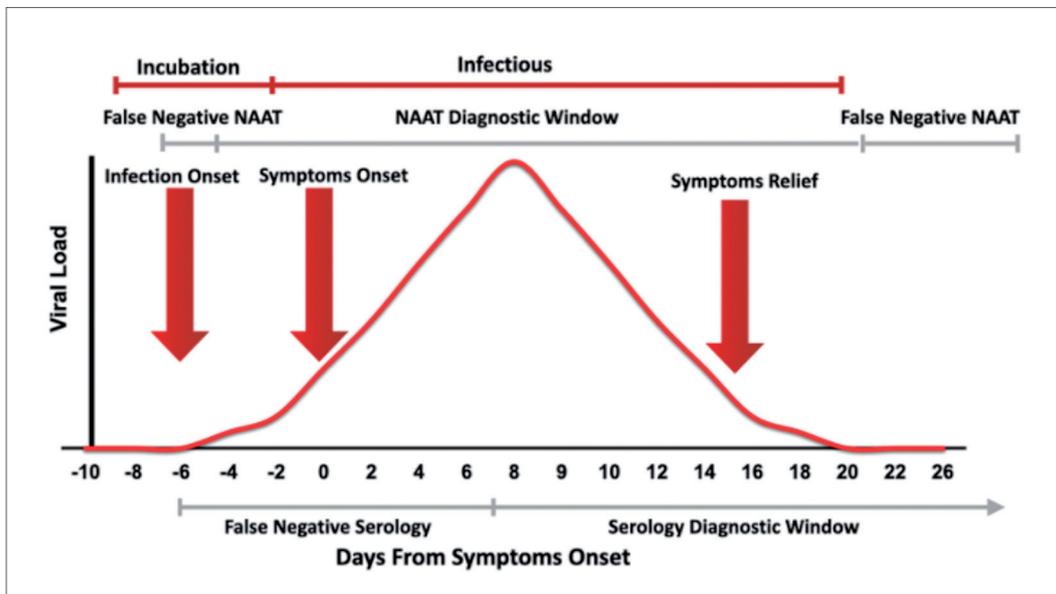


para descartar a hipótese de Covid-19 quando não reagentes. A sorologia não deve ser empregada, ainda, para fins de definição de isolamento.

■ **Teste imunocromatográfico para detecção de anticorpos (teste rápido):** pode ser usado para diagnóstico na fase aguda da doença (a partir do sétimo dia após início dos sintomas), quando se espera um resultado reagente para IgM. Contudo, não possui a sensibilidade e a especificidade desejadas, de modo que sua recomendação está voltada apenas para os casos de indisponibilidade dos testes moleculares ou imunocromatográficos para antígenos.

Figura 2

Correspondência entre a carga viral durante a infecção por Sars-CoV-2 e o curso clínico da doença. As janelas de diagnóstico dos testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) e do teste de sorologia são mostradas. O teste antes e depois da janela de diagnóstico NAAT mostrará um resultado falso negativo. De forma análoga, o teste imunológico antes da janela de diagnóstico sorológico também exibirá resultados falsos negativos.



Ref.: Younes N et al.



- **Imunoensaios (reações baseadas na interação antígeno-anticorpo, como ensaios imunoenzimáticos, quimioluminescência e eletroquimioluminescência):** apresentam sensibilidade crescente a partir de 14 dias após o início dos sintomas. Para pessoas que apresentaram sintomas leves ou nunca foram sintomáticas, recomenda-se a coleta de 21 a 28 dias após as manifestações clínicas terem começado ou depois da exposição com risco de infecção. Cerca de 90% dos pacientes adultos desenvolvem anticorpos até 28 dias após o início dos sintomas, mas essa proporção não é bem estabelecida em crianças.
- **Testes para detecção de anticorpos neutralizantes:** identificam a presença de anticorpos com a propriedade de inibir a replicação viral, produzidos após a infecção por Sars-CoV-2 ou após a vacinação. Trata-se de imunoensaios funcionais que simulam, *in vitro*, o processo de ligação entre a porção ligante, o *receptor binding domain* (RBD), da proteína *spike* do vírus, ao receptor celular de ECA2, o que permite avaliar se os anticorpos presentes no soro do paciente conseguem bloquear a formação desse complexo. O papel desses ensaios na avaliação da resposta às diversas vacinas, contudo, ainda não foi estabelecido.

### **Pacientes internados por Covid-19**

Nesse cenário, a realização de RT-PCR pode exceder os sete dias do início dos sintomas, uma vez que a excreção viral se prolonga em pacientes graves. Pacientes hospitalizados com suspeita clínica de Covid-19 e com resultado não detectável na primeira amostra devem ser submetidos a uma nova coleta após 48 horas do primeiro exame (*vide fluxograma diagnóstico*).



Tabelas 3 e 4

## Características dos principais testes disponíveis comercialmente, entre aqueles que pesquisam alvos genéticos ou proteicos do Sars-CoV-2 e os indiretos, que detectam os anticorpos contra o Sars-CoV-2

Tabela 3 **TESTES DIRETOS**

	TESTES MOLECULARES			TESTE NÃO MOLECULAR
	RT-PCR em amostras respiratórias	RT-PCR na saliva	Teste molecular rápido	Teste rápido de antígeno
<b>Método</b>	RT-PCR em tempo real	RT-PCR em tempo real	Amplificação isotérmica	Imunocromatografia
<b>Alvo</b>	RNA do Sars-CoV-2	RNA do Sars-CoV-2	RNA do Sars-CoV-2	Antígenos proteicos do Sars-CoV-2
<b>Material</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Raspado (<i>swab</i>) de nasofaringe + orofaringe</li> <li>■ Lavado de nasofaringe</li> <li>■ Escarro</li> </ul>	Saliva (em frasco contendo meio de transporte)	Raspado ( <i>swab</i> ) nasal + orofaringe	Raspado ( <i>swab</i> ) de nasofaringe
<b>Momento da coleta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Até o 10º dia após o início dos sintomas (preferencialmente do 3º ao 10º)</li> <li>■ Para expostos: de 5 a 6 dias após a última exposição</li> <li>■ Para prevenção: conforme protocolos institucionais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Até o 10º dia após o início dos sintomas (preferencialmente do 3º ao 10º)</li> <li>• Para expostos: de 5 a 6 dias após a última exposição</li> <li>• Para prevenção: conforme protocolos institucionais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Até o 7º dia de sintomas (preferencialmente do 3º ao 7º)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Até o 5º dia de sintomas (preferencialmente entre o 3º e o 4º)</li> </ul>
<b>Sensibilidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Padrão-ouro (as sensibilidades dos outros testes são calculadas em comparação a este)</li> <li>• Sensibilidade analítica: 100%</li> <li>• Limite de detecção: 100 cópias/mL</li> <li>• Sensibilidade clínica: influenciada por múltiplas variáveis</li> </ul>	94% em relação à RT-PCR em raspado de naso + orofaringe	100% em relação à RT-PCR em raspado de naso + orofaringe (em amostras de pacientes com até 7 dias de sintomas)	96% em relação à RT-PCR em raspado de naso + orofaringe (em amostras de pessoas com até 5 dias de sintomas)
<b>Especificidade</b>	100%	100%	100%	100%



	TESTES MOLECULARES			TESTE NÃO MOLECULAR
	RT-PCR em amostras respiratórias	RT-PCR na saliva	Teste molecular rápido	Teste rápido de antígeno
Comentários	<ul style="list-style-type: none"><li>• É considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de Covid-19.</li><li>• Trata-se do método mais sensível e aplicável por mais tempo após o início dos sintomas.</li><li>• Tem sensibilidade equiparável para sintomáticos e assintomáticos.</li><li>• É requerido para a maioria dos protocolos de prevenção de transmissão.</li><li>• A coleta pode gerar algum desconforto e ser dificultada em pacientes pouco colaborativos.</li><li>• A sensibilidade clínica varia conforme o dia da coleta em relação ao início dos sintomas, tipo de amostra, manifestações clínicas do paciente e qualidade pré-técnica da amostra.</li><li>• A sensibilidade no raspado (<i>swab</i>) nasofaríngeo pode não ser ideal em pacientes mais graves e com maior tempo de evolução – considerar amostras mais distais.</li><li>• Tem valor preditivo negativo decrescente a partir do sétimo dia após o início dos sintomas (redução da carga viral e excreção intermitente).</li><li>• Pode detectar RNA subgenômico por tempo indeterminado, sem correlação com a presença de partículas virais infectantes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oferece maior comodidade e conforto da coleta, quando comparada ao <i>swab</i>.</li><li>• É o método aplicável por mais tempo após o início dos sintomas.</li><li>• Pode fazer parte de protocolos de prevenção, observando-se as recomendações de cada instituição e considerando o cenário epidemiológico em face da menor sensibilidade.</li><li>• O teste é ligeiramente menos sensível quando comparado ao feito em amostra de vias respiratórias.</li><li>• Deve-se observar o volume mínimo de saliva orientado (1,5 mL) para garantir a sensibilidade demonstrada.</li><li>• Obteve-se essa sensibilidade em validação interna com uma coorte de pacientes sintomáticos, na primeira semana de sintomas, para amostras com volume superior a 1,5 mL. O desempenho em assintomáticos não foi avaliado.</li><li>• O exame requer preparo e tem melhor sensibilidade se a saliva for colhida pela manhã.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trata-se de método molecular de alta sensibilidade, com resultado rápido.</li><li>• Usa um equipamento compacto e <i>point-of-care</i>, permitindo segurança e agilidade nos resultados.</li><li>• O uso em protocolos institucionais de prevenção de transmissão deve considerar o cenário epidemiológico local e o risco individual de exposição para avaliar o valor preditivo negativo.</li><li>• O teste pode se mostrar menos sensível em pessoas com mais de sete dias de sintomas ou assintomáticas.</li><li>• O desempenho em assintomáticos não foi avaliado.</li><li>• Em casos com resultado negativo e persistência da suspeita, considerar nova coleta para análise por RT-PCR.</li><li>• O exame não pode ser realizado em outros materiais, como saliva, escarro e lavados, ou, ainda, em amostras com sangue macroscópico.</li><li>• Para viagem, convém verificar se a companhia aérea e o local de destino aceitam essa técnica em substituição ao teste por RT-PCR.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oferece maior agilidade de resultados, mantendo desempenho satisfatório na fase precoce da doença.</li><li>• É ideal para pacientes sem sinais de gravidade porque podem realizar a coleta e confirmar o diagnóstico ambulatorialmente.</li><li>• O exame pode apresentar menor sensibilidade em pessoas com mais de cinco dias de sintomas.</li><li>• Não é habitualmente recomendado para assintomáticos, exceto em protocolos institucionais muito particulares de testagem periódica em intervalos curtos.</li><li>• Não foi avaliado o desempenho em assintomáticos.</li><li>• Em casos com resultado negativo e persistência da suspeita, considerar nova coleta para análise por RT-PCR.</li><li>• Não pode ser realizado em outros materiais, como saliva, escarro e lavados, ou, ainda, em amostras com sangue macroscópico.</li><li>• Ainda não é aceito, de modo geral, para viagens aéreas.</li></ul>

Tabela 4

## TESTES INDIRETOS - IMUNOLÓGICOS

TESTES SOROLÓGICOS				
	Pesquisa de anticorpos totais	Pesquisa de anticorpos IgG	Pesquisa de anticorpos IgM	Pesquisa de anticorpos neutralizantes
<b>Método</b>	Eletroquimioluminescência (ECLIA)	Quimioluminescência (CLIA)	Quimioluminescência (CLIA)	Eletroquimioluminescência (ECLIA) / Imunoenzimático funcional
<b>Alvo</b>	Anticorpos totais contra a proteína N (nucleocapsídeo) do vírus	Anticorpos IgG contra a proteína N (nucleocapsídeo) do vírus	Anticorpos IgM contra a proteína N (nucleocapsídeo) do vírus	Anticorpos neutralizantes contra a proteína S ( <i>spike</i> ) do vírus
<b>Material</b>	Sangue (soro)	Sangue (soro)	Sangue (soro)	Sangue (soro)
<b>Indicações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indivíduos com ou sem antecedente de quadro clínico compatível com Covid-19, para avaliar se houve infecção pregressa</li> <li>Pessoas com histórico de infecção confirmada, para avaliar se houve produção de anticorpos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indivíduos com ou sem antecedente de quadro clínico compatível com Covid-19, para avaliar se houve infecção pregressa</li> <li>Pessoas com histórico de infecção confirmada, para avaliar se houve produção de anticorpos</li> <li>Em protocolos de prevenção de transmissão, já que alguns países de destino têm exigido, além da RT-PCR, a sorologia para IgG e IgM como requisito para entrada em seu território</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indivíduos com ou sem antecedente de quadro clínico compatível com Covid-19, para avaliar se houve infecção pregressa</li> <li>Pessoas com histórico de infecção confirmada, para avaliar se houve produção de anticorpos</li> <li>Em protocolos de prevenção de transmissão, já que alguns países de destino têm exigido, além da RT-PCR, a sorologia para IgG e IgM como requisito para entrada em seu território</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas com antecedente de Covid-19 confirmada ou não, ou com histórico de exposição pregressa, para avaliar a produção de anticorpos neutralizantes (protetores)</li> <li>Possível utilidade para avaliar a resposta vacinal</li> </ul>
<b>Momento da coleta</b>	14 dias após o início dos sintomas ou 21 dias após a exposição de risco	14 dias após o início dos sintomas ou 21 dias após a exposição de risco	14 dias após o início dos sintomas ou 21 dias após a exposição de risco	14 dias após o início dos sintomas ou 21 dias após a exposição de risco; para avaliação de resposta vacinal, 30 dias após a última dose da vacina
<b>Sensibilidade</b>	96% Em pacientes com doença sintomática confirmada por PCR e, pelo menos, 14 dias de intervalo entre a coleta da PCR e da sorologia	96% Em pacientes com doença sintomática confirmada por PCR e, pelo menos, 14 dias de intervalo entre a coleta da PCR e da sorologia	85% Em pacientes com doença sintomática confirmada por PCR e, pelo menos, 14 dias de intervalo entre a coleta da PCR e da sorologia	97% Em pacientes com doença sintomática confirmada por PCR e, pelo menos, 14 dias de intervalo entre a coleta da PCR e da sorologia

## TESTES SOROLÓGICOS

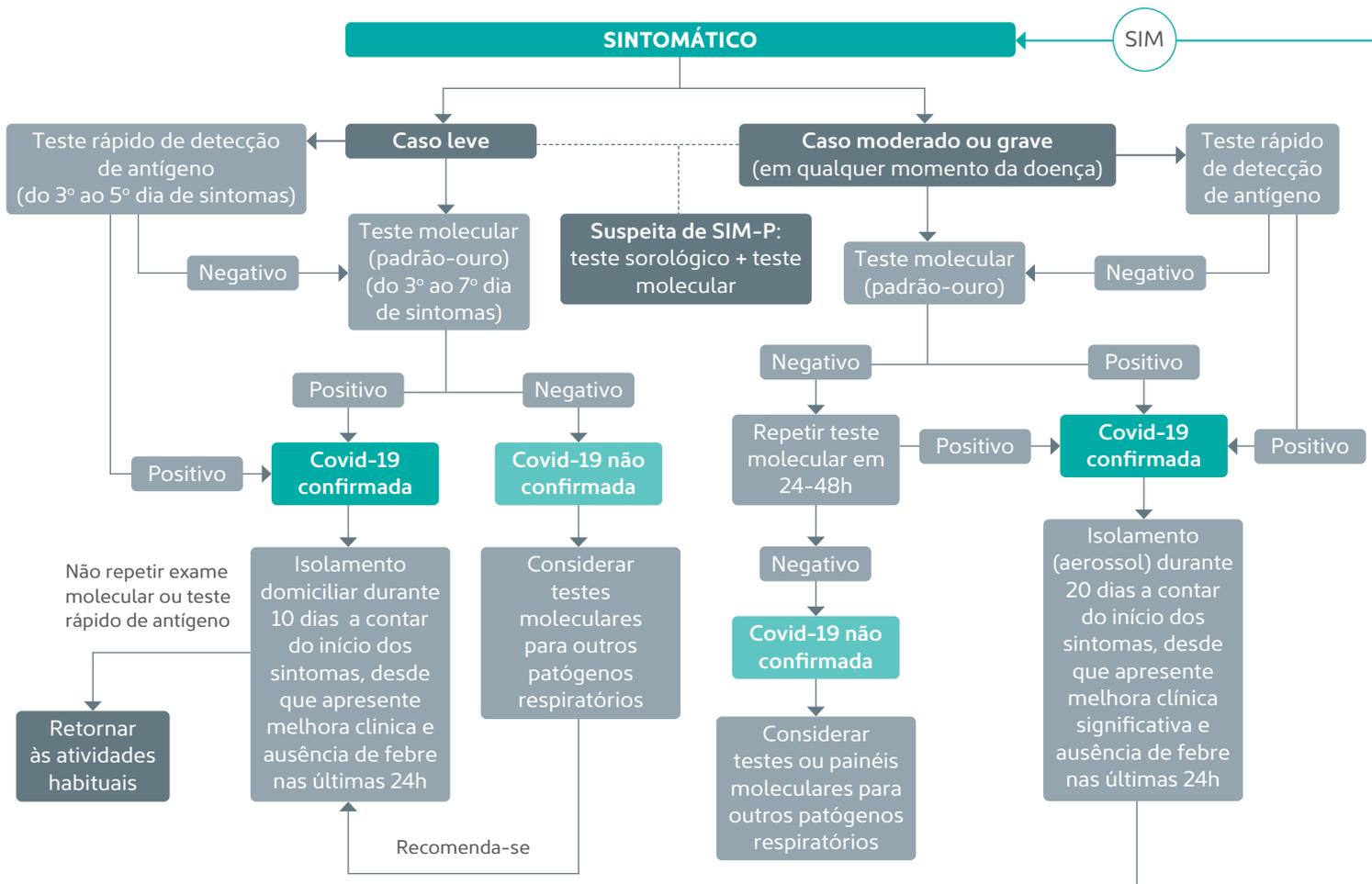
	Pesquisa de anticorpos totais	Pesquisa de anticorpos IgG	Pesquisa de anticorpos IgM	Pesquisa de anticorpos neutralizantes
<b>Especificidade</b>	99%	100%	98%	97%
<b>Comentários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para melhorar a acurácia do teste, o Fleury utiliza dois métodos diferentes para cada amostra analisada: ECLIA, que detecta a presença dos anticorpos específicos, e CLIA, que discrimina as classes IgG. Essa estratégia reduz muito a possibilidade de resultados falso-positivos ou falso-negativos e fornece mais informações para a interpretação do resultado. Verdadeiros positivos habitualmente são em ambas as metodologias.</li> <li>O efeito do decaimento do nível de anticorpos ao longo do tempo sobre a sensibilidade é minimizado pela estratégia de combinar duas técnicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para melhorar a acurácia do teste, o Fleury utiliza dois métodos diferentes para cada amostra analisada: ECLIA, que detecta a presença dos anticorpos específicos, e CLIA, que discrimina as classes IgG. Essa estratégia reduz muito a possibilidade de resultados falso-positivos ou falso-negativos e fornece mais informações para a interpretação do resultado. Verdadeiros positivos habitualmente são em ambas as metodologias.</li> <li>O efeito do decaimento do nível de anticorpos ao longo do tempo sobre a sensibilidade é minimizado pela estratégia de combinar duas técnicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exame realizado somente quando o cliente ou o pedido médico informam explicitamente que é necessário testar IgM.</li> <li>Não tem sido recomendada pelas sociedades científicas como ferramenta para diagnóstico de infecção recente ou para decisões relacionadas a isolamento, visto que resultados falso-positivos ou falso-negativos não são incomuns. É requisitada para viagem a alguns países.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exame realizado pelo método imunoenzimático funcional que avalia a capacidade dos anticorpos para bloquear a ligação do vírus ao receptor que permite a invasão da célula.</li> <li>Amostras com resultados entre 20% e 35% de neutralização são analisadas também com ECLIA, que confirma a presença de anticorpos anti-<i>spike</i> e elimina os resultados decorrentes de reação inespecífica ("cruzada"). Essa estratégia foi validada no Fleury e aumenta a acurácia do teste.</li> </ul>



A partir das características clínicas, epidemiológicas e técnicas dos testes diagnósticos descritos, sugere-se um fluxograma de diagnóstico para auxiliar o manejo de crianças e adolescentes com contato com o vírus ou suspeita de Covid-19 (figura 3).

Figura 3

### Algoritmo de diagnóstico pós-contato com Sars-CoV-2 ou na presença de sintomatologia sugestiva de Covid-19



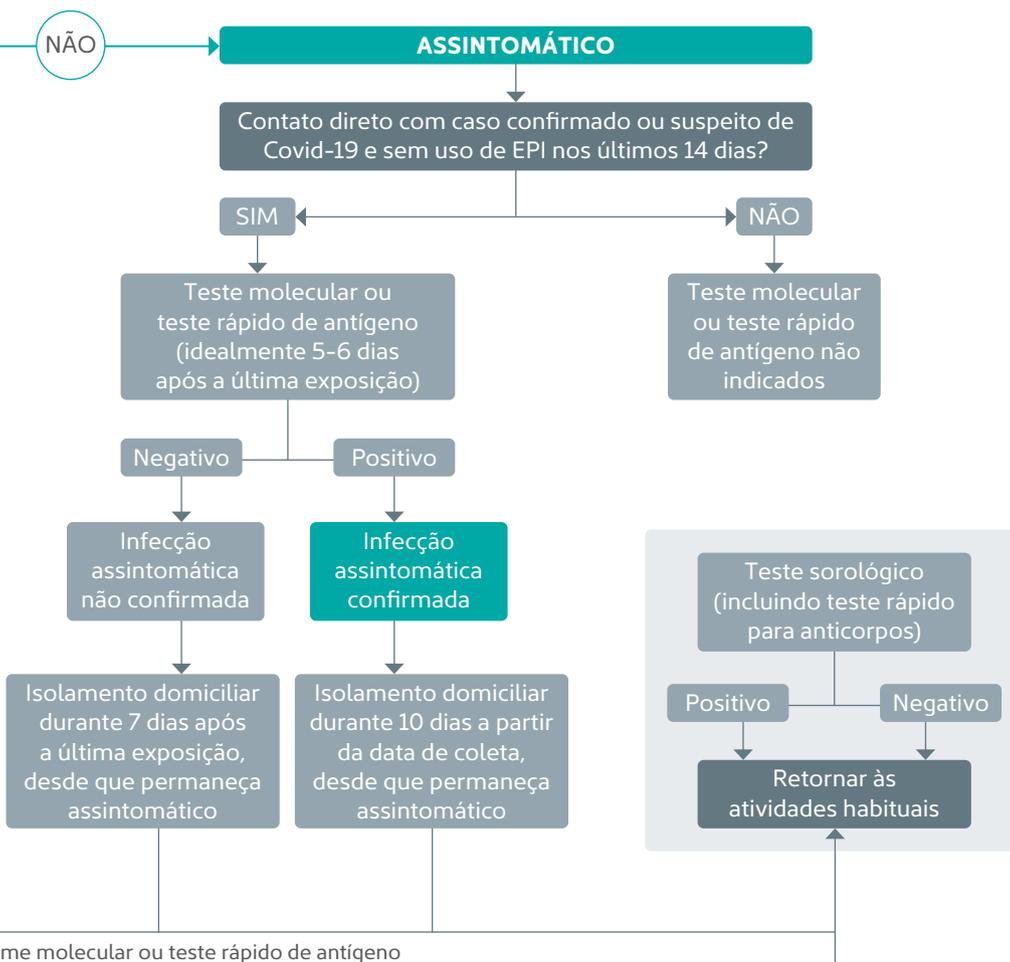
## SUSPEITA CLÍNICA DE COVID-19?

- Pelo menos um sintoma respiratório de provável causa infecciosa nos últimos 14 dias (tosse, congestão nasal, coriza, dor de garganta, dispneia, anosmia, disgeusia), com ou sem febre

- Outros quadros sintomáticos sem manifestações respiratórias, mas com vínculo epidemiológico presente (contato direto e desprotegido com casos confirmados ou suspeitos de Covid-19) nos últimos 14 dias

- Febre sem sinais localizatórios ou sintomas inespecíficos (cefaleia, mialgia, astenia, náuseas) com vínculo epidemiológico presente nos últimos 14 dias

- Quadros abdominais febris (dor aguda, com ou sem diarreia) na ausência de diagnóstico ou de causa bem definida após exames complementares (como apendicite, ITU ou colecistite)



Fonte: Desenvolvido pelos autores.





## Avaliação por imagem na Covid-19 pediátrica

- **Radiografia de tórax:** tem aplicação limitada para a avaliação da infecção pelo Sars-Cov-2, uma vez que o acometimento pulmonar se dá principalmente pelo achado de vidro fosco na tomografia computadorizada, o qual não pode ser visualizado no estudo radiográfico. Além disso, o acometimento dos alvéolos pulmonares das crianças na Covid-19 é pouco frequente e, em geral, não há alterações no início da doença. Assim, o exame de raios X de tórax continua com papel importante na avaliação inicial de quadro respiratório agudo para triar outros agentes etiológicos, como consolidações decorrentes de pneumonias bacterianas e achados associados a pneumonias virais que são importantes para a conduta clínica, como atelectasias, além de poder identificar eventuais complicações de doenças respiratórias, a exemplo de derrame pleural.
- **Tomografia computadorizada de baixa dose e ultrabaixa dose sem contraste:** dentre os métodos de imagem, destaca-se como o de maior acurácia na identificação de padrões sugestivos de infecção viral, contribuindo ainda para o diagnóstico de outras etiologias, com impacto direto na conduta. De forma geral, os vírus aparecem na tomografia como consolidações multifocais irregulares associadas a opacidades em vidro fosco, podendo também se apresentar como nódulos centrolobulares com espessamento da parede brônquica. No cenário da infecção pelo Sars-CoV-2, cerca de 90% dos adultos com indicação para realização de TC de tórax apresentam alterações pulmonares, enquanto apenas metade dos casos pediátricos manifesta algum achado tomográfico – contudo, se considerarmos apenas crianças admitidas em UTI, esse percentual pode chegar a 80%.

Embora as alterações tomográficas na população pediátrica não sejam patognomônicas de Covid-19, um padrão de opacidades em vidro fosco ou de focos de consolidações periféricas e/ou subpleurais, geralmente bilaterais, predominando nos lobos inferiores, sugere o diagnóstico no contexto clínico apropriado. O sinal do halo, que descreve uma consolidação focal com opacidade em vidro fosco ao redor, foi relatado em até 50% dos infectados em Pediatria e, portanto, quando presente, pode ajudar a restringir o diagnóstico diferencial. Já o achado de pavimentação em mosaico (vidro fosco associado a espessamento septal) ocorre com menos frequência nas crianças do que nos adultos.



A avaliação por imagem do tórax no paciente pediátrico, tanto no diagnóstico inicial quanto na progressão da doença e do prognóstico, constitui, atualmente, uma área de controvérsias, de pesquisa e discussão ativa. Múltiplos fatores, incluindo sensibilidade e especificidade dos exames radiológicos, disponibilidade, dose de radiação ionizante utilizada e precisão dos testes de RT-PCR, devem ser considerados. A discussão entre o pediatra e o radiologista é sempre estimulada. Dessa forma, as seguintes considerações são propostas para a Covid-19 em Pediatria:

- ▶ Não se recomendam exames de imagem como método de rastreamento para detecção de infecção por Sars-CoV-2.
- ▶ Exames de imagem não estão recomendados em pacientes pediátricos com sintomas leves da Covid-19, a menos que possuam algum fator de risco significativo ou não evoluam com melhora clínica durante o tratamento da infecção respiratória.
- ▶ A tomografia de tórax deve ser considerada nos quadros clínicos moderados ou graves.
- ▶ Em situações com limitações laboratoriais, o exame de imagem pode ser cogitado como parte da avaliação.
- ▶ Um exame de controle pós-tratamento deve ser considerado apenas em casos graves, com suspeita de alterações crônicas do pulmão.

■ **Ultrassonografia pulmonar para avaliação de pneumonias virais:** vem sendo utilizada nos últimos anos para avaliar mais do que o derrame pleural e suas características – estudos recentes têm demonstrado que o exame apresenta resultados próximos aos da tomografia e superiores aos da radiografia simples, com as vantagens de não expor a população pediátrica à radiação ionizante e de poder ser realizado à beira do leito em pacientes internados. No contexto da Covid-19, inclusive, a ultrassonografia contribui para reduzir o risco de contaminação no transporte dos pacientes. Diversos estudos demonstram a alta sensibilidade e a especificidade do método na identificação de acúmulo de líquido intersticial e alveolar – que, na tomografia, se traduz como vidro fosco –, bem como na identificação de consolidações, com utilidade no diagnóstico de pneumonias e na caracterização de suas complicações, tais como necrose ou abscesso pulmonar.



## Diagnóstico diferencial

Outros patógenos respiratórios podem ser pesquisados na avaliação clínica inicial – particularmente nos casos graves –, sendo de grande valia a aplicação de painéis moleculares, por exemplo. Esses testes, quando positivos, permitem atribuir a síndrome clínica a outro agente etiológico, descartando a infecção por Sars-CoV-2.

- Outras infecções respiratórias virais, incluindo síndrome gripal: influenza A e B, parainfluenza, vírus sincicial respiratório (VSR), adenovírus e metapneumovírus.
- Pneumonia bacteriana comunitária: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.
- Pneumonia causada por bactérias “atípicas”: *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae*.
- Gastroenterocolite infecciosa: rotavírus, norovírus, enterovírus não pólio, adenovírus.
- Nos casos graves e de SIM-P: sepse bacteriana, síndromes de choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico, condições autoimunes (incluindo hepatopatias, vasculites).



## Referências bibliográficas

- Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, Lanziotti VS, Castro ERV, Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;S0021-7557(20)30192-3.
- Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisenkraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics*. 2020;75:e2209.
- Deville JG, Song E, Ouellette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children. *UpToDate*, February 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>.
- Pappas G, Kiriaze JJ, Falagas ME. Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. *Int J Infect Dis*. 2008;12(4):347–50.
- Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1967–76.
- Chowell G, Echevarria-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Tamerius J, Miller MA, et al. Characterizing the epidemiology of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Mexico. *PLoS Med*. 2011 May;8(5):e1000436.
- Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2015 Sep 5;386(9997):995–1007.
- Cenciarelli O, Pietropaoli S, Malizia A, Carestia M, D'Amico F, Sassolini A, et al. Ebola virus disease 2013–2014 outbreak in west Africa: an analysis of the epidemic spread and response. *Int J Microbiol*. 2015;2015:769121.
- Zanluca C, Melo VCA de, Mosimann ALP, Santos GIVD, Santos CNDD, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 Jun;110(4):569–72.
- Kafetzopoulou LE, Pullan ST, Lemey P, Suchard MA, Ehichioya DU, Pahlmann M, et al. Metagenomic sequencing at the epicenter of the Nigeria 2018 Lassa fever outbreak. *Science*. 2019 04;363(6422):74–7.
- Trovato M, Sartorius R, D'Apice L, Manco R, De Berardinis P. Viral Emerging Diseases: Challenges in Developing Vaccination Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:2130.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
- McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Mand Douglas Bennetts Princ Pract Infect Dis [Internet]*. 2015 [cited 2020 Nov 1];1928. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151770/>
- Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D, Cristea O, Zlatian O, Vinceti M, et al. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med*. 2020;45(6):1631–43.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1663–5.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6).
- Palazzi Sáfadi MA, Almeida da Silva CA. The challenging and unpredictable spectrum of COVID-19 in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2020;39:e2020192.
- Iannarella R, Lattanzi C, Cannata G, Argentiero A, Neglia C, Fainardi V, et al. Coronavirus infections in children: from SARS and MERS to COVID-19, a narrative review of epidemiological and clinical features. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2020 Sep 7;91(3):e2020032.
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422–6.
- Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child [Internet]*. 2020 Nov 30 [cited 2021 Apr 5].
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.



Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, *et al.* Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(19):1915–23.

de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug;55(8):1892–9.

Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, *et al.* A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 5];5(2):133–41. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30304-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30304-7/abstract)

Palazzi Sáfadi MA, Almeida da Silva CA, Yussef Afíune J, Fioretto JR, Amantéa SL. Nota de Alerta – Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19 [Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); 2020. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22682b-NA\\_-\\_NotificacaoObrigatoria\\_no\\_MS\\_dos\\_SIM-Covid19.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22682b-NA_-_NotificacaoObrigatoria_no_MS_dos_SIM-Covid19.pdf)

World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1277962/retrieve>

Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Child Basel Switz*. 2020 Jul 1;7(7).

Secretaria de Estado da Saúde de SC. Manual de Orientações da COVID-19 (vírus SARS-CoV-2) de Santa Catarina [Internet]. 2020 [cited 2021 May 4]. Available from: [https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Manual\\_23-10-atualizado.pdf](https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Manual_23-10-atualizado.pdf)

Shuren J, Stenzel T. Covid-19 Molecular Diagnostic Testing – Lessons Learned. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):e97.

Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, *et al.* Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e488–96.

Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>

Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020 May;55(5):1169–74.

Zhang C, Gu J, Chen Q, Deng N, Li J, Huang L, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series. *PLoS Med*. 2020 Jun;17(6):e1003130.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.

Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, *et al.* Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020 May 26;12(6).

Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020 May 26;58(6).

Lippi G, Horvath AR, Adeli K. Editorial and Executive Summary: IFCC Interim Guidelines on Clinical Laboratory testing during the COVID-19 Pandemic. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Oct 7;58(12):1965–9.

A decorative graphic consisting of a thin purple line that starts with a small dot on the left, moves horizontally, then diagonally up and right, then horizontally right, and finally diagonally down and right, ending in a horizontal line that spans across the top of the page.

# Doenças alérgicas

**Barbara Gonçalves da Silva; Fernanda Picchi Garcia;**

**Lucila Camargo Lopes de Oliveira e Luis Eduardo Coelho Andrade**

A alergia é uma reação de hipersensibilidade desencadeada pela exposição a estímulos conhecidos, como alimentos, polens, ácaros, fungos, insetos e medicamentos. Há várias manifestações alérgicas que podem envolver a participação de imunoglobulina E (IgE), a exemplo de asma, rinite, conjuntivite, eczema/dermatite e anafilaxia, bem como alergias alimentares e a fármacos. O quadro clínico ocorre após cada exposição ao alérgeno e, na maioria das vezes, a pessoa produz anticorpos IgE em resposta ao estímulo.

As doenças alérgicas têm aumentado ao longo das últimas duas décadas, estimando-se que 50% da população seja atópica – de 10% a 20% irá desenvolver rinoconjuntivite, de 5% a 7%, asma brônquica, e 20%, urticária em algum momento –, o que torna seu correto diagnóstico importante, mas não diminui sua complexidade. A história clínica requer a consideração de múltiplos fatores e, em determinadas situações, o laboratório clínico tem um papel importante na confirmação da alergia e na identificação dos alérgenos desencadeantes.

Para um diagnóstico acertado, portanto, há necessidade de uma boa história clínica, tanto do paciente quanto familiar, de exame físico detalhado e de



exames laboratoriais específicos, que podem ser realizados *in vivo*, no caso dos testes cutâneos e testes de provocação oral, e *in vitro*, no caso da IgE específica. No contexto da história clínica, ambas as categorias de testes ajudam o médico na identificação do alérgeno implicado e são instrumentais para um melhor controle dos sintomas, quer seja por meio de orientações ambientais e dietéticas apropriadas, quer seja pela proposta de imunoterapia eficaz.

Vale lembrar que os resultados devem ser interpretados de acordo com o quadro clínico, a idade e a história de exposição ao alérgeno suspeito. Ademais, um resultado positivo para IgE específica indica sensibilização e não necessariamente prediz que o paciente apresentará sintomas quando exposto ao respectivo alérgeno.

### **História clínica e exame físico**

O diagnóstico da doença alérgica começa com a história clínica e o exame físico, que caracterizam o tipo e a gravidade da reação, definem o tempo entre a exposição e o surgimento do quadro clínico e identificam condições associadas, história familiar de atopia, tratamentos realizados e a resposta a estes. Quando a história aponta sintomas alérgicos que podem estar relacionados a mecanismos imediatos desencadeados pela exposição ao alérgeno, a presença de IgE específica é confirmada por exames *in vivo* e/ou *in vitro*, os chamados testes primários.

No caso de a história não se correlacionar com esses testes, recomenda-se lançar mão dos testes secundários, como o de provocação – seja nasal, seja brônquica, seja oral –, que, contudo, devem ser feitos por especialista treinado, principalmente no que concerne à sua interpretação, e em ambiente apropriado para o manejo de reações graves.

A história não apenas confirma ou exclui a doença alérgica, como também sugere fatores etiológicos. A solicitação dos exames auxiliares deve ser sempre guiada pela história clínica, já que há a possibilidade de resultados positivos sem correlação clínica (sintomas) por ocasião da exposição ao alérgeno (resultados falso-positivos). A taxa de falso-positivos é bastante reduzida quando a indicação dos exames está associada a uma história clínica com sintomas condizentes de alergia às exposições.



## Alérgenos

Os alérgenos são geralmente proteínas de plantas, fungos, ácaros, parasitas, veneno de insetos, drogas e alimentos capazes de induzir a produção de anticorpos IgE em indivíduos atópicos geneticamente predispostos. Cada uma dessas fontes alergênicas compõe um extrato, no qual existe uma mistura complexa de material alergênico e não alergênico.

As proteínas contêm diferentes porções alergênicas, que possuem diferentes epítopos, regiões da molécula às quais a IgE correspondente se liga. Alguns epítopos são espécie-específicos para sua fonte, enquanto outros, por se assemelharem entre si, ocorrem em várias fontes alergênicas distintas, os chamados pan-alérgenos, responsáveis pelas reações cruzadas.

Os epítopos podem ser estáveis ou lábeis ao calor e à digestão proteica. Quanto maior a estabilidade, maior o risco de causarem sintomas ao paciente exposto. Tais diferenças, portanto, explicam a alergenicidade e a apresentação clínica em distintos contextos de exposição à fonte alergênica.

Com a chegada das técnicas de purificação bioquímica e clonagem molecular, muitos componentes alergênicos importantes foram identificados e purificados, ao passo que outros componentes das mesmas fontes alergênicas se mostraram inócuos. Esse conhecimento permitiu o desenvolvimento de testes para discriminação de IgE contra os componentes alergênicos mais relevantes e aqueles sem significado clínico, possibilitando um diagnóstico mais preciso e individualizado.

Os componentes moleculares possuem uma nomenclatura própria, constituída pelas três primeiras letras do gênero e a primeira letra da espécie da fonte alergênica, além do número do componente. Por exemplo, Gal d 1 (*Gallus domesticus*) é um componente molecular de importância alergênica na clara do ovo de galinha.

A seleção dos alérgenos apropriados para testar em um determinado paciente é determinada por quadro clínico, idade da criança e história de exposição alergênica, considerando-se que diferentes localidades geográficas podem resultar em padrões distintos de sensibilização e de manifestações clínicas. Não há necessidade de testar um alérgeno tolerado, para o qual não existe



história clínica de reação alérgica. Além disso, nos menores de três anos, é comum a positividade de testes alérgicos para alimentos que indicam sensibilização e não necessariamente alergia. Assim, para reduzir a possibilidade de resultados falso-positivos que impliquem dietas restritivas desnecessárias, não se recomenda a investigação, ou “triagem”, de alimentos já sabidamente tolerados.

Já nas crianças maiores de 3 anos a sensibilização clinicamente relevante a alérgenos inalatórios costuma aparecer, visto que, nessa faixa etária, a alergia se manifesta com quadro respiratório. Entre 3 e 4 anos, com frequência as crianças atópicas desenvolvem IgE específica para os alérgenos presentes no domicílio (*indoor*), como ácaros da poeira doméstica, epitélio de cão e gato, barata e fungos. Os alérgenos extradomiciliares (*outdoor*), a exemplo de polens de árvores e de gramíneas, desenvolvem-se mais tardiamente, sendo necessário o conhecimento da aerobiologia local.

Não existe padronização quanto ao número mínimo de alérgenos a ser testado nas crianças com sintomas respiratórios, embora o consenso indique que a pesquisa deva abranger ácaros, epitélio de cão e gato, fungos e polens a depender da exposição

Testar muitos alérgenos sem levar em consideração a história, a geografia e as características da doença pode levar a resultados positivos, mas clinicamente irrelevantes. Na suspeita de alergia alimentar, essa estratégia, não raro, implica restrição desnecessária a um alimento, o que gera impactos emocionais, sociais e nutricionais.

É importante enfatizar que a IgE específica não deve ser pesquisada na ausência de base fisiopatológica para doença mediada por IgE.

### **Testes diagnósticos *in vivo* (*prick* teste ou teste cutâneo de puntura)**

Os testes cutâneos são considerados padrão em acurácia e reprodutibilidade. Avaliam a sensibilização do indivíduo ao alérgeno. No *prick* teste, aplica-se o alérgeno na epiderme do paciente e, em seguida, realiza-se uma puntura, sem ocasionar sangramentos, com uma lanceta ou puntor. A leitura ocorre depois de 20 minutos. Considera-se positivo um teste com diâmetro médio



da pápula (média do diâmetro maior e seu transverso) pelo menos 3 mm maior que a pápula do controle negativo.

A utilização de extratos padronizados confere aos testes cutâneos valores preditivos positivos de 60%. Como raramente são negativos em reações mediadas por IgE, seu valor preditivo negativo chega a 95%. Os testes cutâneos apresentam sensibilidade entre 55% e 98% e especificidade de 70% a 90%.

Os dois maiores problemas desses exames no diagnóstico da alergia alimentar são a quantidade reduzida de extratos padronizados e disponíveis para uso clínico e a instabilidade de muitos alérgenos alimentares. Nos casos em que há uma história clara de relação entre determinado alérgeno e sintomas, com testes cutâneos negativos e ausência de extratos padronizados, pode-se lançar mão da utilização de alérgenos *in natura* para aplicação na pele, o chamado *prick to prick*, em que se perfura o alimento em questão e, em seguida, procede-se à picada da pele com a mesma lanceta. À semelhança do exame por puntura convencional, esse procedimento tem de ser acompanhado pelos controles positivo e negativo para sua correta interpretação.

## Testes diagnósticos *in vitro*

### ■ IgE total

Descoberta no fim da década de 60, a dosagem da IgE total tem sido utilizada como marcador inespecífico no auxílio à identificação da doença alérgica. Sua concentração na circulação depende da idade e constitui aproximadamente 0,0005% do total das imunoglobulinas séricas no adulto.

Embora o nível aumentado de IgE possa sugerir a presença de doença alérgica, esse achado não é específico, visto que seus níveis séricos sofrem interferência de fatores como idade, sexo, tabagismo e história familiar, além de poderem se elevar em algumas afecções não alérgicas, a exemplo de parasitoses intestinais ou cutâneas, malignidades (mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin), imunodeficiências primárias (síndrome de hiper-IgE, de Wiskott-Aldrich e de Nezelof) e de algumas doenças infecciosas (aspergilose e filariose pulmonares), entre outras.



Por outro lado, mais de metade dos doentes alérgicos apresenta valores séricos de IgE total dentro dos limites da normalidade, restringindo, por isso, seu valor preditivo.

### ■ IgE específica

As IgE específicas (sIgE, do inglês *specific IgE*) são anticorpos da classe IgE dirigidos contra determinados alérgenos. O teste para detecção e quantificação de sIgE é ainda genericamente denominado RAST – sigla em inglês derivada da abreviatura da primeira técnica disponível para esse fim, *radioallergosorbent test*. Estão disponíveis testes de sIgE para alérgenos inalatórios, alimentares, de alguns medicamentos e provenientes de insetos.

A mensuração de sIgE é utilizada para complementar uma investigação ou em caso de contraindicações para os testes cutâneos, como ocorre em dermatoses extensas, impossibilidade de suspender medicamentos que interferem nos resultados, dermografismo etc.

Níveis sanguíneos elevados de sIgE podem indicar alergia quando associados a uma reatividade clínica manifesta quando da exposição ao respectivo alérgeno, ou apontar apenas sensibilização, quando o alérgeno é clinicamente tolerado (*tabela 1*).

Tabela 1

#### Valores de sIgE

##### Grau de sensibilização (correlação clínica)

0,10 – 0,70 kU/L	Baixo
0,70 – 3,50 kU/L	Moderado
>3,50 kU/L	Alto



O nível sérico de sIgE também fornece alguma informação quanto à probabilidade de o respectivo alérgeno realmente ter implicação no quadro clínico do paciente. Um valor de 2,5 kU/L de sIgE ao amendoim, por exemplo, pode estar relacionado a um risco de reação anafilática grave ou apenas indicar sensibilização. No entanto, a probabilidade de reação clínica pela exposição ao alérgeno aumenta com uma concentração crescente de sIgE, embora valores menores não devam ser menosprezados. Valores de *cutoff* de sIgE preditivos de reatividade clínica estão disponíveis para alguns alérgenos alimentares, o que pode diminuir a necessidade do teste de provocação duplo-cego placebo controlado – o padrão-ouro no diagnóstico da alergia alimentar. Contudo, essa diretriz deve ser vista com cautela, pois os níveis de recomendação variam de acordo com os diferentes estudos, com a população avaliada, com os protocolos seguidos e com as análises estatísticas empregadas.

A determinação de sIgE apresenta algumas limitações capazes de comprometer seu valor diagnóstico. Uma delas é a reatividade cruzada, que pressupõe a existência de componentes moleculares de fontes alergênicas distintas, reconhecidos pelo mesmo anticorpo IgE devido à homologia estrutural entre eles, com presença de epítomos comuns, podendo levar a resultados positivos clinicamente irrelevantes. Um exemplo é a tropomiosina, proteína responsável por reatividade cruzada entre ácaros, baratas, camarão, lagosta e caranguejo. Em algumas ocasiões, indivíduos sensibilizados para a tropomiosina do ácaro apresentam exames positivos para as demais fontes que contém tropomiosina, como as já mencionadas.

Também podem ocorrer resultados falso-negativos, uma vez que nem todos os alérgenos naturais e componentes alergênicos estão caracterizados e disponíveis comercialmente. Além disso, uma sIgE positiva, por si só, não comprova a presença de alergia nem prevê a gravidade de uma reação alérgica, devendo a interpretação do resultado ser sempre feita com base na história clínica. De fato, apesar da evolução tecnológica do diagnóstico *in vitro*, mais de 20% dos indivíduos com sIgE positiva são assintomáticos.

O teste ideal para a determinação de sIgE seria aquele cujo resultado, positivo ou negativo, teria especificidade e sensibilidade de 100%. Infelizmente, mesmo com o aperfeiçoamento das técnicas



laboratoriais, não é esse o caso. Portanto, o papel do laboratório no diagnóstico das alergias deve ser sempre considerado como complementar e sujeito à integração com o quadro clínico e os resultados dos testes *in vitro*.

## IgE e doenças alérgicas

As manifestações clínicas da atopia iniciam-se nos primeiros anos de vida, sendo fundamental a identificação das crianças de risco para implementação de medidas preventivas e de controle da doença. O quadro clínico segue um padrão evolutivo característico, denominado marcha atópica, começando pela dermatite atópica, seguida pela alergia alimentar e, posteriormente, pelos sintomas respiratórios decorrentes da asma e da rinite.

A maioria dos pacientes com sintomas após a exposição ao alérgeno apresenta níveis séricos elevados da sIgE para esse elemento, o que indica sensibilização. Mas apenas isso não basta para o diagnóstico da alergia, pois indivíduos sensibilizados podem ser assintomáticos durante a exposição ao alérgeno em questão.

A seleção de alérgenos para os quais pesquisar a sIgE baseia-se no quadro clínico, na idade, na exposição ambiental e nos *hobbies*. Quando a história não direciona para fontes alergênicas definidas, pode-se lançar mão da abordagem qualitativa múltipla, que confirma ou exclui a presença de sensibilização mediada por IgE a um conjunto de alérgenos. Existem painéis que contêm os alérgenos inaláveis mais prevalentes (poeira doméstica, ácaros, polens, fungos e epitélios de cão e gato), responsáveis por mais de 90% das alergias em indivíduos acima dos 5 anos de idade, enquanto outros são compostos por alérgenos inaláveis e alimentares (leite de vaca, ovo, amendoim, camarão, *Dermatophagoides pteronyssinus*, epitélios de cão e gato e polens), que, em conjunto, representam cerca de 98% dos alérgenos responsáveis pelas alergias em crianças com menos de 5 anos. Numa segunda fase, diante de positividade dessa avaliação qualitativa preliminar, realiza-se a quantificação das sIgE, conforme os alérgenos contidos no painel. Com essa estratégia, é possível melhorar a relação custo/benefício da determinação das sIgE (*tabela 2*).



Tabela 2

### Formas de solicitação da sIgE

<b>Categoria</b>	<b>Explicação</b>	<b>Quando solicitar</b>
<b>Alérgenos isolados</b>	Dosagem para um alérgeno específico	Quando há suspeita de um ou mais alérgenos bem definidos
<b>Alérgenos múltiplos (Painéis de alérgenos não individualizados)</b>	Painel composto por uma mistura de alérgenos	Quando a história clínica não define alérgenos específicos suspeitos
<b>Componente molecular de alérgeno isolado ou conjunto de componentes isolados em plataforma fixa</b>	Dosagem para sIgE contra uma ou mais proteínas específicas (recombinante ou purificada) de alérgenos relevantes	Faz parte da investigação terciária (após história clínica e sIgE) para refinamento na definição do impacto clínico da sIgE identificada na investigação inicial

Na investigação da alergia alimentar, quando a pesquisa da sIgE se mostra negativa, o diagnóstico não deve ser afastado, principalmente diante de uma história convincente. Nesse caso, há indicação de realizar o teste de provocação oral (TPO), método mais confiável para estabelecer ou excluir o diagnóstico de alergia alimentar ou, então, para verificar a aquisição de tolerância ao alimento. Durante o TPO, o indivíduo deve ingerir o alimento implicado em doses crescentes, sob observação médica, para que se possa verificar a ocorrência ou não de reações adversas, documentar a natureza dos sinais e sintomas observados e a quantidade de alimento necessária para deflagrá-los. Em função da possibilidade de anafilaxia, esse exame tem de ser realizado em ambiente adequado para o manejo de reações graves, sob os cuidados de médico especialista.

É importante frisar que a concentração da sIgE não se correlaciona com a gravidade do quadro clínico, embora possa estar associada com a probabilidade de o alérgeno em questão realmente



provocar reação alérgica. Sua diminuição, por outro lado, pode significar desenvolvimento de tolerância, embora haja necessidade de confirmação com o TPO.

Para a investigação da reação a medicamentos, apesar de muitas drogas e seus metabólitos serem capazes de induzir a produção de anticorpos IgE, existem poucos testes *in vitro* de sIgE para medicamentos. Entre os poucos disponíveis, incluem-se as penicilinas e seus metabólitos e a insulina. Nessas situações, o diagnóstico se baseia principalmente nos testes cutâneos ou de provocação oral, realizados por especialistas. Contudo, uma vez que menos de 30% dos pacientes com história provável de alergia a medicamentos têm esses exames positivos, há necessidade de testes de provocação em tais circunstâncias.

A mensuração da sIgE específica está indicada para avaliar crianças com sinais precoces de doença alérgica, incluindo eczema, sintomas gastrointestinais, sibilos e rinite, bem como para confirmar a sensibilização aos alimentos em crianças com suspeita de alergia alimentar. Além disso, a sIgE serve para analisar a sensibilização aos alérgenos de veneno de insetos, principalmente diante de conflito no resultado do teste cutâneo, para corroborar o diagnóstico de reação à penicilina e, finalmente, nos casos de suspeita de alergia ao látex.

### **Diagnóstico baseado em componentes moleculares: tecnologia de *microarray***

Os testes *in vitro* tradicionais para investigação da alergia mediada por IgE são feitos com extratos de alérgenos naturais, que contêm uma mistura de moléculas alergênicas e não alergênicas de difícil padronização. Esses extratos quantificam sIgE contra elementos da fonte alergênica, não conseguindo revelar a entidade molecular que elas reconhecem. Desse modo, a investigação baseada na quantificação de sIgE com o uso de extratos brutos de fontes alergênicas não discrimina os doentes polissensibilizados com fontes alergênicas não relacionadas, como ocorre nos casos de reatividade cruzada que surgem, por exemplo, em indivíduos alérgicos ao pólen, frequentemente sensibilizados também para outras fontes alérgicas.

Nas últimas décadas, têm sido identificados, isolados e purificados ou sintetizados múltiplos componentes moleculares de diversas fontes alergênicas, seja mediante técnicas refinadas de



purificação bioquímica, seja mediante tecnologia de DNA recombinante. Assim, componentes alergênicos de elevada pureza e qualidade estão disponíveis como substrato para pesquisa de IgE *in vitro*. Tais elementos têm capacidade de ligação às IgE comparável à dos alérgenos naturais e geralmente apresentam boa reatividade em testes diagnósticos *in vitro* e *in vivo*. A designação dos alérgenos recombinantes foi estabelecida em conformidade com a nomenclatura oficial ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)), com suas respectivas funções bioquímicas.

À abordagem diagnóstica que permite definir o padrão de sensibilização alergênica de um paciente em nível molecular, em plataformas *singleplex* (monocomponentes) ou, mais recentemente, por *multiplex*, dá-se o nome de técnica de diagnóstico molecular ou de diagnóstico resolvido por componentes, expressão conhecida pela sigla CRD, de *Component Resolved Diagnosis*. O CRD identifica a presença de IgE para proteínas individuais, que podem ser específicas/exclusivas de determinadas fontes alergênicas – componente alergênico específico de espécie – ou existir em múltiplas fontes alergênicas – pan-alérgeno/componente alergênico marcador de reatividade cruzada.

A utilização do CRD auxilia a discriminar a sensibilização genuína da reatividade cruzada nos pacientes polissensibilizados, além de identificar o risco de reação grave ou persistente, o que auxilia sobremaneira a investigação clínica e pode reduzir a necessidade do TPO quando se trata de investigação da alergia alimentar (*tabela 3*).



Tabela 3

## Exemplos de componentes moleculares com utilidade clínica na investigação de alergia

COMPONENTES DE ALÉRGENOS, NATIVOS E RECOMBINANTES				
Fonte alergênica	Espécie biológica	Componente molecular	Código	Relevância clínica
<b>POLENS DE GRAMÍNEAS</b>				
<b>Bermuda</b>	<i>Cynodon dactylon</i> (grama bermuda)	nCyn d 1	g216	Alérgeno principal, marcador de sensibilização ao <i>Alopecurus pratensis</i> e outros polens de gramíneas da subfamília Chlorideae; a reatividade da IgE pode ser parcialmente devida à reatividade ao CCD
	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 1	g205	<i>Phleum pratense</i> : não encontrada no Brasil, mas com extensa reatividade cruzada com o <i>Lolium multiflorum</i> (azevém), principal antígeno polínico no sul do País; Phl p 1 é o alérgeno principal, marcador de sensibilização para grama timótea e outras gramíneas, como Poaceae
	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 2	g206	Alérgeno menor, marcador de sensibilização ao pólen de capim timóteo e outros polens de gramíneas da subfamília Pooideae (por exemplo, centeio, grama de prado liso, grama de centeio)
	<i>Phleum pratense</i>	nPhl p 4	g208	Alérgeno menor, marcador de sensibilização ao pólen de timóteo e a outros polens de gramíneas; a reatividade da IgE pode ser parcialmente baseada na reatividade ao componente CCD
	<i>Phleum pratense</i>	Phl p 5b	g215	Alérgeno principal; baixo risco de reação cruzada
	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 6	g209	Alérgeno principal; no início da alergia a gramíneas, após sensibilização com Phl p 1, segue para Phl p 2 e Phl p 4; depois, para Phl p 5, Phl p 6 e Phl p 11
	<i>Phleum pratense</i>	Phl p 7	g210	Sensibilizações suspeitas a pan-alérgenos de pólen podem ser efetivamente confirmadas pela mensuração de IgE específica para um dos membros da família das profilinas (Phl p 12 ou Bet v 2) e da família das polcalcinas (Phl p 7 ou Bet v 4)
	<i>Phleum pratense</i>	Phl p 11	g211	Expresso em algumas frutas e vegetais, principalmente da família Rosaceae (maçã, pera, pêssego)
	<i>Phleum pratense</i>	Phl p 12 (profilina)	g212	Sensibilizações suspeitas a pan-alérgenos de pólen podem ser efetivamente confirmadas pela mensuração da IgE específica para um dos membros da família das profilinas (Phl p 12 ou Bet v 2) e da família das polcalcinas (Phl p 7 ou Bet v 4)
	<i>Phleum pratense</i>	Phl p 1, rPhl p 5b	g213	Alérgenos principais; baixo risco de reação cruzada

&gt;



&gt;

Fonte alergênica	Espécie biológica	Componente molecular	Código	Relevância clínica
	<i>Phleum pratense</i>	Phl p 7, rPhl p 12	g214	Sensibilizações suspeitas a pan-alérgenos de pólen podem ser efetivamente confirmadas pela mensuração de IgE específica para um dos membros da família das profilinas (Phl p 12 ou Bet v 2) e da família das polcalcinas (Phl p 7 ou Bet v 4)
<b>POLENS DE ERVAS DANINHAS</b>				
<b>Ambrósia</b>	<i>Ambrosia artemisiifolia</i> ( <i>A. elatior</i> )	Amb a 1	w230	Marcador de sensibilidade específica à ambrósia; possível utilidade para imunoterapia específica
<b>Artemísia</b>	<i>Artemisia vulgaris</i>	Art v 1	w231	Marcador de sensibilidade específica à artemísia; possível utilidade para imunoterapia específica
	<i>Artemisia vulgaris</i>	Art v 3 (LTP)	w233	Marcador de sensibilidade específica à artemísia; possível utilidade para imunoterapia específica; possível reatividade cruzada com outras LTP, como Pre p 3 e Cor a 8; poderia ajudar a prevenir a síndrome polens-alimentos
<b>Barrilha-espinhosa</b>	<i>Salsola kali</i>	Sal k 1	w232	Marcador de sensibilidade específica à salsola; possível utilidade para imunoterapia específica
<b>Erva-de-nossa-senhora</b>	<i>Parietaria judaica</i> (fura-paredes)	Par j 2 (LTP)	w211	Marcador de sensibilidade específica à parietária; possível utilidade para imunoterapia específica
<b>Língua-de-ovelha</b>	<i>Plantago lanceolata</i>	Pla l 1	w234	Semelhante a Ole e 1
<b>POLENS DE ÁRVORES</b>				
<b>Bétula (videiro)</b>	<i>Betula verrucosa</i>	Bet v 1 (PR-10)	t215	Marcador para a sensibilização primária ao pólen da árvore bétula (assim como todos os outros membros dessa família); também indica reatividade cruzada com uma série de outros alérgenos de bétula e derivados de plantas, como pêssegos, nectarinas, damascos, morangos, framboesas, figos, mangas, caqui, jaca, nozes, batatas, tomates e salsa
	<i>Betula verrucosa</i>	Bet v 2 (profilina)	t216	Reatividade cruzada entre polens de plantas, alimentos vegetais e látex
	<i>Betula verrucosa</i>	Bet v 4	t220	Reação cruzada com vários polens de plantas
	<i>Betula verrucosa</i>	Bet v 6	t225	Alérgeno menor
	<i>Betula verrucosa</i>	Bet v 2, rBet v 4	t221	Reação cruzada com vários polens de plantas
<b>Cipreste</b>	<i>Cupressus arizonica</i> (cipreste)	Cup a 1	t226	Alérgeno principal e marcador de alergia
<b>Oliveira</b>	<i>Olea europea</i> (oliveira)	Ole e 1	t224	Alérgeno principal e marcador de alergia; reação cruzada entre os polens da árvore <i>Lamiales</i>
	<i>Olea europeae</i>	Ole e 7 (LTP)	t227	Alérgeno menor e com reatividade cruzada limitada com outras nsLTP
	<i>Olea europeae</i>	Ole e 9	t240	Alérgeno menor, responsável pela síndrome pólen-fruta-látex
<b>Folha-de-plátano</b>	<i>Platanus acerifolia</i> (maple leaf sycamore, London plane)	Pla a 1	t241	Alérgeno principal e marcador de alergia



Fonte alergênica	Espécie biológica	Componente molecular	Código	Relevância clínica
<b>MICROORGANISMOS</b>				
<b>Alternaria alternata</b>	<i>Alternaria alternata</i>	Alt a 1	m229	Marcador de sensibilização ao fungo <i>outdoor Alternari</i> ; indica risco de asma
<b>Aspergillus fumigatus</b>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1	m218	Marcador de sensibilização ao <i>Aspergillus fumigatus</i> ; sensibilização apenas para Asp f 1 e Asp f 3 está associada à asma
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 2	m219	Marcador de sensibilização ao <i>Aspergillus fumigatus</i> ; evidência de aspergilose broncopulmonar alérgica em conjunto com valores positivos para Asp f 2, 4, 6
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 3	m220	Marcador de sensibilização ao <i>Aspergillus fumigatus</i> ; sensibilização apenas para Asp f 1 e Asp f 3 está associada à asma
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 4	m221	Marcador de sensibilização ao <i>Aspergillus fumigatus</i> ; evidência de aspergilose broncopulmonar alérgica em conjunto com valores positivos para Asp f 2, 4, 6
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 6	m222	Marcador de sensibilização ao <i>Aspergillus fumigatus</i> ; evidência de aspergilose broncopulmonar alérgica em conjunto com valores positivos para Asp f 2, 4, 6
<b>EPITÉLIO E PROTEÍNA ANIMAL</b>				
<b>Cão</b>	<i>Canis familiaris</i>	Can f 1	e101	Alérgeno maior e indicativo de sensibilização primária a cães; presente em 50-75% dos alérgicos a cão
	<i>Canis familiaris</i>	Can f 2	e102	Alérgeno maior e indicativo de sensibilização primária a cães; pacientes sensibilizados a Can f 2 estão associados à gravidade da asma; presente em 22% a 30% dos alérgicos a cão
	<i>Canis familiaris</i>	Can f 3 (albumina sérica)	e221	Albumina sérica que apresenta reatividade cruzada com outras albuminas, como a do gato (Fel d 2); presente em 35% dos alérgicos a cão
	<i>Canis familiaris</i>	Can f 4	e229	Cerca de 35% dos indivíduos alérgicos a cão apresentam positividade para esse componente
	<i>Canis familiaris</i>	Can f 5	e226	É uma caliceína prostática, expressa na próstata. Por ser um alérgeno maior, quando presente, indica sensibilização associada a cães machos. Monossensibilização pode sugerir que cães fêmeas são animais de estimação adequados. Presente em aproximadamente 70% dos pacientes sensibilizados a cães e, dentre estes, de 30% a 60% são monossensibilizados
<b>Gato</b>	<i>Felis domesticus</i>	Fel d 1	e94	Alérgeno maior e marcador de sensibilização ao gato
	<i>Felis domesticus</i>	Fed d 4	e228	Alérgeno maior e indicativo de sensibilização primária a gatos; a sensibilização a Fel d 4 associa-se à asma grave; 63% das pessoas alérgicas a gato apresentam positividade a tal componente. Risco moderado de reação cruzada com Can f 6 e Equ c 1





&gt;

Fonte alergênica	Espécie biológica	Componente molecular	Código	Relevância clínica
	<i>Felis domesticus</i>	Fel d 2 (albumina sérica)	e220	Alérgeno menor, que pode levar à reação cruzada com outras albuminas; pode ser sensibilizante primário na síndrome porco-gato; a sensibilização varia entre 14% e 23%
	<i>Felis domesticus</i>	Fel d 7	e231	Apresenta elevada identidade com Can f 1 (62%), levando à reatividade cruzada
<b>Cavalo</b>	<i>Equus caballus</i>	Equ c 1	e227	Tem reação cruzada com Can f 6; a sensibilização a esse componente está presente em 76% dos pacientes alérgicos a cavalo e foi associada à asma grave na infância
	<i>Bos spp.</i>	Bos d 6 BSA (albumina sérica)	e204	Responsável por reatividade cruzada
	<i>Sus scrofa</i>	Sus s1 (albumina sérica)	e222	Responsável por reatividade cruzada
<b>ÁCAROS DA POEIRA DOMÉSTICA</b>				
<b>Dermatophagoides pteronyssinus</b>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1	d202	Presente em 80% a 90% dos alérgicos a ácaros
	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 10 (tropomiosina)	d205	Reatividade cruzada com barata e camarão
	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 2	d203	Presente em 80% a 90% dos alérgicos a ácaros
	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 23	d209	Marcador precoce de alergia ao ácaro da poeira doméstica, associado à asma. Cerca de 4-6% dos pacientes são monossensibilizados. A IgE anti-Der p 23 encontra-se em 70% dos alérgicos a ácaros
<b>VENENOS</b>				
<b>Abelha</b>	<i>Apis mellifera</i>	Api m 1 (fosfolipase A2)	i208	Alérgeno principal, marcador de sensibilização ao veneno de abelha
	<i>Apis mellifera</i>	Api m 2	i214	Alérgeno menor, marcador de sensibilização ao veneno de abelha; possível reatividade cruzada com a hialuronidase de veneno de vespa (Ves v 2)
	<i>Apis mellifera</i>	Api m 3	i215	Alérgeno principal, marcador de sensibilização ao veneno de abelha
	<i>Apis mellifera</i>	Api m 5	i216	Alérgeno principal e de reatividade cruzada (com a vitelogenina do veneno de vespa (Ves v 3)
	<i>Apis mellifera</i>	Api m 10	i217	Alérgeno principal, marcador de sensibilização ao veneno de abelha
<b>VESPA</b>				
	<i>Vespula vulgaris</i>	rVes v 1 (fosfolipase A1)	i211	Alérgeno principal, marcador de sensibilização ao veneno de vespa. É um dos três principais alérgenos encontrados no veneno de vespa: Ves v 1 (fosfolipase A1), Ves v 2 (hialuronidase) e Ves v 5 (antígeno 5)
	<i>Vespula vulgaris</i>	rVes v 5	i209	Alérgeno principal, marcador de sensibilização ao veneno de vespa



Fonte alergênica	Espécie biológica	Componente molecular	Código	Relevância clínica
<b>Vespa do papel (marimbondo)</b>	<i>Polistes dominulus</i>	rPol d 5	i210	Alérgeno principal, marcador de sensibilização ao veneno de vespa; elevada reatividade cruzada com outros antígenos 5, como Ves v 5
<b>OCUPACIONAL</b>				
<b>Látex</b>	<i>Hevea brasiliensis</i>	rHev b 1	k215	Marcador de sensibilização para látex; alérgeno principal nos pacientes com espinha bífida
	<i>Hevea brasiliensis</i>	rHev b 3	k217	Marcador de sensibilização para látex; alérgeno principal nos pacientes com espinha bífida
	<i>Hevea brasiliensis</i>	rHev b 5	k218	Marcador de sensibilização para látex; alérgeno principal nos pacientes com espinha bífida e nos profissionais da área de saúde; reação cruzada com kiwi
	<i>Hevea brasiliensis</i>	rHev b 6.02	k220	Marcador de sensibilização para látex; alérgeno principal nos profissionais da área de saúde; reação cruzada com abacate, castanhas e banana
	<i>Hevea brasiliensis</i>	rHev b 8 (profilina)	k221	Reação cruzada com banana e polens
	<i>Hevea brasiliensis</i>	rHev b 11 (profilina)	k224	Reatividade cruzada com outras profilinas, como abacate, castanhas e banana. Tem homologia com Hev b 6.02
<b>ALIMENTOS</b>				
<b>Abacaxi</b>	<i>Ananas comosus</i>	nAna c 2 (bromelina)	k202	Causa predominantemente sintomas respiratórios; alergia ocupacional
<b>Fungo</b>	<i>Aspergillus oryzae</i>	nAsp o 21 (alfa-amilase)	k87	Presente em 35% dos padeiros com asma e rinite
<b>Mamão</b>	<i>Carica papaya</i>	nCar p 1 (papaína)	k201	Potencial reatividade cruzada com bromelaina e ficina (figo)
<b>Ovo de galinha</b>	<i>Gallus spp</i>	nGal d 4 (lisozima)	k208	Alérgeno menor; presente em 67% dos alérgicos à clara do ovo
<b>Porco</b>	<i>Sus scrofa</i>	nSus s (pepsina)	k213	Pode causar sintomas alérgicos nos pacientes sensibilizados
<b>Kiwi</b>	<i>Actinidia deliciosa</i>	rAct d 8 PR-10	f430	Presente nos alérgicos à bétula
<b>Castanha de caju</b>	<i>Anacardium occidentale</i>	Ana o 3	f443	Proteína de armazenamento; marcador diagnóstico de alergia; pode haver reação cruzada com pistache ( <i>Pistacia vera</i> – Pis v 1)
<b>Amendoim</b>	<i>Arachis hypogaea</i>	Ara h 1	f422	Proteína de armazenamento; estável ao calor e à digestão; alto risco de anafilaxia; pode ocorrer reação cruzada com outras nozes
	<i>Arachis hypogaea</i>	Ara h 2	f423	Sensibilização genuína; proteína de armazenamento; estável ao calor e à digestão; alto risco de anafilaxia; pode ocorrer reação cruzada com outras nozes
	<i>Arachis hypogaea</i>	Ara h 3	f424	Proteína de armazenamento; estável ao calor e à digestão; alto risco de anafilaxia; pode ocorrer reação cruzada com outras nozes





&gt;

Fonte alergênica	Espécie biológica	Componente molecular	Código	Relevância clínica
	<i>Arachis hypogaea</i>	Ara h 6	f447	Proteína de armazenamento; estável ao calor e à digestão; alto risco de anafilaxia; pode ocorrer reação cruzada com outras nozes
	<i>Arachis hypogaea</i>	Ara h 8 (PR-10)	f352	Marcador de reação cruzada; indivíduos assintomáticos ou com síndrome da alergia oral
	<i>Arachis hypogaea</i>	Ara h 9 (LTP)	f427	Risco de anafilaxia no Mediterrâneo
<b>Castanha-do-pará</b>	<i>Bertholletia excelsa</i>	Ber e 1	f354	Espécie-específico. Proteína de armazenamento, responsável por reações sistêmicas
<b>Leite</b>	<i>Bos spp.</i>	Bos d 4 (alfa-lactalbumina)	f76	Indica reação ao leite fresco
	<i>Bos spp.</i>	Bos d 5 (beta-lactoglobulina)	f77	Diminuição indica tolerância
	<i>Bos spp.</i>	Bos d 8 (caseína)	f78	Indica persistência e a reação ocorre com todas as formas de apresentação do leite (processados)
<b>Avelã</b>	<i>Corylus avellana</i>	Cor a 1 (PR-10)	f428	Espécie-específico. Instável ao calor e à digestão. Associado principalmente a reações locais. Avelãs torradas podem ser toleradas.
	<i>Corylus avellana</i>	Cor a 8 (LTP)	f425	Responsável por reatividade cruzada
	<i>Corylus avellana</i>	Cor a 9	f440	Alergia clínica à avelã (baixo risco de reatividade cruzada); elevado risco de reações alérgicas graves
	<i>Corylus avellana</i>	Cor a 14	f439	Alergia clínica à avelã (baixo risco de reatividade cruzada); elevado risco de reações alérgicas graves
	<i>Corylus avellana</i>	Cor a 8 (LTP)	f425	Responsável por reatividade cruzada
<b>Carpa</b>	<i>Cyprinus carpio</i>	Cyp c 1	f355	Parvalbumina, um pan-alérgeno; se positivo, a possibilidade de reação cruzada com outros peixes é grande
<b>Bacalhau</b>	<i>Gadus morhua</i>	Gad c 1	f426	Parvalbumina, um pan-alérgeno; se positivo, a possibilidade de reação cruzada com outros peixes é grande
<b>Ovo</b>	<i>Gallus spp.</i>	Gal d 1 (ovomucoide)	f233	Indica quadro clínico mais persistente
	<i>Gallus spp.</i>	Gal d 2 (ovalbumina)	f232	Risco de reação com ovo cru ou levemente cozido
	<i>Gallus spp.</i>	Gal d 3 (conalbumina)	f323	Risco de reação com ovo cru ou levemente cozido
	<i>Gallus spp.</i>	Gal d 4 (lisozima)	K208	Um terço dos alérgicos ao ovo pode ser sensibilizado com lisozima e ainda não se sabe sua relevância clínica na alergia ao ovo
<b>Soja</b>	<i>Glycine max</i>	Gly m 4 (PR-10)	f353	Indica possibilidade de reação leve
	<i>Glycine max</i>	Gly m 5 (beta-conglicina)	f431	Risco de reação grave



Fonte alergênica	Espécie biológica	Componente molecular	Código	Relevância clínica
	<i>Glycine max</i>	Gly m 6 (glicinina)	f432	Risco de reação grave
<b>Nozes</b>	<i>Juglans regia</i>	Jug r 1	f441	Espécie-específico. Proteína de armazenamento (albumina 2S). Estável ao calor e à digestão. Altamente abundante nas nozes. Associado a reações sistêmicas
	<i>Juglans regia</i>	Jug r 3 (LTP)	f442	Responsável por reatividade cruzada. Estável ao calor e à digestão. Associado a reações locais e sistêmicas
<b>Maçã</b>	<i>Malus domestica</i>	Mal d 1 (PR-10)	f434	Nível aumentado em alérgicos à bétula; positivo em 15% a 70% dos alérgicos à maçã; fator de risco: consumo de frutas cruas
	<i>Malus domestica</i>	Mal d 3 (LTP)	f435	Fator de risco: consumo de frutas cruas e processadas
<b>Camarão</b>	<i>Penaeus aztecus</i>	Pen a 1 (tropomiosina)	f351	Alergia clínica ao camarão (baixo risco de reatividade cruzada com ácaros)
<b>Pêssego</b>	<i>Prunus persica</i>	Pru p 1 (PR-10)	f419	Responsável por reatividade cruzada
	<i>Prunus persica</i>	Pru p 3 (LTP)	f420	Responsável por reatividade cruzada
<b>Trigo</b>	<i>Triticum aestivum</i>	Tri a 14 (LTP)	f433	Associado à reação local e sistêmica. Estável ao calor e à digestão. Tem relação com anafilaxia dependente do exercício
	<i>Triticum spp.</i>	Tri a 19 (ômega-5 gliadina)	f416	Alergia primária ao trigo (baixo risco de reatividade cruzada ao pólen); elevado risco de reação grave; biomarcador de resistência para alergia ao trigo
<b>MISCELÂNEA</b>				
	Alfa-gal	nGal-alpha-1,3-gal	o215	Marcador de risco para alergia à carne vermelha. A sensibilização pode causar alergia sistêmica tardia (após ingestão de carne vermelha, resíduos, gelatina ou laticínios). Auxilia o diagnóstico dos casos de anafilaxia idiopática. Mordidas de carrapato podem causar sensibilização a alfa-gal
	Bromelina	MUXF3 (CCD)	o214	Encontrado na maioria das plantas, podendo levar à produção de IgE, sendo rara a associação com sintomas clínicos.

*Salsola*: barrilha-espinhosa, barrilheira, barrilheira-espinhosa, gramata, soda, soda-espinhosa ou trago-espinhoso.

*Parietaria judaica*: erva-das-muralhas, erva-das-paredes, erva-de-nossa-senhora, erva-de-santana, erva-do-amorra, erva-dos-muros, erva-fura-paredes, fava-da-cova, helxina, parietária, pulitaina, pulitária, urtiga-mansa.

*Plantago lanceolata*: acatá, calracho, carrajó, carrijó, carrojó, corrijó, corrió, erva-de-ovelha, língua-de-ovelha, língua-de-vaca, orelha-de-cabra, ovelha, tanchagem, tanchagem-das-boticas, tanchagem-menor, tanchagem-ordinária, tanchagem-terrestre, tantage.

*Platanus acerifolia*: plátano comum, plátano híbrido, plátano europeu e plátano de Londres.

LTP: proteína de transferência lipídica; encontrada em frutas, legumes, nozes e polens; associada a reações sistêmicas e quadros clínicos mais graves  
PR-10: *pathogenesis related protein 10*; homóloga da Bet v 1; frequentemente associada a sintomas locais, como a síndrome da alergia oral; encontrada em polens, frutas, legumes e nozes.

Profilina: encontrada em alimentos de origem vegetal, látex, grama, arbustos, insetos e polens de árvores; raramente associada a sintomas clínicos.

CCD: determinantes de carboidratos com reatividade cruzada; encontrados em polens, alimentos vegetais, insetos e venenos; raramente provocam reações alérgicas, mas podem produzir resultados positivos em testes *in vitro* aos alérgenos que os contêm.



Há imunoenaios multiplex em fase sólida, que identificam sIgE contra uma grande variedade de componentes moleculares purificados de fontes naturais ou recombinantes, incluindo mais de uma centena de componentes moleculares de dezenas de fontes alergênicas diferentes, usando mínimo volume de soro ou plasma. Tais testes permitem uma abordagem abrangente e detalhada, cuja interpretação apresenta potencialmente maior complexidade, mas que pode possibilitar um diagnóstico muito mais preciso. Esse tipo de exame não está indicado para pacientes com história clínica sugestiva para poucos alérgenos, os quais devem ser investigados com o uso de testes para sIgE para os respectivos alérgenos individuais. Por exemplo, um paciente com história claramente sugestiva de alergia a frutos do mar deve ser investigado com dosagem de sIgE para esses alérgenos. Por outro lado, indivíduos com múltiplas sensibilizações, assim como aqueles suspeitos de sintomas desencadeados por reação cruzada de difícil definição clínica, podem se beneficiar das plataformas *multiplex*. Um ponto fraco do método *multiplex* está na impossibilidade de detectar todos os componentes de alérgenos existentes, já que os testes disponíveis só reconhecem aqueles que estiverem inseridos na versão disponível.

Os testes de IgE baseados em *microarray* podem acelerar o diagnóstico, pois analisam de forma simultânea vários parâmetros em poucas horas. Além disso, utilizam uma amostra mínima de soro do paciente, permitem adotar medidas profiláticas, quando aplicável, em termos de reatividade cruzada, otimizam o diagnóstico de situações particulares, como a alergia alimentar e a alergia ao látex, e possibilitam elaborar imunoterapia específica adequada a cada doente, de acordo com seu perfil de sensibilização. Por outro lado, têm um custo elevado e geram uma plethora de informações, muitas vezes difíceis de harmonizar ao quadro clínico. Portanto, devem ser reservados para casos bem selecionados, evitando-se seu uso indiscriminado.



## Outros testes

### **Determinação de mediadores da resposta alérgica e de marcadores de ativação de basófilos**

#### ■ **Teste de ativação dos basófilos**

Os basófilos, quando ativados, liberam vários mediadores, como a histamina e os sulfidoleucotrienos, que são responsáveis por várias das manifestações alérgicas. Ademais, aumentam a expressão de determinados marcadores de membrana. Essas propriedades são utilizadas nos testes de ativação de basófilos (BAT). Alguns destes testes se baseiam na dosagem dos mediadores solúveis liberados, como a histamina e o leucotrieno C4, enquanto outros são feitos com a observação microscópica direta da desgranulação dos basófilos e outros, ainda, com a avaliação por citometria de fluxo da expressão de moléculas na membrana do basófilo ativado, como o CD63.

O fundamento da técnica está no fato de que os basófilos, ao serem sensibilizados pela ligação da IgE específica ao receptor de superfície Fc $\epsilon$ RI, ativam-se na presença do alérgeno e expressam, na membrana citoplasmática, uma alta concentração de marcadores de superfície, como CD45, CD63, CD69 e CD203c. O CD63 e o CD203c estão entre os mais utilizados no BAT. Durante a exocitose, quando as membranas dos grânulos se fundem com a membrana citoplasmática, os marcadores são transportados para a superfície celular. A intensidade de expressão dessas moléculas tem demonstrado uma boa correlação com a liberação de histamina pelos basófilos, sendo considerada um bom preditor indireto de ativação dos basófilos.

Nos últimos anos, a aplicação clínica dessa determinação expandiu-se principalmente no estudo de alergias a medicamentos e a himenópteros, na monitoração da eficácia da imunoterapia em alergias alimentares e no estudo de reações alérgicas não detectáveis pelos métodos convencionais. A depender do alérgeno testado, a sensibilidade estimada é de 80%.

O teste de ativação de basófilos ainda não está disponível como método de rotina.



## ■ **Triptase**

A triptase é um marcador específico da ativação mastocitária, uma vez que apenas os mastócitos liberam essa protease após estimulação, como a causada por medicamentos, picadas de insetos ou alimentos, apresentando níveis séricos elevados normalmente entre três e seis horas após a reação alérgica. Seu valor normal varia entre 1 e 10 ng/mL.

Níveis de triptase anormalmente elevados, mas que se normalizam até 24 horas, indicam que ocorreu uma reação alérgica sistêmica, sendo um bom marcador diagnóstico de anafilaxia, na qual os valores ficam acima de 20 ng/mL por várias horas após o episódio anafilático. A presença constante de valores elevados da triptase no sangue, sem evidência de reação alérgica desencadeante, pode estar relacionada com a presença de mastocitose sistêmica. Assim, a dosagem da triptase também tem utilidade como critério diagnóstico para a mastocitose sistêmica e como marcador em algumas neoplasias hematológicas.

Apesar de ter sensibilidade moderada, essa metodologia apresenta especificidade bastante elevada. Os indivíduos saudáveis exibem níveis baixos de triptase no soro/plasma.

## **Variáveis que influenciam a acurácia do diagnóstico**

Algumas variáveis devem ser consideradas na avaliação da acurácia de um teste diagnóstico (*tabela 4*).

## **Testes diagnósticos não aprovados para o diagnóstico das alergias**

A mensuração da IgG não está indicada no diagnóstico da alergia alimentar. A IgG não se correlaciona com os resultados do teste de provocação oral (TPO).



Tabela 4

### Variáveis na avaliação da acurácia de um teste diagnóstico, relacionadas aos pacientes e aos testes diagnósticos utilizados

#### Pacientes

Reconhecimento dos sintomas e dificuldade na sua descrição

Meio ambiente no qual eles vivem – zona rural ou urbana – e local de trabalho

Tempo entre a exposição ao alérgeno e reconhecimento dos sintomas

Via de exposição (ingestão, inalação, adsorção, injetável)

Fatores demográficos como idade, sexo, condição socioeconômica, raça e história familiar de atopia

Prevalência da doença alérgica em questão na população estudada

#### Testes cutâneos

Considerar o extrato utilizado – o que envolve padronização, concentração empregada e presença de contaminantes ou irritantes

Técnica aplicada

Experiência do profissional em realizá-lo e interpretá-lo corretamente

Fatores interferentes ligados ao paciente – no tocante à utilização de medicamentos e à presença de dermatografismo

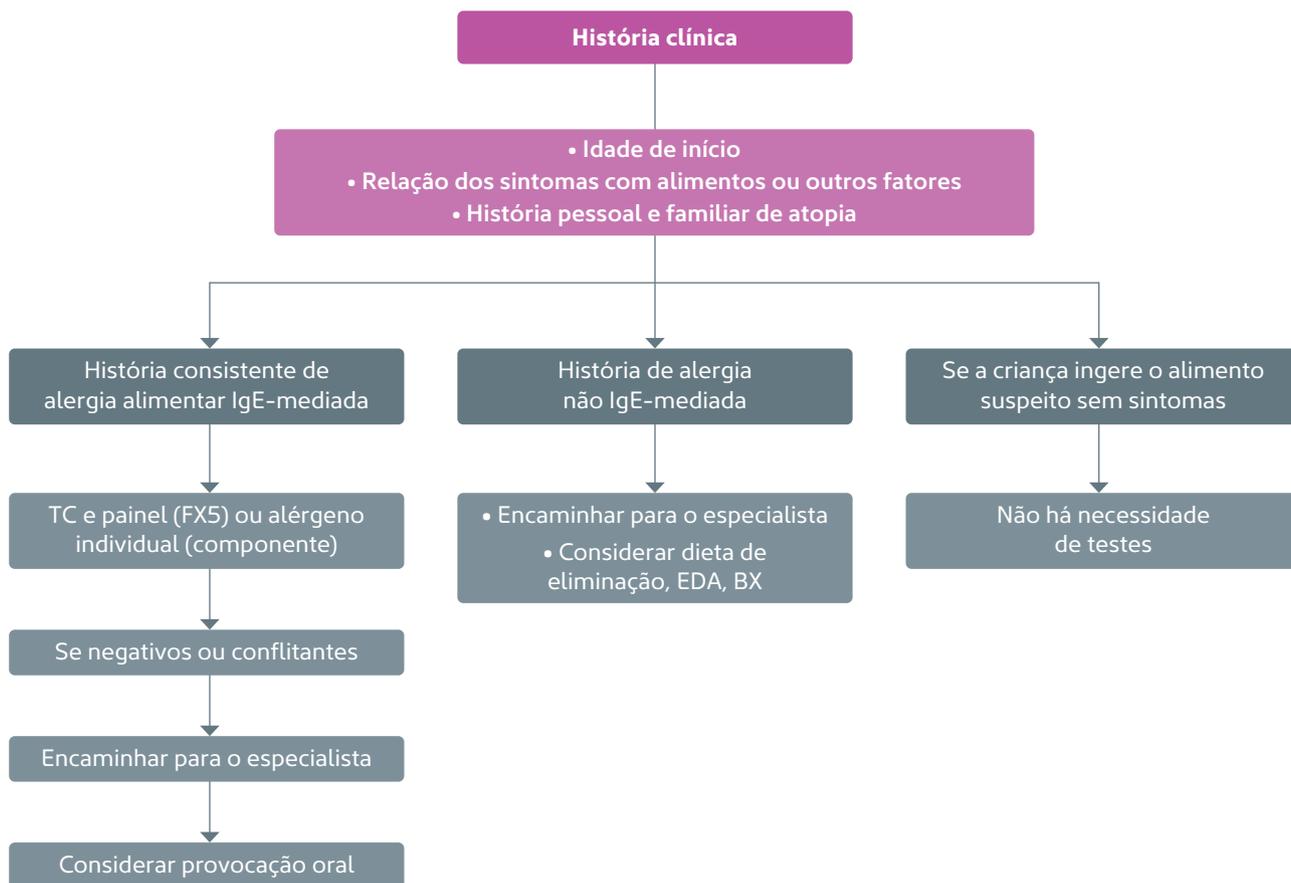
Correta documentação do resultado

#### Testes sorológicos

Método usado e seus reagentes

Certificação do laboratório

## FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR



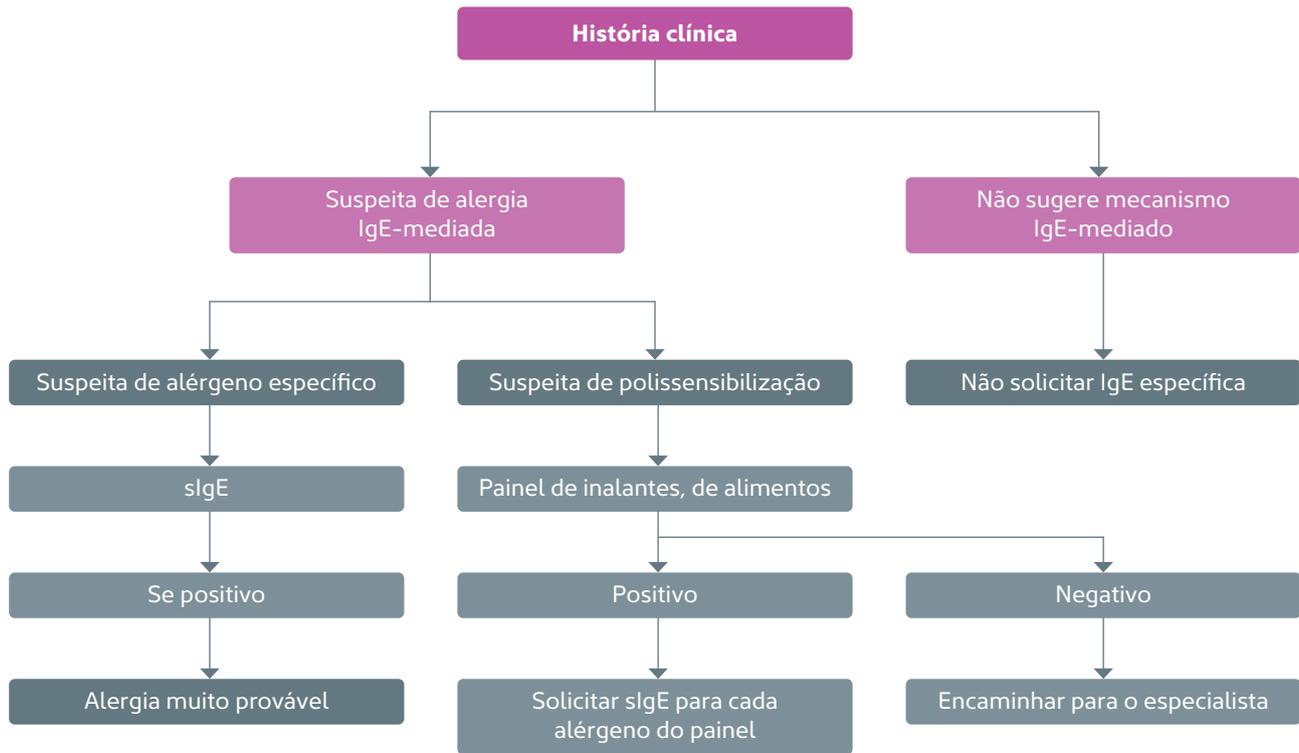
TC: teste cutâneo, realizado pelo especialista

EDA: endoscopia digestiva alta

BX: biópsia

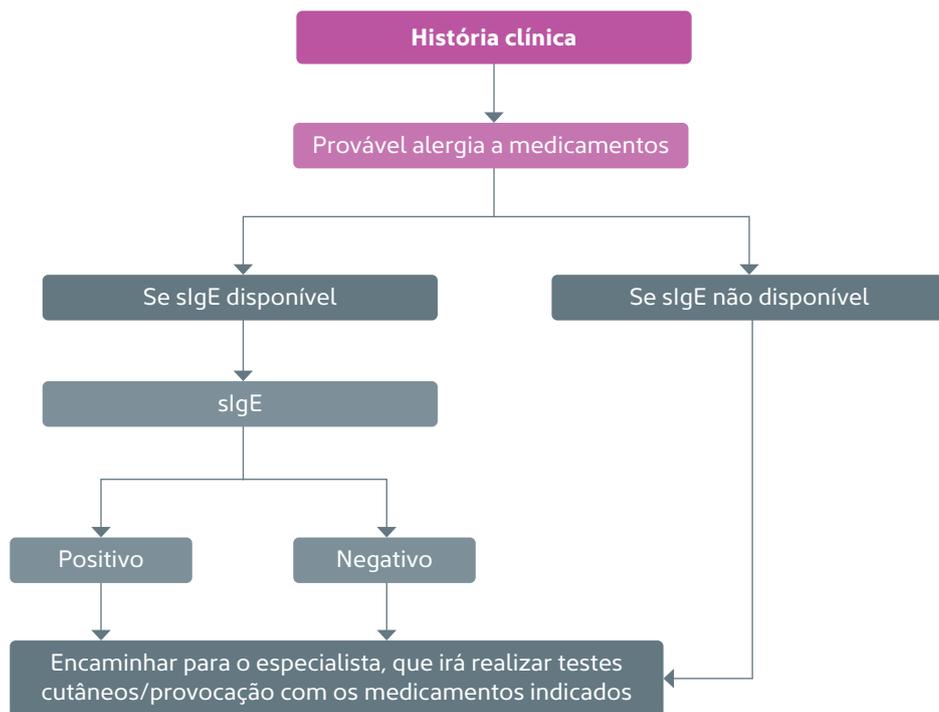
FX5: painel (clara de ovo, leite de vaca, bacalhau, amendoim, soja, trigo)

## FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO PARA ALERGIAS RESPIRATÓRIAS



sIgE = IgE específica

## FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A MEDICAMENTOS



sIgE = IgE específica



### Referências bibliográficas

- Bernstein L *et al.* Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:51-148.
- Borres *et al.* Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Ped Allergy Immunol* 2011;22:454-461.
- Cocco RR *et al.* Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar. *Rev Paulista Pediatr* 2007;25(3):258-265.
- Cox L *et al.* Pearls and pitfalls of allergy diagnostic tests: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma and Immunol* 2008;101:580-592.
- Cramer R. In vitro allergy diagnosis allergen-specific IgE. In: Akdis C A & Agache I – Global Atlas of Allergy. EAACI, 2015. Páginas 166 a 167.
- Davis CM. Food allergies: clinical manifestations, diagnosis, management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009;39:236-254.
- Eigenmann PA *et al.* Testing children for allergies: how, who, when. *Pediatric Allergy Immunol* 2013;24:195-209.
- Homburger HA. Allergic diseases. In: McPherson RA and Pincus MR – Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd Edition, 2011, Saunders. Capítulo 54, páginas 1021 a 1033.
- Kattan JD & Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015, 35: 61 a 76.
- Lieberman JA & Sicherer SH. Diagnosis of food allergy: epicutaneous skin tests, in vitro and oral food challenge. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:58-64.
- Kowal K, DuBuske L. Overview of in vitro allergy tests. *UpToDate*, Agosto, 2018.
- Ollert M & Mari A. In vitro allergy diagnosis – molecules and component-resolved diagnosis. In: Akdis C A & Agache I – Global Atlas of Allergy. EAACI, 2015. Páginas 168 a 170.
- Pavão CSF. Diagnóstico das alergias: o papel do laboratório de análises clínicas. Tese de mestrado, 2015. 13. Sicherer SH & Wood RA. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics* 2012;129(1):193-197.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896.
- Solé D *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018. Parte 2 – Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol* 2018;2(1):7-38.
- Solé D *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018. Parte 2 – Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol* 2018;2(1):39-82.
- Vieira FM. Diagnóstico molecular por componentes e polinose por gramíneas no trópico brasileiro: "uma nova mira no alvo". *Braz J Allergy Immunol* 2014;2(6):248-9.
- Wolthers OD. Component-resolved diagnosis in pediatrics. *Pediatrics* 2012, Article ID 806920, 6 pages.





**fleury** medicina  
e saúde | **Med**

Conhecimento médico de referência

## CENTRAL DE ATENDIMENTO PARA MÉDICOS

Canais exclusivos para agendamentos de urgência e encaixes:

 Telefone  
**(11) 3179-0820**

 Whatsapp  
**(11) 3179-0822**

 @fleury.med

## CELULAR EXCLUSIVO PARA PEDIATRAS

Entre em contato diretamente com a equipe de Pediatria do Fleury:

**(11) 99367-0711** (disponível também pelo WhatsApp)

De 2ª a 6ª-feira, das 7h às 19h

Aos sábados e domingos, das 7h às 13h



Responsável Técnico: Dr. Edgar Gil Rizzatti | CRM 94199