

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

Gesmar Rodrigues Silva Segundo

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

Resposta dos autores

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

Além disso, existem várias limitações ao uso de TCC, mesmo em grupos de pacientes cuidadosamente selecionados, como revisado recentemente pela Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica¹. Em primeiro lugar, a sensibilidade e a especificidade dos TCC estão limitadas e altamente variáveis. No diagnóstico de alergia ao leite de vaca, a sensibilidade (0,51) e especificidade (0,86) médias do TCC são semelhantes àsquelas dos testes cutâneos de puntura (TCP). Entretanto, a sensibilidade dos TCC nesses casos é altamente variável, de 0,18 a 0,89¹.

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

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

Referências

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

Cristina Targa Ferreira

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

Ernest Seidmann

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

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

Prezado Editor,

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

Os autores afirmam que não foram capazes de localizar, na literatura, níveis de cortisol salivar de referência para crianças. Para informação dos leitores, incluímos uma breve síntese dos estudos pediátricos já publicados sobre cortisol salivar (Tabela 1). Nosso grupo publicou recentemente valores de referência para o cortisol salivar em crianças saudáveis⁸. Os limites para o cortisol matinal variaram entre 0 e 25 nmol/L⁸.

Tabela 1 - Estudos de cortisol salivar: valores normais em lactentes e crianças²⁻⁷

Estudo	População	Método de coleta (teste usado)	Cortisol salivar (nmol/L)	Comentários
Maguire et al. ⁸	22 controles saudáveis	Sarsted Salivette & suabe (RIE)	Valores 8 da manhã: 0-25 Meio dia: 0-10 8 da noite: 0-4	Houve correlação entre os níveis de cortisol salivar e plasmático ($\rho = 0,79$, $p < 0,0005$)
Gröschl et al. ⁴	252 crianças Idade 4 dias-15 anos	Sarsted Salivette & suabe (RIE)	Média (DP) 7 da manhã: 24,7 (8,5) 1 da tarde: 8,0 (4,0) 7 da noite: 1,7 (1,4)	Sem diferenças entre gênero Diferença de idade em < 1 comparada a > 1 ano de idade
Tornhage ⁷	386 crianças Idades 7 a 15 anos	Sarsted Salivette & suabe (RIE)	Meninos 8 da manhã: mediana 8,6 (variação 1,5-53,9) Meninas 8 da manhã: mediana 8,8 (variação 1,0-33,2)	Sem diferenças entre gênero Diferenças de idade e de estágio puberal
Calixto et al. ³	48 prematuros Idades 26 a 33 semanas de gestação	Estímulo com ácido cítrico, aspiração de saliva da cavidade oral (RIE)	Média, 8-10 da manhã (DP) 27,6 (22,1)	Aumento significativo no cortisol salivar após estímulo do ACTH (pico = 71,8±27,6 nmol/L)
Bettendorf et al. ²	10 neonatos a termo 10 prematuros	Estímulo com ácido cítrico, aspiração de saliva da cavidade oral (RIE)	Percentis 10, 50 e 90 A termo = 1,9, 6,5, 26,7 Prematuro = 1,9, 5,5, 13,8	Neonatos a termo saudáveis tiveram cortisol salivar maior que prematuros saudáveis
Shimada et al. ⁶	35 crianças idades 2,5 anos (20 ex-prematuros, 15 ex-neonatos a termo)	Catarrho coletado do assoalho da boca diretamente no tubo Eppendorff ou pipeta plástica. (ELISA e RIE)	8 da manhã: 28 4 da tarde: 11 Meia noite: 5.5	Presença de ritmo circadiano Ex-prematuros apresentaram ritmo circadiano idêntico ao dos ex-neonatos a termo.
Kiess & Pfaeffle ⁹	138 lactentes, crianças e adolescentes	Sarsted Salivette & suabe (Imunoensaio fluorescente)	Idade: 8-18 anos 8 da manhã: 10,9±5,4 1 da tarde: 5,0±6,2 6 da tarde: 3,1±3,2	Presença de ritmo circadiano após 9 meses Sem diferenças entre sexos > 6 anos de idade, cortisol variou conforme IMC e estágio puberal

RIE = radioimunoensaio.

Silva et al. utilizaram um radioimunoensaio (RIE) próprio de cortisol empregando anticorpos anticortisol-3-oxima acoplados à albumina bovina, encontrando uma reação cruzada de 8,5% para a cortisona e de 7,9% para o 11-deoxicortisol. Essas reações cruzadas são maiores que nos radioimunoensaios disponíveis no mercado. Por exemplo, as informações do teste de RIE da Orion Diagnostica Spectra demonstram uma reação cruzada de 0,9% para a cortisona e de 0,3% para o 11-deoxicortisol. Contudo, a reação cruzada elevada à cortisona e ao 11-deoxicortisol não explica porque os resultados de Silva et al. diferem tanto dos dados publicados anteriormente. Isso enfatiza a importância de se estabelecer valores de referência para todos os métodos e em todas as instituições, conforme mencionado no Editorial na mesma edição desta revista⁹. Entretanto, para não confundir os clínicos, especialmente aqueles que não estão familiarizados com os níveis de cortisol salivar, os autores poderiam ter explicado isso melhor em sua discussão. Será que os autores poderiam co-

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

Referências

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

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

Ann M. Maguire

Christopher T. Cowell

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

Resposta dos autores

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

A medida de cortisol na saliva pode ser executada por diferentes métodos, os quais demonstram sensibilidade e especificidade elevadas, exaltando a importância deste exame. No estudo, foi utilizado o método de radioimunoensaio (RIA) sem extração¹. Neste, após a centrifugação da saliva, é acrescentado um anticorpo contra o cortisol produzido em coelho contra o conjugado 3-oxima, acoplado à albumina bovina, produzido pelo Prof. Dr. José Gilberto Vieira (laboratório Fleury), o qual tem sensibilidade que chega a 5 ng/dL². A eficácia do método optado no estudo é baseada na existência de coeficiente de variação abaixo de 12 a 15%, com análise em duplicata².

A consideração da idade na dosagem de cortisol salivar é relevante, uma vez que os estudos colocam a possibilidade de diferenças dos resultados^{3,4}.

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

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

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

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

À lista de estudos envolvendo dosagem de cortisol salivar mencionada pela Dra. Maguire e pelo Prof. Cowell, poderíamos acrescentar estudos sob técnica semelhante ao nosso, como o de Fogaça et al.⁶, que avaliaram 11 crianças de 4 a 6 meses, e o de Few et al.⁷. Neste, os autores consideraram 106 crianças de 1 a 12 meses, com coleta nos seguintes períodos: cedo = 9:30 às 12 h e tarde = 14 às 16 h. Esses intervalos estão tão próximos que, por certo, prejudicam a verificação de ritmo circadiano. Outro aspecto importante quanto ao horário é a possibilidade de diferença nas medidas matutinas e vespertinas de cortisol salivar entre os menores de 1 ano e acima de 1 ano^{3,5}. Desta forma, o estudo de Törnbage⁸, que somente considerou medida matutina, não permite a avaliação dessa diferença relacionada às faixas etárias.

A discrepância entre os valores apresentados em nosso estudo e os citados pela Dra. Maguire e pelo Prof. Cowell foi revista. Os resultados de dosagem foram emitidos pelo laboratório Fleury em ng/dL, e a conversão em nmol/L baseou-se na referência do manual de exames da Central de Radioimunoensaio de São Paulo⁹. Solicitamos esclarecimentos ao laboratório Fleury, que nos informou que o valor de conversão deste manual está errado¹⁰. Os cálculos foram refeitos, e os

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

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

Cortisol salivar (nmol/L)

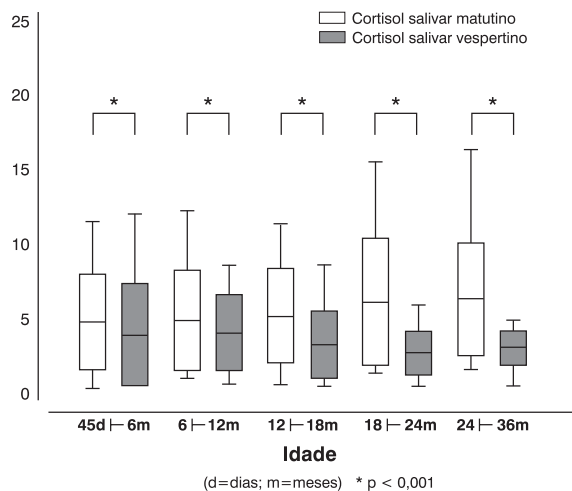


Figura 1 - Dosagens matutina e vespertina de cortisol salivar, de acordo com a idade (n = 91)-(representação em quartis)

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

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

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

Cortisol salivar (nmol/L)

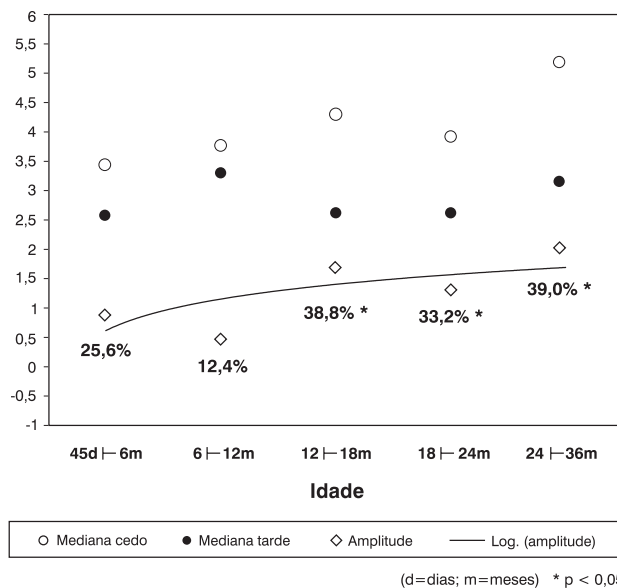


Figura 2 - Variação percentual e tendência da amplitude entre as dosagens matutina e vespertina de cortisol salivar, de acordo com a idade (n = 91)

Referências

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

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

Margarete L. Silva

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

Márcia C. Mallozi

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

Giesela F. Ferrari

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

Gama-hidroxibutirato para a sedação de crianças

Prezado Editor,

Lemos com interesse o artigo de Mencia et al. sobre analgesia e sedação em crianças¹. Além da ampla variedade de drogas discutidas pelos autores, gostaríamos de acrescentar nossa experiência com o uso de gama-hidroxibutirato (GHB) na sedação de crianças². O GHB foi introduzido em anestesia clínica em 1960. Embora ele induza à sedação de forma confiável sem diminuir significativamente os parâmetros respiratórios ou cardiocirculatórios, seu uso não é popular devido à sua ação prolongada. Estudos clínicos recentes sugerem uma reavaliação de seu uso na medicina de cuidados intensivos e na anestesia geral³. Ensaios clínicos com sedação induzida por GHB em crianças demonstraram bons resultados, mas até o momento, os dados ainda são limitados^{2,4}.

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

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

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

Referências

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

S. Meyer

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

S. Gottschling

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

L. Gortner

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

Resposta dos autores

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