

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo: 2011/2012

Síndrome de Morte Súbita do Lactente

Sudden Infant Death Syndrome

Andreia do Carmo Felgueiras Lopes

Orientação

Dra. Susana Pinto

Porto, Maio 2012

ARTIGO DE REVISÃO

SÍNDROME DE MORTE SÚBITA DO LACTENTE
SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME

Andreia do Carmo Felgueiras Lopes¹

Orientador
Dra. Susana Pinto²

¹Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina
Endereço electrónico: andreia0lopes@gmail.com
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 2, 4099-003 Porto

²Médica Especialista em Pediatria
Afiliação: serviço de Pediatria Médica - Centro Hospitalar do Porto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Definição de San Diego de SMSL. Krous et al. (2004).....	10
Tabela 2. Fatores de risco de SMSL.....	13
Tabela 3. Associação entre os fatores de risco.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS

EUA – Estados Unidos da América

HP – *Helicobacter Pylori*

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

INF- α – Interferão alfa

INF- γ – Interferão gama

NICHHD - *National Institute of Child Health and Human Development*

RGE – Refluxo gastro esofágico

SMSL – Síndrome de Morte Súbita do Lactente

TNF – *Tumor Necrosis Fator*

VSR – Vírus sincicial respiratório

RESUMO

A Síndrome de Morte Súbita do Lactente (SMSL) é definida pela morte súbita e inesperada de uma criança com idade inferior a um ano, resultante de um episódio fatal, aparentemente durante o sono, que permanece inexplicada após uma completa investigação, incluindo realização de autópsia completa, revisão das circunstâncias de morte e história clínica. É uma das principais causas de morte na infância, perfazendo 25% de todas as mortes que ocorrem entre um mês e um ano de idade.

Apesar de estarem descritos vários Fatores de risco, a evidência atual sugere que a síndrome não está dependente de um único mecanismo, mas sim da interação de vários Fatores, fazendo desta uma entidade complexa e difícil de caracterizar. Os mecanismos aceites atualmente relacionam alterações cardiorrespiratórias e defeitos no mecanismo de despertar do sono, que podem estar na dependência de alterações no tronco cerebral. Questiona-se ainda sobre disfunções na resposta à inflamação/infeção.

A intervenção nos fatores de risco modificáveis é, para já, a única forma de prevenção da SMSL.

O presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica da SMSL, sua definição, epidemiologia, Fatores de risco, fisiopatologia e prevenção. A pesquisa de artigos foi realizada na base de dados *Pubmed-MEDLINE* e foram selecionados artigos de 2000 a 2011.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome Morte Súbita do Lactente; Morte Súbita; Pediatria; Criança; Definição; Epidemiologia; Mecanismos.

ABSTRACT

The sudden infant death syndrome (SIDS) is defined by the sudden and unexpected death of an infant with less than 1 year of age, with onset of the lethal episode apparently occurring during sleep, which remains unexplained after a thorough investigation including performance of an autopsy, review of the circumstances of death and the clinical history. This is one of the leading causes of infant mortality, accounting for 25% of deaths in children between one month and one year old.

Although there are several risk factors, the current evidence suggests that this syndrome is not depending in one characteristic alone, but in the interaction of several factors, making this clinical entity far more complex and difficult to characterize. The currently accepted mechanisms relate to cardio respiratory changes and defects in the mechanism of awakening from sleep, which may be dependent on changes in the brain stem. It is also thought that disorders in response to inflammation and / infection may be involved.

The present article aims to do a review of the existing literature of SIDS, its definition, epidemiology, risk factors, pathophysiology and prevention. The search was performed using Pubmed-MEDLINE database, and included articles from 2000 to 2011.

KEY-WORDS

Sudden Infant Death Syndrome; Sudden death; Pediatrics; Child; Definition; Epidemiology; Mechanisms.

ÍNDICE

1. Introdução.....	7
2. Métodos.....	8
3. Definição.....	9
4. Epidemiologia.....	11
5. Fatores de risco.....	13
5.1 Fatores de risco intrínsecos.....	14
5.1.1 Idade.....	14
5.1.2 Género e etnia.....	14
5.1.3 Fatores genéticos.....	14
5.1.4 Exposição pré-natal a drogas/álcool.....	15
5.1.5 Fatores socioeconómicos e demográficos.....	15
5.2 Fatores de risco extrínsecos.....	16
5.2.1 Ambiente.....	16
5.2.2 Infecções respiratórias.....	17
5.2.3 Infecção por <i>Helicobacter pylori</i> e refluxo gastro esofágico.....	18
6. Associação dos fatores de risco.....	18
7. Teoria do triplo risco.....	23
8. Fisiopatologia.....	23
8.1 Imaturidade cardiorrespiratória.....	24
8.2 O despertar do sono.....	25
8.3 Alterações no tronco cerebral.....	27
8.4 Infecção e anafilaxia.....	29
9. Prevenção.....	30
10. Conclusão.....	33
11. Agradecimentos.....	34
12. Referências Bibliográficas.....	35

1. INTRODUÇÃO

A morte súbita e inesperada de uma criança pode dever-se a várias causas, nomeadamente cardíacas, congénitas, metabólicas, entre outras. Contudo, existe um grupo de mortes súbitas e inesperadas que continuam sem causa conhecida. A este grupo foi atribuída a designação de Síndrome de Morte Súbita do Lactente, que é definida como a morte súbita e inesperada de uma criança com idade inferior a um ano, resultante de um episódio fatal, aparentemente durante o sono, que permanece inexplicada após uma completa investigação, incluindo história clínica, revisão das circunstâncias de morte e realização de autópsia (1). Esta síndrome já vem sendo descrita desde a década de 60 e, apesar de alguns avanços na sua compreensão e estratégias de prevenção, continua a ser uma realidade de elevada incidência e motivo de grande controvérsia.

O presente artigo de revisão bibliográfica tem por objetivo definir a síndrome e elucidar sobre a problemática que esta definição ainda gera, expor a evolução epidemiológica, assim como a situação atual, sistematizar os principais fatores de risco conhecidos e o mecanismo pelo qual estes podem resultar na morte e, por fim, quais as melhores estratégias de prevenção.

2. MÉTODOS

A pesquisa de artigos foi realizada com base na consulta das bases de dados electrónica *Pubmed-MEDLINE* com restrição a artigos publicados entre 2000 e 2011. Os artigos foram seleccionados pela relevância quanto à patologia. Foram utilizados as seguintes termos: Síndrome Morte Súbita do Lactente (*Sudden Infant death Syndrome*), *SIDS*, Morte Súbita (*Sudden death*), pediatria (*pediatrics*), criança (*child*), definição (*definition*), mecanismo (*mecanism*). Foram incluídos artigos disponíveis em inglês. No total foram incluídos 58 artigos.

3. DEFINIÇÃO

O termo Síndrome de Morte Súbita do Lactente surgiu pela primeira vez em 1969, em Seattle, na “Segunda Conferência Internacional sobre Causas de Morte Súbita em Crianças”. Foi proposto que o termo incluísse os casos de “morte súbita de qualquer criança que é inesperada tendo em conta a história, e na qual um exame *post mortem* falha em demonstrar uma causa de morte adequada”(1, 2). Algumas limitações podem ser apontadas nesta definição, pois baseia-se apenas no exame médico-legal não destacando a importância do estudo extensivo de cada caso, com uma completa investigação das circunstâncias de morte e da história clínica (2).

Em 1989 o *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* propôs uma reavaliação da definição, que incluísse características epidemiológicas como por exemplo o ambiente em que a criança era encontrada, idade, prematuridade, nível socioeconómico, distribuição sazonal, achados *post mortem*, entre outros. Assim sendo, a SMSL reunia os casos em que ocorresse “morte de uma criança com idade inferior a um ano, que permanece inexplicada após uma investigação completa do caso, incluindo revisão da história clínica e circunstâncias da morte, bem como a realização de autópsia” (1). Esta definição de 1989 foi publicada em 1991 (2, 3), e a vantagem em relação à definição anterior consistia na delimitação de uma idade específica e o reforço da importância da avaliação das circunstâncias de morte.

Beckwith em 2003 propôs uma definição que contemplava a possibilidade de não realização de autópsia, em locais em que esta não fosse possível, bem como outros aspectos como presença de casos semelhantes na família, ausência de sinais de trauma ou asfixia, entre outros (2). Esta proposta levou à realização de uma conferência, que teve lugar em *San Diego*, em 2004, tendo sido estabelecida uma nova definição, presente na tabela 1. A inclusão de achados positivos na nova definição, como é o caso da associação com o sono e de uma faixa etária muito

restrita, começou a validar a SMSL como uma síndrome distinta, refletindo uma causa e mecanismo comum. (1).

Tabela 1. Definição de San Diego de SMSL. Krous et al. (2004)

Definição Geral		
Morte súbita e inesperada de uma criança com idade inferior a um ano, resultante de um episódio fatal, aparentemente durante o sono, que permanece inexplicada após uma completa investigação, incluindo realização de autópsia completa, revisão das circunstâncias de morte e história clínica.		
Categoria IA de SMSL		
Caraterísticas clássicas de SMSL estão presente e devidamente documentadas. Inclui casos que preencham os critérios da definição geral e todos os seguintes:		
Clínica: -Idade > 21 dias e <9 meses -História clínica normal, incluindo gravidez de termo (idade gestacional ≥37 semanas) -Desenvolvimento e crescimento normais -Sem casos semelhantes entre irmãos ou familiares próximos (tios, primos de 1º grau) ou outras crianças sob custódia do mesmo cuidador	Circunstâncias de morte: -Investigação do local onde ocorreu o incidente que levou à morte provavelmente ocorreu e determinação que este não explica a causa de morte. -Criança encontrada num ambiente seguro, sem evidência de morte acidental.	Autópsia: -Ausência de achados patológicos, potencialmente fatais. Infiltrados inflamatórios discretos do sistema respiratório são aceitáveis; hemorragias petequais intratorácicas são sugestivas, mas não obrigatórias ou diagnósticas. -sem evidência de trauma inexplicado, abuso, negligência ou lesão não intencional. -Sem evidência de alterações no timo (peso <15g e/ou depleção moderada a severa de linfócitos corticais). Macrófagos são aceitáveis. -Resultado dos exames toxicológico, microbiológico, radiológico, bioquímica do humor vítreo e <i>screening</i> metabólico negativos.
Categoria IB de SMSL		
Caraterísticas clássicas de SMSL presentes, mas não completamente documentadas. Inclui casos que preencham os critérios da definição geral e os da categoria IA, exceto a investigação do local onde o incidente que levou à morte provavelmente ocorreu e/ou ≥1 dos exames não foram realizados: toxicológico, microbiológico, radiológico, bioquímica do vítreo ou <i>screening</i> metabólico.		
Categoria II de SMSL		
Inclui morte de crianças que cumprem requisitos da categoria I, excepto ≥1 dos seguintes		
Clínica: -Idade fora do intervalo previsto nas categorias IA ou IB.	Circunstâncias de morte: -Asfixia mecânica ou sufocação não são	Autópsia: -Crescimento e desenvolvimento anormais não são considerados como

<p>-Casos semelhantes entre irmãos, familiares chegados ou outras crianças sob custódia do mesmo cuidador, que não são suspeitos de infanticídio ou anormalidades genéticas reconhecidas</p> <p>-Condições neonatais ou perinatais que se tinham resolvido pela altura da morte.</p>	<p>excluídas com certeza</p>	<p>contribuidores para a morte</p> <p>- Alterações inflamatórias marcadas ou anormalidades não são suficientes para estabelecer uma causa de morte inequívoca.</p>
<p>Morte Súbita Não Classificada</p> <p>Inclui casos que não preenchem requisitos das categorias I e II de SMSL, mas para os quais diagnóstico alternativo de morte natural ou não natural são dúbios, incluindo casos em que não foi realizada autópsia.</p>	<p>Casos Pós Ressuscitação</p> <p>Crianças que são ressuscitadas e morrem posteriormente (“SMSL temporariamente interrompido”). Podem ser incluídos nas categorias anteriores, dependendo dos critérios que apresentam</p>	

Atualmente continua a existir alguma inconsistência na aplicação do termo “Síndrome de Morte Súbita do Latente” (SMSL). Um estudo publicado em 2007 (3), que teve por objetivo avaliar a consistência das definições utilizadas nas investigações sobre SMSL, evidenciou a dificuldade na definição do tema e contradições na classificação inicial dos casos incluídos. Os autores referem que, em cerca de 58% de artigos publicados no ano de 2005, não foi especificada a definição aplicada ou foi usada uma definição não padronizada (3). Esta falta de uniformidade pode pôr em causa a validade das investigações, prejudicando também a comparação dos resultados obtidos.

4. EPIDEMIOLOGIA

A SMSL continua a ser uma das causas mais frequentes de morte na infância (4, 5) perfazendo 25% de todas as mortes que ocorrem entre um mês e um ano de idade, com maior incidência nos meses de Inverno (6). Os países industrializados são os que registam maior número de casos. A Nova Zelândia apresenta a taxa mais alta com cerca de 0.80/1000 (7). Os Estados Unidos da América (EUA) e o Reino Unido apresentam valores intermédios com 0.57/1000 e 0.41/1000, respetivamente (7). Os

valores mais baixos foram registados no Japão, com uma taxa de 0.09 por cada 1000 nados vivos, e a Holanda com 0.1/1000 nados vivos (7).

A incidência de SMSL tem vindo a diminuir ao longo dos anos. Um estudo (8) abrangendo dados colhidos em 13 países, entre 1990 e 2005, evidenciou uma diminuição na incidência de SMSL, que variou entre os 40% na Argentina até os 83% na Irlanda, rondando, em geral, mais de 50% para a maioria dos países (8).

A realização de campanhas de sensibilização de medidas preventivas parece ter sido responsável pela diminuição do número de mortes por esta síndrome. Como exemplo pode apontar-se a campanha "*Back to sleep*", lançada em 1994 nos Estados Unidos da América (EUA), cujos resultados revelaram um aumento de 13% nos cuidadores que adotaram a medida preventiva proposta, levando a uma diminuição de cerca de 50% na incidência de SMSL, 5 anos após o seu início (9).

As diferenças na redução de incidência de SMSL entre os vários países podem ser explicadas pelos critérios de inclusão utilizados por cada país, nomeadamente a idade da criança, realização de autópsia e investigação das circunstâncias de morte, que podem não ter protocolos idênticos. A não uniformidade da definição da síndrome pode ter contribuído para estas divergências, levando a uma maior atribuição de outros diagnósticos que não SMSL (por ex. sufocação acidental, ou causa indeterminada).

A incidência atual continua a ser elevada, indicando a necessidade de compreender outros fatores de risco, importantes não só para a realização de novas campanhas de sensibilização, mas também para ajudar a compreender a patogénese desta síndrome.

5. FATORES DE RISCO

Muito ênfase tem sido dado à investigação dos possíveis fatores de risco a que as crianças possam estar expostas, causando a SMSL.

Kinney *et al* (2009) aponta os seguintes indicadores como possíveis fatores de risco para a síndrome, classificando-os como intrínsecos ou extrínsecos (10). Na tabela 2 estão sumarizados os fatores de risco.

Tabela 2. Fatores de risco de SMSL

Fatores de risco intrínsecos	Fatores de risco extrínsecos
Idade	Dormir em decúbito ventral ou lateral
Prematuridade	Excesso roupa na cama
Sexo masculino	Colchão depressível, dormir em sofá
Raça/Etnia (nativos americanos, negros, Sul africanos, Maoris - Nova Zelândia)	Partilhar cama
Fatores genéticos	Temperatura ambiente elevada
Exposição pré natal a drogas e álcool	Infeções do trato respiratório
Classes sociais mais baixas	Infeção por <i>Helicobacter Pylori</i> (HP)
Desemprego	Refluxo gastro esofágico
Família monoparental	

5.1. Fatores de risco intrínsecos

5.1.1. Idade

De acordo com a definição atualmente aceita, a SMSL ocorre no primeiro ano de vida, excluindo-se o período neonatal. Contudo, ocorre um pico de incidência entre os 2-4 meses de idade, sendo que este período é considerado de maior risco (6).

5.1.2. Género e etnia

Estudos efetuados revelam maior incidência nas crianças do sexo masculino (4-6, 11-14) e uma distribuição preferencial entre raças e grupos étnicos (13, 14). Nos EUA, existe uma taxa de SMSL 2 a 7 vezes superior entre os nativos americanos e negros. Existe ainda uma maior incidência em indivíduos da África do Sul, Maoris na Nova Zelândia e aborígenes na Austrália (12). Asiáticos e hispânicos apresentam taxas de incidência mais baixas (6).

5.1.3. Fatores genéticos

Parece existir alguma predisposição genética que vulnerabilize a criança à ocorrência de morte súbita.

Deleções parciais no gene que codifica o fator C4 do complemento foram encontradas em cerca de 5-20% dos casos de SMSL em crianças caucasianas (15). Outros componentes do sistema imune destas crianças podem estar comprometidos devido a polimorfismos nos genes que codificam citocinas pró inflamatórias como o TNF, IL-1, IL-6 e INF- γ e por citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (16-21). Polimorfismos no gene de IL-10 podem estar associados a níveis reduzidos desta citocina.

Polimorfismos genéticos, envolvendo múltiplos elementos da função de serotonina, incluindo o gene que codifica a proteína transportadora de serotonina

(localizado no cromossoma 17), a expressão de receptores e sua ligação à serotonina, foram encontrados em casos de SMSL (10, 22).

5.1.4. Exposição pré-natal a drogas e álcool

A exposição ao tabaco *in utero* está associada a um risco 2 a 3 vezes superior de SMSL, quando comparados com filhos de mães não fumadoras (14, 21, 23-27), havendo um efeito dose-resposta, aumentando o risco com o número de cigarros fumados durante a gravidez. O risco permanece se a criança for exposta ao fumo do tabaco após o nascimento, havendo um aumento linear do risco com o número de fumadores na mesma casa (23).

O consumo de álcool pré natal não tem sido associado a um aumento de risco de SMSL. Apenas o consumo pelos cuidadores, nas 24 horas que antecederam o evento, está associado a um risco 2 a 8 vezes superior (6). O consumo de drogas ilícitas no período pré natal, nomeadamente opiáceos, foi associado a um aumento de risco, descrito entre 2 a 15 vezes superior (6).

5.1.5. Fatores socioeconómicos e demográficos

Fatores socioeconómicos e demográficos, como precariedade económica, desemprego, baixa escolaridade, gravidez na adolescência e monoparentalidade, têm sido apontados como Fatores de risco para SMSL (6, 7, 14, 25, 28, 29).

Um estudo publicado em 2011 que comparou a incidência de SMSL em filhos de mães casadas (ou em união de facto) com os de mães solteiras concluiu que as últimas apresentavam maior risco de ter um filho vítima de SMSL (1.2/1000) quando comparadas com as mães não solteiras (0.4/1000) (29).

Apesar das campanhas de sensibilização terem resultado numa diminuição da incidência da síndrome em todos os grupos raciais e socioeconómicos, a tendência continua a ser um agravamento da disparidade social e racial (28).

5.2. Fatores de risco extrínsecos

5.2.1. Ambiente

Dado que a síndrome ocorre essencialmente durante o sono, foram avaliados alguns dados do ambiente em que a criança dorme. O posicionamento em decúbito ventral e lateral, presença de roupa a cobrir a face, dormir em superfícies moles como sofá ou cadeirão, partilha de cama com adultos ou temperatura ambiente elevada, foram identificados como fatores de risco *major* para SIDS (12, 30-36).

5.2.1.1. Posicionamento para dormir

O posicionamento em decúbito ventral foi dos fatores mais destacados, principalmente após apresentação dos resultados das campanhas de sensibilização efetuadas. Um estudo publicado em 2003, que avaliou um total de 203 casos de SMSL, concluiu que crianças que dormem em decúbito ventral têm um risco 11 vezes superior de morrer de SMSL, quando comparadas com aquelas que dormem em decúbito dorsal (33). O decúbito lateral está igualmente associado a um aumento do risco (33).

O posicionamento apenas ocasional das crianças em decúbito ventral, comparado com a colocação habitual nessa posição, também parece conferir um risco 37 vezes superior, pela provável incapacidade de adoção de medidas de defesa pela criança (35).

Foi igualmente associado um risco acrescido de SMSL em crianças que dormiam ocasionalmente em casa de amigos ou familiares quando comparadas com as que dormem no seu berço, no quarto dos pais (*odds ratio* ajustado de 4.39) (35), o que pode estar relacionado com a adoção, por parte destes cuidadores ocasionais, da posição desaconselhada.

5.2.1.2. Partilha da cama

Vários estudos constataram que a partilha da cama com adultos, principalmente se a criança for posicionada entre eles, aumenta o risco de SMSL (34-36), acarretando taxas de mortalidade 3 vezes superior à população geral (36). Inicialmente esta prática era aconselhada pela promoção da vinculação mãe-filho e da amamentação e por uma aparente melhor vigilância do posicionamento do bebé (34), o que não parece corresponder à realidade (33, 35).

5.2.2 Infecções respiratórias

Alguns autores defendem que as infeções respiratórias podem ser consideradas um fator de risco extrínseco ou precipitante (24, 37), tendo sido constatadas em crianças vítimas desta síndrome, infeções virusais, nomeadamente por adenovirus, vírus sincicial respiratório (VSR), enteroviros e parvovirus (38). No entanto estas infeções não são habitualmente fatais, pelo que outros mecanismos têm que estar envolvidos.

A infeção bacteriana poderá também ser considerada como potencial fator precipitante de SMSL. Foram encontradas, em exames *post mortem* das vias aéreas das vítimas, várias espécies bacterianas particularmente bactérias Gram negativas como *Escherichia coli* (21, 38).

Outra espécie bacteriana identificada em 86% dos casos de SMSL é o *Estafilococos aureus* (16, 21). As enterotoxinas produzidas por este agente, assim como a toxina da síndrome do choque tóxico foram identificados nos tecidos de cerca de metade das vítimas que integraram um estudo em 5 países (16). Contudo, o estado de portador desta bactéria é relativamente comum (56% das crianças saudáveis) o que leva a pensar que outros fatores de risco possam potenciar a susceptibilidade às bactérias toxigénicas implicadas na SMSL, ou mesmo questionar que estas tenham um papel interveniente na mesma. Não foi possível, excluir que a presença destas

bactérias correspondesse apenas à colonização do trato respiratório ou à perda de efeito barreira das mucosas *post mortem* (39).

5.2.3. Infecção por *Helicobacter Pylori* (HP) e refluxo gastro esofágico (RGE)

Alguns artigos relacionam a infecção por HP com a SMSL (38, 40). Um estudo retrospectivo que incluiu 32 casos de SMSL demonstrou a positividade do material genético deste agente, nomeadamente o *cagA*, em 28 dos casos estudados. Outros estudos constataram a presença do antígeno da HP no antro gástrico e traqueia de crianças que morreram de SMSL (40). O estado de portador pode também ser frequente, continuando por esclarecer o seu papel na ocorrência da morte súbita.

O RGE, entidade frequente e muitas vezes fisiológico, na idade pediátrica, também foi associado a crianças que morreram da síndrome. Não foi no entanto, possível estabelecer a existência de relação causal.(38, 40).

6. ASSOCIAÇÃO ENTRE OS FATORES DE RISCO

Vários estudos que analisaram cada fator de risco individualmente, concluíram que o fator em estudo estava muitas vezes relacionado ou na dependência de outros fatores de risco, sendo por vezes difícil a sua separação. A tabela 3 apresenta um resumo destas possíveis associações.

Tabela 3. Associação entre os fatores de risco

Fatores de risco	Fatores relacionados	Risco acrescido em associação
Fatores de Risco intrínsecos		
Género e etnia	Presença de polimorfismos genéticos Diferenças comportamentais e sociais	
Fatores genéticos	Associação a diferentes etnias	
Exposição pré-natal a drogas e álcool	Classes socioeconómicas desfavorecidas Infeção por HP	Partilha da cama
Socioeconómicos	Maior consumo de drogas e álcool Maior incidência na partilha da cama Infeção por HP	
Fatores de Risco extrínsecos		
Decúbito ventral/lateral	Classes socioeconómicas desfavorecidas (menor acesso à informação) RGE	
Partilha da cama	Aumento da temperatura ambiente Classes socioeconómicas desfavorecidas	Pais fumadores Menor idade da criança
Infeções respiratórias	Aumento da colonização bacteriana: 1) Presença antigénio de Lewis 2) Síndromes virais 3) Exposição ao tabaco 4) Decúbito ventral 5) Aumento da temperatura	
	Alteração na resposta inflamatória: 1) Diminuição dos anticorpos circulantes (relacionado com idade) 2) Diminuição do cortisol e picos de libertação de mediadores inflamatórios	
Infeção por HP e RGE	Decúbito ventral Classes socioeconómicas desfavorecidas Tabagismo materno	

Dentro dos fatores de risco intrínsecos, o género masculino e algumas etnias estão associados a um aumento do risco de SMSL. Esta associação pode dever-se a polimorfismos em determinados genes, que podem predispor as crianças à síndrome (17, 21, 24, 25). Um exemplo de um fator genético que pode estar implicado, relaciona-se com a diminuição dos níveis de citocinas anti-inflamatórias, que se tornam incapazes de antagonizar a atividade pró inflamatória de outras citocinas (15, 16, 21). No entanto, as diferenças comportamentais e sociais entre grupos étnicos não podem ser ignoradas, podendo desempenhar um papel importante.

Os fatores socioeconómicos e demográficos e a exposição pré-natal a drogas e álcool foram também relacionados entre si, uma vez que determinadas condições sociais como precariedade económica, desemprego, baixa escolaridade, monoparentalidade, entre outras, estão associadas a um maior consumo de álcool, tabaco e outras drogas e ainda a uma maior incidência na prática de partilhar a cama (pela falta de espaço ou impossibilidade económica em adquirir berço). Estas classes socioeconómicas estão ainda associadas a maior frequência de infecção/ colonização por HP (40), existindo maior risco em mães fumadoras. A inexistência de cuidados adequados de higiene no manuseio da criança, poderá explicar a maior frequência de transmissão do agente à mesma (40).

Os fatores socioeconómicos podem ainda ser relacionados com outros fatores de risco, como por exemplo o posicionamento da criança para dormir. Um estudo realizado em 2009, na Alemanha (35), verificou que as posições desaconselhadas (decúbito ventral e lateral) eram preferencialmente adotadas em famílias de classe socioeconómica média (50% dos casos) e baixa, o que pode estar relacionado com a dificuldade no acesso à informação por parte destes estratos sociais. Esta posição está também associada ao aumento de incidência de refluxo gastro esofágico (40) .

Um estudo evidenciou a existência de um efeito sinérgico entre a partilha da cama, exposição ao fumo do tabaco (33, 34) e a idade da criança. Este risco parece

ser tanto maior quanto menor for a idade da mesma (36). Um estudo publicado em 2005 concluiu que cerca de 72% dos casos de SMSL que teriam partilhado a cama com adulto, correspondiam a crianças com idade inferior a 11 semanas (34).

As crianças que partilhavam a cama apresentavam ainda temperaturas retais superiores às que não partilhavam, quer pelo calor transmitido pelo adulto quer pelo excesso de roupa a cobrir a criança (31, 33). Venneman *et al* (2009) constatou que o uso de edredões na cama duplicava o risco de morte por SMSL. Permanece no entanto por esclarecer se este fator poderá estar implicado e qual o seu papel no risco de SMSL.

Os estudos que tentaram relacionar as infeções respiratórias como possível fator precipitante da síndrome, concluíram que outros fatores de risco poderiam potenciar a suscetibilidade às bactérias toxigénicas implicadas, quer por aumentar a frequência ou densidade de colonização, quer por influenciar a resposta inflamatória a agentes externos.

Fatores que aumentam a colonização bacteriana e/ou densidade da colonização:

1) Antígeno de Lewis

A frequência ou densidade da colonização por agentes infecciosos podem ser influenciadas pela idade da criança, uma vez que na faixa etária em que a maioria das mortes pela síndrome ocorre, 80-90% das crianças expressam um antígeno de Lewis, que atua como recetor aos agentes bacterianos. Cerca de 70% dos casos de SMSL apresentavam este antígeno nas secreções respiratórias (16).

2) Síndromes virais e exposição ao tabaco

Infeções das vias aéreas por vírus, bem como a exposição passiva ao fumo do tabaco potenciam a adesão bacteriana (16, 18, 21, 25). No contexto do estudo da prática de partilhar a cama com adulto como fator de risco, foi averiguado que crianças que tinham sido levadas para a cama dos pais na noite em que morreram

apresentavam sintomas de infecção respiratória ou doença documentada nas 48 horas que precederam o evento (33), sugerindo que esta infecção/inflamação fosse igualmente um fator de risco que precipita a SMSL, e não apenas a partilha da cama.

3) Posicionamento para dormir e aumento da temperatura

O posicionamento da criança em decúbito ventral poderá também facilitar a infecção pelo aumento da temperatura das vias aéreas. Este aumento de temperatura promove a colonização bacteriana e cria um ambiente permissivo à produção de toxinas (16, 21, 24, 25), que ocorre preferencialmente quando se atinge uma temperatura ideal entre os 37 e 40° C.

Fatores que influenciam a resposta inflamatória à infecção ou às toxinas produzidas

1) Níveis de anticorpos circulantes

Os níveis de anticorpos estão diminuídos entre os 2 e os 4 meses de idade. Estes anticorpos protetores estão presentes no leite materno, pelo que a amamentação é uma prática que confere imunidade e previne o SMSL. A imunização contra a difteria, *pertussis* e tétano também foi associada a um efeito protetor contra a SMSL (16);

2) Níveis de cortisol

O cortisol suprime quase todos os componentes da resposta inflamatória, estando os seus níveis diminuídos na faixa etária em que a SMSL ocorre preferencialmente. Durante a noite registam-se os níveis mais baixos, ocorrendo picos de libertação de TNF, IL-1, IL-6 e IFN- γ em resposta à presença de agentes agressores externos.

Por esta exposição, percebe-se que esta síndrome se deve provavelmente a uma interação de vários fatores e não apenas de um isolado. Esta constatação levou a que fosse colocada a teoria do triplo risco.

7. TEORIA DO TRIPLO RISCO

A constatação da vasta lista de fatores de risco, assim como a variação na sua prevalência, levou à suposição de que a SMSL se devesse a uma interação de vários fatores. Filiano e Kinney (1994) reformularam o modelo de risco triplo, baseando-se em teorias propostas anteriormente por Bergman (1969), Wedgwood (1972) e Rognum and Saugstad (1993).

Este modelo sugere que a síndrome não está dependente de uma única característica ou fator de risco que pré determina a morte da criança, mas sim da interação de três fatores: 1) vulnerabilidade da criança; 2) período de desenvolvimento crítico no controlo homeostático; 3) fator de *stress* externo. A criança poderá ser vítima de SMSL quando houver associação destes fatores. Considera-se que a vulnerabilidade intrínseca pode permanecer latente até que a criança seja exposta a um fator externo, num determinado período, que tem um pico entre os dois e seis meses de idade (37). Esta teoria permite explicar o porquê de certos fatores associados a um aumento do risco de SMSL estarem presentes em crianças saudáveis sem o mesmo desfecho.

8. FISIOPATOLOGIA

Após a exposição aos diferentes fatores de risco, pode colocar-se a questão do mecanismo que leva a criança à morte. Sabendo que esta síndrome ocorre frequentemente durante o período de sono, a teoria mais bem aceite sobre a via pela qual a SMSL ocorre, passa pela existência de uma imaturidade cardiorrespiratória e autonómica juntamente com um defeito na resposta ao estímulo para despertar do sono (7, 41).

8.1. Imaturidade cardiorrespiratória

Kinney *et al* (2009) descreveu o mecanismo cardiorrespiratório para ocorrência de SMSL em cinco passos diferentes (12). O primeiro passo consiste na exposição da criança a um evento potencialmente ameaçador de vida, como dormir com a face virada para baixo ou coberta, inspirando de novo os gases expirados. Este evento leva ao segundo passo, ocorrendo asfixia (hipóxia e hipercapnia) e hipoperfusão cerebral. Uma criança considerada vulnerável será incapaz de acordar ou afastar o perigo, em resposta a esta hipóxia e hipercapnia, resultando na repetida inspiração de gases expirados ou na incapacidade em recuperar de uma apneia. Daqui resulta o terceiro passo, que consiste numa asfixia progressiva que leva a uma perda de consciência e arreflexia.

O quarto passo caracteriza-se por bradicardia e, em casos de hipóxia severa e persistente, um padrão respiratório anormal, denominado *gasping*. Este mecanismo compensatório traduz-se por ciclos respiratórios mais rápidos e irregulares que, quando bem-sucedidos, permitem um maior enchimento pulmonar, um maior aporte de sangue ao coração, aumento de débito cardíaco e por fim, maior perfusão cerebral e reoxigenação. Em crianças vulneráveis, há uma falha na recuperação deste estado, levando ao 5º passo em que ocorre uma apneia prolongada e a morte.

Foi colocada a hipótese de este evento não ser resultado de um processo súbito, mas precedido de um ciclo vicioso de episódios de bradicardia ou apneia prolongada, até dias antes do evento final (12), existindo evidências de hipóxia crônica em crianças vítimas de SMSL, como gliose do tronco cerebral e apoptose (38, 42). Outros marcadores de hipoventilação e hipóxia crônicas incluem aumento das camadas musculares da artéria pulmonar, aumento da proporção de músculo liso das vias aéreas (indicando um aumento do esforço respiratório) assim como aumento de fatores de crescimento vascular nos pulmões das vítimas de SMSL (38).

8.2. O despertar do sono

O simples ato de acordar ou virar a cabeça é essencial para a sobrevivência, uma vez que pode permitir afastar uma potencial ameaça, evitando fatores externos. Este processo pode estar afetado a vários níveis.

8.2.1. Resposta à hipoxemia

O despertar espontâneo do sono é despoletado por níveis anormais de dióxido de carbono e oxigénio, mediado pelos corpos carotídeos (7). A hipoxemia arterial desperta uma resposta homeostática por parte dos corpos carotídeos e baroreceptores arteriais, com subsequente estimulação do centro respiratório (43). Pensa-se que alterações neste mecanismo possam estar presentes em crianças que morrem de SMSL, nomeadamente nos quimiorreceptores dos corpos carotídeos, levando a uma hipossensibilidade à hipoxemia que prejudicará também o despertar do sono (43, 44).

8.2.2. Ativação subcortical e cortical

A ativação cortical envolve neurónios noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e histaminérgicos do tronco cerebral, que estimulam o córtex cerebral.

A ativação subcortical, é um processo autonómico mediado principalmente pelo tronco cerebral, que leva a um aumento da frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e tónus postural, sem ativação cortical. Estas alterações em conjunto geram uma resposta comportamental, que varia desde uma ligeira ativação do centro respiratório, com ocorrência de um ciclo ventilatório mais prolongado, até ao despertar completo do sono, permitindo evitar ou afastar potenciais ameaças. Estudos revelam que crianças que morreram de SMSL poderiam ter uma incapacidade em realizar este percurso, demonstrando ativação do centro respiratório ineficaz e incapacidade em aumentar a frequência cardíaca (45). Algumas crianças

demonstraram episódios de taquicardia e bradicardia horas ou dias antes de morrerem por esta síndrome, sugerindo uma disfunção autonómica (45).

Um estudo concluiu que crianças que morreram por SMSL apresentavam menos frequentemente indícios de ativação cortical, despertando menos vezes do sono do que o grupo controlo, ou seja, eram caracterizadas por um processo de ativação incompleto (44). Foram identificadas disfunções autonómicas, ou atrasos de maturação do sistema nervoso autónomo, em crianças que acabaram por sucumbir à SMSL, que se manifestaram por aumentos na frequência cardíaca de base e menor variação da frequência cardíaca após estimulação (46), o que resulta em menos episódios de despertar espontâneo do sono (46, 47). Colocou-se ainda a hipótese de estas disfunções poderem dever-se a alterações estruturais e/ou funcionais nos sistemas subcorticais e corticais, entre as quais processos de gliose no tronco cerebral (descrito adiante) que foram identificadas nas autopsias de vítimas de SMSL (44, 48).

8.2.3. Influência do posicionamento durante o sono e da idade no despertar

Como já foi referido, o processo de despertar do sono é acompanhado por um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. As crianças que dormem em decúbito ventral têm uma redução no tónus vasomotor, com pressões arteriais de repouso mais baixas, aumento da frequência cardíaca basal, mas menor capacidade de variabilidade (41, 46, 49, 50). Pensa-se que crianças que dormem nesta posição sejam vítimas da SMSL, devido a uma disfunção autonómica que suprima o aumento da frequência cardíaca necessário para o despertar do sono (46). Estudos demonstraram menos episódios de despertar espontâneo, bem como aumento da duração dos ciclos de sono, em crianças saudáveis colocadas a dormir nesta posição (48-50). Estes padrões de sono foram observados mais frequentemente na mesma faixa etária onde a síndrome tipicamente ocorre, com maior incidência entre os 2-3 meses de idade, decrescendo após os 5-6 meses (49, 50). Estes fatos vão de

encontro aos achados epidemiológicos que sugerem que o intervalo entre o período pós neonatal e o primeiro ano de vida é crítico e corroboram a teoria do triplo risco, segundo a qual a criança vulnerável morrerá de SMSL, se exposta a uma agressão externa, numa determinada faixa etária.

8.2.4. Influência da exposição pré-natal ao tabaco, prematuridade e presença de infecção no despertar

Vários estudos mostraram evidência de que a exposição pré-natal ao tabaco diminui a frequência de despertar espontâneo do sono, prejudica a maturação do sistema nervoso autónomo e a função respiratória (51, 52), principalmente se associado a outros fatores de risco como a prematuridade (50, 53). Contudo, se estes fatores forem excluídos da análise, a exposição ao tabaco não causou alterações significativas nos parâmetros cardiorrespiratórios, sugerindo que este fator de risco isolado não teria influência (46).

De igual modo, crianças a recuperar de uma infecção recente e com idade gestacional inferior a 37 semanas, apresentavam menor frequência de estímulo de despertar do sono, quando comparadas com crianças de termo (50).

8.3. Alterações no tronco cerebral

Tendo em conta o exposto anteriormente, torna-se necessário perceber quais as alterações encontradas ao nível do tronco cerebral, associadas à SMSL. Como já referido, o tronco cerebral é a região que controla a respiração, pressão arterial, temperatura e reflexos das vias aéreas, principalmente durante o sono. Em 1976 ocorreram avanços na área da neuropatologia, com a descrição de uma alteração encontrada na autópsia de casos de SMSL: A **gliose**. Esta consiste numa reação dos astrócitos a qualquer insulto externo e é caracterizada pelo aumento do número e tamanho dos astrócitos reativos (54). A causa desta lesão não está totalmente

esclarecida, contudo aponta para algum mecanismo crónico e subclínico, em crianças consideradas normais até à data de morte. Uma das teorias aceites é de que esta alteração advenha de uma hipóxia ou isquemia crónicas. (38, 54). No entanto a gliose é um achado inespecífico, podendo ser igualmente representativa de distúrbios degenerativos, tóxicos, metabólicos e infecciosos (54).

Outros achados no tronco cerebral que possam levar à sua disfunção são **alterações ao nível dos neurotransmissores** (10, 22, 54), nomeadamente a serotonina. A serotonina influencia o sistema nervoso, respiratório, cardiovascular e regula a temperatura. A ação deste neurotransmissor encontra-se diminuída em muitos casos, sugerindo o seu papel na SMSL (15, 22, 55).

As principais alterações descritas incluem um aumento do número de neurónios serotoninérgicos, diminuição da expressão dos receptores específicos e diminuição da ligação entre neurotransmissor/receptor (10). Daqui se infere que exista uma quantidade anormal de serotonina nos circuitos neuronais, que para além de não se ligar efetivamente ao respetivo receptor, potencia ainda mais um mecanismo de *downregulation* da expressão dos respetivos receptores. Estas alterações foram descritas ao nível das regiões que controlam as respostas à hipóxia, hipercapnia, asfixia ou hipertermia, nos casos de SMSL (22, 54).

Levantou-se a hipótese de que estes defeitos surjam ainda na vida fetal, por causas desconhecidas, mas potenciadas pela exposição pré natal à nicotina. Um estudo concluiu ainda que estas alterações afetavam mais crianças do sexo masculino, o que poderá explicar a maior proporção de vítimas deste sexo (10).

Em suma, acredita-se que a SMSL resulte de uma complexa interação de múltiplos sistemas de neurotransmissores disfuncionais no tronco cerebral. A morte será o resultado da intervenção de agentes externos que perturbam a homeostasia durante o sono, num período crítico do desenvolvimento (22, 54). Um estudo revelou que 87% dos casos de SMSL estavam em risco de possuir uma alteração ao nível de

serotonina e expostos a um agente externo na altura da morte (10). Todos estes achados suportam a teoria do triplo risco (22, 37).

8.4. Infecção e anafilaxia

A maioria das bactérias Gram positivas encontradas nas vítimas de SMSL eram toxigênicas ou apresentavam moléculas que atuam como superantígenos (16, 21, 38), responsáveis pela potenciação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, TNF e INF- α (21, 38), havendo uma grande associação entre níveis destas toxinas e o estado inflamatório presente nos casos de SMSL.

A indução da produção de citocinas pró inflamatórias contribui para a severidade da resposta do hospedeiro à infecção, principalmente se este não possuir imunidade específica. Esta resposta inflamatória pode não ser devidamente controlada, levando a eventos que culminem em SMSL.

Blackwel et al (2002) propõe uma teoria que implica a anafilaxia como um mecanismo pelo qual esta síndrome acontece (16). Os mastócitos apresentam antígenos de histocompatibilidade classe II, que atuam como receptores para toxinas pirogênicas. Assim, em crianças suscetíveis, as toxinas produzidas por bactérias que colonizaram a nasofaringe, potenciam uma resposta inflamatória que inclui desgranulação dos mastócitos, resultando na liberação sistêmica de outros mediadores inflamatórios. Existe evidência de um número aumentado de mastócitos nos pulmões das vítimas e de estas células terem sido ativadas *in vivo* (16). Existem evidências de inflamação em algumas crianças, quando estas são encontradas pelos pais, mesmo horas após a morte, como sudorese e hipertermia (16). Os altos níveis de mediadores inflamatórios podem resultar em danos cerebrais ou cardíacos, por disfunção das membranas celulares ou resultar em alterações endócrinas sistêmicas como hipoglicemia. Pode ainda ocorrer dano nas células endoteliais, resultando em formação de petéquias ou excesso de produtos de degradação de fibrina (16, 21).

Segundo este modelo, a criança morre antes de aparecerem sinais de choque tóxico (16, 21).

Um ponto a favor desta hipótese é a SMSL ocorrer mais frequentemente no inverno, o que coincide com o pico das infecções das vias aéreas em idade pediátrica (21, 24, 38), fator que potencia a colonização bacteriana das vias aéreas das vítimas, como já referido acima.

Em crianças infetadas por HP, a associação com RGE e consequente aspiração de conteúdo gástrico para o trato respiratório foi apontado como possível mecanismo que contribui para a SMSL. O conteúdo elevado de urease e a hidrólise da ureia levam a produção de amónia que será distribuída pela circulação sistémica, sem capacidade de ser eliminada pelo fígado. A própria presença de urease nos pulmões pode resultar em anomalias no surfactante (38, 40).

9. PREVENÇÃO

Sendo esta uma síndrome que culmina com um episódio fatal, em crianças aparentemente sem patologia, a epidemiologia foi a única arma que forneceu informação sobre possíveis fatores que pudessem colocar crianças vulneráveis em risco. Uma vez que não será, à partida, possível selecionar as crianças vulneráveis, a aplicação de medidas preventivas deverá englobar toda a população desta faixa etária.

As medidas preventivas deverão passar pela intervenção nos fatores de risco modificáveis, e consistem no seguinte:

- 1) Deitar as crianças em decúbito dorsal, em berço próprio, com colchão firme e bem adaptado. Evitar o uso de almofadas ou roupa de cama que possa cobrir a face.

- 2) Evitar a partilha de cama com os pais, principalmente se fumadores, ingestão de álcool e/ou outras drogas e cansaço extremo.
- 3) Evitar o aquecimento excessivo. A temperatura no quarto não deverá ultrapassar os 18-21° C e deve ser evitado o excesso de roupa.
- 4) Promoção da cessação tabágica na mãe grávida e evicção da exposição passiva ao fumo do tabaco no período pós natal.
- 5) Recomendação das medidas anteriores aos cuidadores ocasionais.

Outras medidas protetoras podem também ser implementadas para a prevenção da SMSL:

- 1) Promoção do aleitamento materno

A amamentação tem sido descrita como um fator protetor, sendo responsável pela diminuição do risco de SMSL em 50% (36). Uma meta análise envolvendo 18 estudos, revelou que a amamentação é protetora contra o SMSL, e que esta proteção é mais eficaz quando a amamentação é exclusiva até aos 6 meses de idade.(56).

Para além da evidência epidemiológica da redução do risco promovida pela amamentação, existe plausibilidade biológica para tal. O leite materno contém imunoglobulinas e citocinas que podem proteger a criança durante o período em que a produção endógena destes componentes está diminuída, conferindo-lhe imunidade e capacidade de defesa contra agressão por microorganismos externos.

- 2) Uso de chupeta

A utilização de chupeta tem sido associada a uma diminuição do risco de morte súbita (33, 35, 57, 58). Uma meta análise publicada em 2005 revelou uma forte associação entre o uso da chupeta e diminuição do risco de SMSL (57). Evidências apontam ainda para uma maior proteção quando esta medida é adotada durante o sono da criança, inclusivé durante o dia (57, 58). Um estudo concluiu que 47% das

crianças vítimas de SMSL na sua amostra não estavam a utilizar a chupeta (como habitualmente) na noite em que morreram (33).

O mecanismo pelo qual esta prática diminui o risco não é inteiramente conhecido, apesar de algumas hipóteses terem sido postuladas. Estas incluem a evicção da posição de decúbito ventral durante o sono, redução de refluxo gastroesofágico, e pela proteção da orofaringe contra uma possível asfixia (58). A mesma meta análise verifica ainda que este benefício suplanta os restantes efeitos negativos do uso de chupeta, como por exemplo a interferência na amamentação, aumento do risco de otite média ou problemas dentários associados (57).

Recomenda-se o uso de chupeta após a amamentação estar bem estabelecida, o que ocorre habitualmente no primeiro mês de idade (altura em que existe um menor risco de SMSL) e a limitação do seu uso ao primeiro ano de vida.

10. CONCLUSÃO

Após muita controvérsia ao longo dos anos, a SMSL ficou definida como a morte súbita e inesperada de uma criança com idade inferior a um ano, resultante de um episódio fatal, aparentemente durante o sono, que permanece inexplicada após uma completa investigação, incluindo realização de autópsia completa, revisão das circunstâncias de morte e história clínica (1). Apesar da diminuição da sua incidência, após campanhas de sensibilização, continua a ser uma das principais causas de morte súbita na infância.

Vários fatores de risco intrínsecos e extrínsecos predispoem a criança a esta síndrome. No entanto, acredita-se que estes fatores de *stress* externo apenas resultem em morte súbita em crianças vulneráveis, num determinado período de desenvolvimento crítico.

Formularam-se hipóteses sobre o mecanismo pelo qual os fatores de risco podem levar à morte. Os mecanismos mais discutidos são a presença de uma imaturidade cardiorrespiratória, defeitos no mecanismo pelo qual a criança desperta do sono, e reacção à infeção. A principal vulnerabilidade atribuída a estas crianças consiste em alterações ao nível do tronco cerebral como a gliose e anomalias do sistema de neurotransmissores. Alterações genéticas também têm sido propostas.

A divulgação e implementação de medidas preventivas, com evicção dos fatores de risco continua a ser a melhor forma de evitar esta síndrome.

11. AGRADECIMENTO

À Dra. Susana Pinto, pela disponibilidade e generosidade em aceitar a orientação Científica deste trabalho

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004;114(1):234-8. Epub 2004/07/03.
2. Beckwith JB. Defining the sudden infant death syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(3):286-90. Epub 2003/03/08.
3. Byard RW, Marshall D. An audit of the use of definitions of sudden infant death syndrome (SIDS). *J Forensic Leg Med*. 2007;14(8):453-5. Epub 2007/10/27.
4. Findeisen M, Vennemann M, Brinkmann B, Ortmann C, Rose I, Kopcke W, et al. German study on sudden infant death (GeSID): design, epidemiological and pathological profile. *Int J Legal Med*. 2004;118(3):163-9. Epub 2004/03/26.
5. Li L, Fowler D, Liu L, Ripple MG, Lambros Z, Smialek JE. Investigation of sudden infant deaths in the State of Maryland (1990-2000). *Forensic Sci Int*. 2005;148(2-3):85-92. Epub 2005/01/11.
6. Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *CMAJ*. 2006;174(13):1861-9. Epub 2006/06/21.
7. Moon RY, Horne RS, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *Lancet*. 2007;370(9598):1578-87. Epub 2007/11/06.
8. Hauck FR, Tanabe KO. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics*. 2008;122(3):660-6. Epub 2008/09/03.
9. Malloy MH, MacDorman M. Changes in the classification of sudden unexpected infant deaths: United States, 1992-2001. *Pediatrics*. 2005;115(5):1247-53. Epub 2005/05/04.
10. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Darnall R, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2006;296(17):2124-32. Epub 2006/11/02.

11. Malloy MH. SIDS--a syndrome in search of a cause. *N Engl J Med.* 2004;351(10):957-9. Epub 2004/09/03.
12. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(8):795-805. Epub 2009/08/21.
13. Pinho AP, Nunes ML. Epidemiological profile and strategies for diagnosing SIDS in a developing country. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(2):115-22. Epub 2011/02/05.
14. Getahun D, Amre D, Rhoads GG, Demissie K. Maternal and obstetric risk factors for sudden infant death syndrome in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;103(4):646-52. Epub 2004/03/31.
15. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics.* 2004;114(4):e506-12. Epub 2004/10/07.
16. Blackwell CC, Gordon AE, James VS, MacKenzie DA, Mogensen-Buchanan M, El Ahmer OR, et al. The role of bacterial toxins in sudden infant death syndrome (SIDS). *International journal of medical microbiology : IJMM.* 2002;291(6-7):561-70. Epub 2002/03/15.
17. Moscovis SM, Gordon AE, Hall ST, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, et al. Interleukin 1-beta responses to bacterial toxins and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42(1):139-45. Epub 2004/08/25.
18. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, et al. Interleukin-10 and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42(1):130-8. Epub 2004/08/25.
19. Opdal SH, Rognum TO. The IL6 -174G/C polymorphism and sudden infant death syndrome. *Hum Immunol.* 2007;68(6):541-3. Epub 2007/05/19.
20. Ferrante L, Opdal SH, Vege A, Rognum TO. TNF-alpha promoter polymorphisms in sudden infant death. *Hum Immunol.* 2008;69(6):368-73. Epub 2008/06/24.

21. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol.* 2005;78(6):1242-54. Epub 2005/10/06.
22. Duncan JR, Paterson DS, Hoffman JM, Mokler DJ, Borenstein NS, Belliveau RA, et al. Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome. *JAMA.* 2010;303(5):430-7. Epub 2010/02/04.
23. Fleming P, Blair PS. Sudden Infant Death Syndrome and parental smoking. *Early human development.* 2007;83(11):721-5. Epub 2007/09/21.
24. Blood-Siegfried J. The role of infection and inflammation in sudden infant death syndrome. *Immunopharmacology and immunotoxicology.* 2009;31(4):516-23. Epub 2009/10/31.
25. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, et al. Ethnicity, infection and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42(1):53-65. Epub 2004/08/25.
26. Smith GC, White IR. Predicting the risk for sudden infant death syndrome from obstetric characteristics: a retrospective cohort study of 505,011 live births. *Pediatrics.* 2006;117(1):60-6. Epub 2006/01/07.
27. Anderson ME, Johnson DC, Batal HA. Sudden Infant Death Syndrome and prenatal maternal smoking: rising attributed risk in the Back to Sleep era. *BMC Med.* 2005;3:4. Epub 2005/01/13.
28. Pickett KE, Luo Y, Lauderdale DS. Widening social inequalities in risk for sudden infant death syndrome. *Am J Public Health.* 2005;95(11):1976-81. Epub 2005/10/29.
29. Balayla J, Azoulay L, Abenhaim HA. Maternal marital status and the risk of stillbirth and infant death: a population-based cohort study on 40 million births in the United States. *Womens Health Issues.* 2011;21(5):361-5. Epub 2011/06/22.

30. Takatsu A, Shigeta A, Sakai K, Abe S. Risk factors, diagnosis and prevention of sudden unexpected infant death. *Leg Med (Tokyo)*. 2007;9(2):76-82. Epub 2007/02/06.
31. Adams SM, Good MW, Defranco GM. Sudden infant death syndrome. *American family physician*. 2009;79(10):870-4. Epub 2009/06/06.
32. Sawaguchi T, Franco P, Kato I, Shimizu S, Kadhim H, Groswasser J, et al. Interaction between apnea, prone sleep position and gliosis in the brainstems of victims of SIDS. *Forensic Sci Int*. 2002;130 Suppl:S44-52. Epub 2002/09/28.
33. McGarvey C, McDonnell M, Chong A, O'Regan M, Matthews T. Factors relating to the infant's last sleep environment in sudden infant death syndrome in the Republic of Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1058-64. Epub 2003/12/13.
34. Tappin D, Ecob R, Brooke H. Bedsharing, roomsharing, and sudden infant death syndrome in Scotland: a case-control study. *J Pediatr*. 2005;147(1):32-7. Epub 2005/07/20.
35. Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, Sauerland C, Mitchell EA. Sleep environment risk factors for sudden infant death syndrome: the German Sudden Infant Death Syndrome Study. *Pediatrics*. 2009;123(4):1162-70. Epub 2009/04/02.
36. Ruys JH, de Jonge GA, Brand R, Engelberts AC, Semmekrot BA. Bed-sharing in the first four months of life: a risk factor for sudden infant death. *Acta Paediatr*. 2007;96(10):1399-403. Epub 2007/08/24.
37. Guntheroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 2002;110(5):e64. Epub 2002/11/05.
38. Prandota J. Possible pathomechanisms of sudden infant death syndrome: key role of chronic hypoxia, infection/inflammation states, cytokine irregularities, and metabolic trauma in genetically predisposed infants. *Am J Ther*. 2004;11(6):517-46. Epub 2004/11/16.

39. Weber MA, Hartley JC, Brooke I, Lock PE, Klein NJ, Malone M, et al. Post-mortem interval and bacteriological culture yield in sudden unexpected death in infancy (SUDI). *Forensic Sci Int.* 2010;198(1-3):121-5. Epub 2010/03/17.
40. Kerr JR, Al-Khattaf A, Barson AJ, Burnie JP. An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child.* 2000;83(5):429-34. Epub 2000/10/21.
41. Chong A, Murphy N, Matthews T. Effect of prone sleeping on circulatory control in infants. *Arch Dis Child.* 2000;82(3):253-6. Epub 2000/02/24.
42. Franco P, Verheulpen D, Valente F, Kelmanson I, de Broca A, Scaillet S, et al. Autonomic responses to sighs in healthy infants and in victims of sudden infant death. *Sleep Med.* 2003;4(6):569-77. Epub 2003/11/11.
43. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2042-55. Epub 2005/11/12.
44. Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, et al. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003;168(11):1298-303. Epub 2003/08/15.
45. Sridhar R, Thach BT, Kelly DH, Henslee JA. Characterization of successful and failed autoresuscitation in human infants, including those dying of SIDS. *Pediatric pulmonology.* 2003;36(2):113-22. Epub 2003/07/02.
46. Tuladhar R, Harding R, Cranage SM, Adamson TM, Horne RS. Effects of sleep position, sleep state and age on heart rate responses following provoked arousal in term infants. *Early human development.* 2003;71(2):157-69. Epub 2003/03/29.
47. Goldwater PN. A perspective on SIDS pathogenesis. The hypotheses: plausibility and evidence. *BMC Medicine.* 2011;9(64).
48. Cohen MC, Yong CY, Evans C, Hinchliffe R, Zapata-Vazquez RE. Release of erythroblasts to the peripheral blood suggests higher exposure to hypoxia in cases of

SIDS with co-sleeping compared to SIDS non-co-sleeping. *Forensic Sci Int.* 2010;197(1-3):54-8. Epub 2010/01/16.

49. Horne RS, Ferens D, Watts AM, Vitkovic J, Lacey B, Andrew S, et al. The prone sleeping position impairs arousability in term infants. *J Pediatr.* 2001;138(6):811-6. Epub 2001/06/08.

50. Horne RS, Parslow PM, Ferens D, Bandopadhyay P, Osborne A, Watts AM, et al. Arousal responses and risk factors for sudden infant death syndrome. *Sleep Med.* 2002;3 Suppl 2:S61-5. Epub 2003/11/01.

51. Neff RA, Simmens SJ, Evans C, Mendelowitz D. Prenatal nicotine exposure alters central cardiorespiratory responses to hypoxia in rats: implications for sudden infant death syndrome. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2004;24(42):9261-8. Epub 2004/10/22.

52. Huang ZG, Griffioen KJ, Wang X, Dergacheva O, Kamendi H, Gorini C, et al. Differential control of central cardiorespiratory interactions by hypercapnia and the effect of prenatal nicotine. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2006;26(1):21-9. Epub 2006/01/10.

53. Horne RS, Ferens D, Watts AM, Vitkovic J, Lacey B, Andrew S, et al. Effects of maternal tobacco smoking, sleeping position, and sleep state on arousal in healthy term infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2002;87(2):F100-5. Epub 2002/08/24.

54. Kinney HC. Brainstem mechanisms underlying the sudden infant death syndrome: evidence from human pathologic studies. *Dev Psychobiol.* 2009;51(3):223-33. Epub 2009/02/25.

55. Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, Berry-Kravis EM. Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(8):771-88. Epub 2007/03/07.

56. Hauck FR, Thompson JMD, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and Reduced Risk of Sudden Infant Death Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(1):103-10.
57. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics*. 2005;116(5):e716-23. Epub 2005/10/12.
58. Mitchell EA, Blair PS, L'Hoir MP. Should pacifiers be recommended to prevent sudden infant death syndrome? *Pediatrics*. 2006;117(5):1755-8. Epub 2006/05/03.