



Órgão da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Vol. 37, n.º 4
Julho / Agosto 2006

ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

Revista de Medicina da Criança e do Adolescente

EDITORIAL	
<i>Luís Pereira da Silva</i>	LXI
NOTAS EDITORIAIS	
AGRADECIMENTO À PROFESSORA MARIA DE LOURDES LEVY <i>João M. Videira Amaral, Corpo Editorial da APP</i>	LXII
ERRATA	
<i>Daniel Virella</i>	LXII
ARTIGOS ORIGINAIS	
TIMOR – QUELUZ: DUAS REALIDADES GEOGRÁFICAS, CULTURAIS E ECONÓMICAS. QUE DIFERENÇAS NO ESTADO NUTRICIONAL? <i>Clara Abadesso, Sofia Nunes, Gonçalo Cordeiro Ferreira</i>	119
QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES. ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO DA VERSÃO PORTUGUESA DO KINDL® <i>Pedro Lopes Ferreira, Margarida Almeida, Miriam Pisco, Luís Cavalheiro</i>	125
SÍNDROME DE NOONAN. REAVALIAÇÃO CLÍNICA E ESTUDO MOLECULAR DE 16 CASOS <i>Sérgio B. Sousa, Margarida Venâncio, Helena Gabriel, Lina Ramos, Isabel Santos, Sebastian Beck, Marta Jorge, Luisa Simão, Purificação Tavares, Jorge M. Saraiva</i>	145
TRATAMENTO DAS PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE NA CRIANÇA <i>Fernanda Rodrigues, Luís Lemos</i>	154
CASOS CLÍNICOS	
DOENÇA DE VON WILLEBRAND: DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO <i>Luisa Aires de Sousa, Anabela Ferrão, Anabela Morais</i>	158
MIOPATIA MIOTUBULAR LIGADA AO CROMOSSOMA X – CASO CLÍNICO <i>Alexandra Emílio, Rita Soares, Cláudia Cristóvão, José Pedro Vieira, Teresa Tomé, João Estrada, Deolinda Barata, Teresa Costa</i>	162
DOENÇA DE MCARDLE – CASO CLÍNICO <i>Georgeta Oliveira, Cláudia Ferraz, Paulo Coutinho, Helena Sá Couto, Carlos Sousa, Armada Dulce Rainho, Célia Barbosa</i>	165
CONSENSOS E RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA	
ANALGESIA E SEDAÇÃO NO RECÉM-NASCIDO <i>Secção de Neonatologia</i>	168
CARTA AO DIRECTOR	174
NOTÍCIAS	LXIII
NORMAS DE PUBLICAÇÃO	LXV

ISSN 0873-9781



AERIUS®

desloratadina



BOAS MANHÃS, EFICÁCIA TODO O DIA



1 aos 5 anos  dia

6 aos 11 anos  dia



1 comprimido 1 x dia

 Schering-Plough

Rua Agulva dos Açores, 16 - 2735-557 Cacém
Tel.: 21 433 9300 - Fax: 21 432 1097

Capital Social: 850 000 € • Registo Comercial: 1941
C. R. C. Sintra • Soc. por Quotas • Contribuinte N° 500 700 907



ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

Vol 37 N° 4 Julho – Agosto 2006

Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Pediatria
www.spp.pt
spp.mail@ptnetbiz.pt

Fundador

Carlos Salazar de Sousa

CORPO EDITORIAL

(triénio 2005-2007)

Director

João M. Videira Amaral - Lisboa

Director Adjunto

Álvaro de Aguiar - Porto

Editores Associados

Jorge Amil Dias - Porto

Jorge Saraiva - Coimbra

Luís Pereira da Silva - Lisboa

Coordenador de Edição

Daniel Virella - Lisboa

Secretariado

Maria Júlia Brito

Directores *ex-officio*

(Revista Portuguesa de Pediatria e Puericultura, Revista Portuguesa de Pediatria e Acta Pediátrica Portuguesa)

Carlos Salazar de Sousa

Mário Cordeiro

Maria de Lourdes Levy

Nuno Cordeiro Ferreira

Conselho Editorial

Eulália Calado

Eunice Trindade

Graça Rocha

Helena Fonseca

Helena Jardim

Helena Porfírio

Hercília Guimarães

João Gomes-Pedro

Libério Ribeiro

Lucília Norton

Luísa Guedes Vaz

Manuel Fontoura

Maria do Carmo Vale

Paolo Casella

Rosa Gouveia

Sílvia Álvares

(*Sociedade Portuguesa de Neuropediatria*)

(*Secção de Gastroenterologia e Nutrição*)

(*Secção de Infecçiology*)

(*Secção de Medicina do Adolescente*)

(*Secção de Nefrologia*)

(*Secção de Pediatria do Ambulatório*)

(*Secção de Neonatologia*)

(*Secção de Educação Médica*)

(*Secção de Imuno-Alergologia*)

(*Secção de Hematologia e Oncologia*)

(*Secção de Pneumologia*)

(*Secção de Endocrinologia*)

(*Secção de Cuidados Intensivos*)

(*Sociedade Portuguesa de Cirurgia Pediátrica*)

(*Secção de Pediatria do Desenvolvimento*)

(*Secção de Cardiologia*)

Editores Correspondentes (Países de Língua Oficial Portuguesa)

Luís Bernardino - Angola

Paula Vaz - Moçambique

Renato Procianny - Brasil

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Gonçalo Cordeiro Ferreira

Missão da APP: A APP, sucessora da Revista Portuguesa de Pediatria, é uma revista científica funcionando na modalidade de revisão prévia dos textos submetidos ao corpo editorial por colegas peritos em anonimato mútuo (*peer review*). É dirigida essencialmente a pediatras (vertentes médico-cirúrgica) e a médicos em formação pós-graduada para obtenção das respectivas especialidades no pressuposto de que os conteúdos interessam a outros médicos e profissionais interessados na saúde da criança e adolescente inseridos no respectivo meio familiar e social. A APP pretende abarcar um vasto leque de questões sobre investigação, educação médica, pediatria social, prática clínica, temas controversos, debate de opiniões, normas de actuação, actualização de temas, etc. São adoptadas diversas modalidades de divulgação: editoriais, espaços de discussão, artigos originais, artigos sobre avanços em pediatria, resumos de estudos divulgados em eventos científicos, notícias sobre eventos científicos e organismos estatais e não estatais devotados à criança e adolescente.

A revista científica Acta Pediátrica Portuguesa (APP) (ISSN 0873-9781) é propriedade da Sociedade Portuguesa de Pediatria, com responsabilidade administrativa da respectiva Direcção. A publicação é bimestral com todos os direitos reservados. A coordenação dos conteúdos científicos é da responsabilidade do corpo editorial da APP (Director e Director Adjunto, Editores Associados, Coordenador de Edição e Conselho Editorial). A responsabilidade dos textos científicos publicados pertence aos respectivos autores, não reflectindo necessariamente a política da SPP.

Administração: Sociedade Portuguesa de Pediatria – Rua Amílcar Cabral, 15, r/c I – 1750-018 Lisboa – Telef.: 217 574 680 – Fax: 217 577 617 • **Secretariado e Publicidade:** Júlia Brito – Rua Amílcar Cabral, 15, r/c I – 1750-018 Lisboa – Telef.: 217 574 680 – Fax: 217 577 617 • **Redacção:** Sociedade Portuguesa de Pediatria – Rua Amílcar Cabral, 15, r/c I – 1750-018 Lisboa – Telef.: 217 574 680 – Fax: 217 577 617 • **Condições de Assinatura:** 1 Ano, Continente e Ilhas: 24,94 Euros, Estrangeiro US\$40 • N° Avulso 7,48 Euros • **Distribuição Gratuita aos Sócios da Sociedade Portuguesa de Pediatria** • **Composição e Impressão:** Quadrador - artes gráficas, lda. Rua Comandante Oliveira e Carmo, 18-C, Cova da Piedade, 2805-212 Almada – Telef.: 212 744 607 – Fax: 212 743 190 – e-mail: prepress@quadrador.pt • **Tiragem:** 3000 Exemplares • **Correspondência:** Sociedade Portuguesa de Pediatria – Rua Amílcar Cabral, 15, r/c I – 1750-018 Lisboa

Parcerias: Danone • Merck Sharp & Dohme • Milupa Portuguesa • Nestlé Portugal • Schering-Plough

A Direcção da Sociedade recomenda a utilização do espaço virtual da S.P.P. na Internet, que poderá ser acessido através do endereço

www.spp.pt



Este projecto existente *on-line* desde 1997, foi desenvolvido com o intuito de tornar acessível a todos os membros da comunidade pediátrica um conjunto de informações detalhadas e permanentemente actualizadas. As áreas de consulta actualmente definidas são:

www.spp.pt

Apresentação institucional da SPP

www.spp.pt/app

Edição virtual da *Acta Pediátrica Portuguesa* com total renovação bimestral

www.spp.pt/agenda

Agenda de todos os eventos pediátricos, nacionais e internacionais, para os próximos 12 meses de que a S.P.P. tem conhecimento. Referência ainda aos eventos dos últimos 3 meses e aos posteriores ao ano calendarizado.

www.spp.pt/base

Base de dados de resumos de trabalhos na área pediátrica desde 1998, organizada de forma acessível e pesquisável através de Motor de Busca,

www.spp.pt/biblioteca

Levantamento e listagem dos títulos existente na Biblioteca tradicional da S.P.P. e que poderão ser consultados na sua Sede.

www.spp.pt/seccoes

Informação detalhada sobre cada uma das Secções da S.P.P., já referenciadas na área institucional. Comporta informação específica para profissionais e distinta para não-profissionais.

www.spp.pt/tecnoped

Área de informação geral, técnica para pediatras, com a inclusão de legislação, formatos de candidaturas, estatutos e muito mais, que complementar a já fornecida por cada uma das Secções da S.P.P.

www.spp.pt/pais

Área de informação mais específica para os pais, com referências a legislação contactos úteis e informações práticas, idealizada de modo a fornecer informação mais apropriada e certificada, muito frequentemente solicitada.

www.spp.pt/associa

Disponibilização de espaço e meios para representação virtual de cada uma das associações "amigas da criança" existentes no nosso país.

www.spp.pt/uvp

Área da Unidade de Vigilância Pediátrica da S.P.P., onde pode consultar tudo sobre a Unidade e os estudos específicos em curso.

www.spp.pt/socios

Novas inscrições e actualização da inscrição na S.P.P. ou assinatura da APP

Ficamos a aguardar a vossa visita, esperando que possam usufruir de todo o investimento feito de um modo rápido e confortável, esperando fazer deste espaço um ponto de encontro e referência para todos os Pediatras.

À vossa disposição... sempre!



ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

EDITORIAL

Luís Pereira da Silva LXI

NOTAS EDITORIAIS

Agradecimento à Professora Maria de Lourdes Levy
João M. Videira Amaral, Corpo Editorial da APP LXII

Errata
Daniel Virella LXII

ARTIGOS ORIGINAIS

Timor – Queluz: Duas realidades geográficas, culturais e económicas.
Que diferenças no estado nutricional?
Clara Abadesso, Sofia Nunes, Gonçalo Cordeiro Ferreira 119

Qualidade de vida de crianças e adolescentes. Adaptação cultural e validação da versão portuguesa do KINDL®
Pedro Lopes Ferreira, Margarida Almeida, Miriam Pisco, Luís Cavalheiro 125

Síndrome de Noonan. Reavaliação clínica e estudo molecular de 16 casos
Sérgio B. Sousa, Margarida Venâncio, Helena Gabriel, Lina Ramos, Isabel Santos, Sebastian Beck, Marta Jorge, Luisa Simão, Purificação Tavares, Jorge M. Saraiva 145

Tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade na criança
Fernanda Rodrigues, Luís Lemos 154

CASOS CLÍNICOS

Doença de von Willebrand: dificuldades no diagnóstico
Luisa Aires de Sousa, Anabela Ferrão, Anabela Morais 158

Miopatia miotubular ligada ao cromossoma X – caso clínico
Alexandra Emílio, Rita Soares, Cláudia Cristóvão, José Pedro Vieira, Teresa Tomé, João Estrada, Deolinda Barata, Teresa Costa 162

Doença de McArdle– caso clínico
Georgeta Oliveira, Cláudia Ferraz, Paulo Coutinho, Helena Sá Couto, Carlos Sousa, Armanda Dulce Rainho, Célia Barbosa 165

CONSENSOS E RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Analgesia e sedação no recém-nascido
Secção de Neonatologia 168

CARTA AO DIRECTOR 174

NOTÍCIAS LXIII

NORMAS DE PUBLICAÇÃO LXV

ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

EDITORIAL

Luís Pereira da Silva LXI

EDITORIAL NOTES

Acknowledgment to Professora Maria de Lourdes Levy

João M. Videira Amaral, Corpo Editorial da APP LXII

Errata

Daniel Virella LXII

ORIGINAL ARTICLES

Timor – Queluz: Two distinct geographic, cultural and economic realities.

What differences in nutritional status?

Clara Abadesso, Sofia Nunes, Gonçalo Cordeiro Ferreira 119

Quality of life of children and adolescents. Cultural adaptation and validation

of a Portuguese version of KINDL™

Pedro Lopes Ferreira, Margarida Almeida, Miriam Pisco, Luís Cavalheiro 125

Noonan syndrome. Clinical review and molecular study of 16 cases

Sérgio B. Sousa, Margarida Venâncio, Helena Gabriel, Lina Ramos, Isabel Santos,

Sebastian Beck, Marta Jorge, Luisa Simão, Purificação Tavares, Jorge M. Saraiva 145

Treatment of community-acquired pneumonia in children

Fernanda Rodrigues, Luís Lemos 154

CASE REPORTS

von Willebrand disease: diagnostic difficulties

Luisa Aires de Sousa, Anabela Ferrão, Anabela Morais 158

X-linked Myotubular myopathy – A Case Report

Alexandra Emílio, Rita Soares, Cláudia Cristóvão, José Pedro Vieira,

Teresa Tomé, João Estrada, Deolinda Barata, Teresa Costa 162

McArdle disease– case report

Georgeta Oliveira, Cláudia Ferraz, Paulo Coutinho, Helena Sá Couto,

Carlos Sousa, Armanda Dulce Rainho, Célia Barbosa 165

PORTUGUESE PAEDIATRIC SOCIETY: GUIDELINES AND CONSENSUS

Analgesia and sedation in the newborn

Neonatology Section 168

LETTER TO THE DIRECTOR 174

NEWS LXIII

GUIDELINES FOR THE AUTHORS LXV



O presente número abre com uma Nota Editorial assinada pelo director e corpo editorial da Acta Pediátrica Portuguesa (APP), expressando um agradecimento à Professora Maria de Lourdes Levy, figura de vulto da Pediatria portuguesa, pela grande obra de décadas em prol da revista de todos nós.

Um amplo leque de temas é abrangido pelos artigos desta edição. Desde logo, quatro estudos originais de grande interesse. Num deles é abordada a problemática do estado nutricional de crianças, comparando o panorama de um país em desenvolvimento (Timor Leste) com o de uma cidade da área metropolitana de Lisboa com populações imigrantes (Que-luz), sendo de realçar a envergadura metodológica e a originalidade. Noutra, é feita a validação da versão portuguesa de uma escala que mede a qualidade de vida relacionada com a saúde de crianças e adolescentes (KINDL) abrindo perspectivas para a sua utilização em futuros estudos. Noutra ainda, os autores dão conta dum estudo aprofundado da correlação genótipo-fenótipo numa série de casos de síndrome de Noonan, contribuindo para um melhor conhecimento desta entidade. Por fim, através de uma análise retrospectiva foi demonstrado que a amoxicilina constitui uma excelente escolha para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, apesar dos níveis de resistência do *S. pneumoniae* à penicilina no nosso País.

Merecem apontamento os casos clínicos, de áreas variadas, com doenças de base genética. Três casos de doença de von Willebrand ilustram as dificuldades no diagnóstico. Um caso

de miopatia miotubular lembra que a terapêutica actual ainda é paliativa, mas o melhor conhecimento do mecanismo genético poderá abrir horizontes para a futura terapia génica. A descrição de um caso de doença de McArdle chama a atenção para a importância do estudo molecular como meio de diagnóstico, para que esta entidade não seja subdiagnosticada.

Ainda neste número, a secção dos Consensos e Recomendações da SPP veicula a recomendação da Secção de Neonatologia para a analgesia e sedação do recém-nascido, sendo que a qualidade dos cuidados prestados não dispensa o alívio do desconforto e dor nas situações em que crianças e adolescentes de todas as idades são submetidos a procedimentos invasivos.

Na secção Cartas ao Director – fórum que reflecte a vitalidade duma revista e da sociedade científica que representa – a ideia-chave é a oncologia pediátrica.

Cabe referir, enfim, que a partir de agora, os principais eventos científicos patrocinados pela Sociedade Brasileira de Pediatria passarão a figurar no calendário de eventos da APP, sendo interlocutor para a sua divulgação o Editor Correspondente da APP no Brasil.

Boa leitura.

Luís Pereira da Silva
Editor Associado

Correspondência:

Luís Pereira da Silva
Acta Pediátrica Portuguesa
Editor Associado
E-mail: l.pereira.silva@netcabo.pt



Agradecimento à Professora Maria de Lourdes Levy

A equipa editorial da Acta Pediátrica Portuguesa (APP) recebeu uma carta da Prof^a Doutora Maria de Lourdes Levy manifestando o seu desejo de cessar a sua actividade editorial.

Deixamos, infelizmente, de poder contar com a imprescindível colaboração de muitos anos duma figura de referência e grande prestígio da Pediatria portuguesa com projecção internacional. Com efeito, a Professora Maria de Lourdes Levy ajudou a criar a pioneira Revista Portuguesa de Pediatria e Puericultura e foi directora, editora e coordenou durante muitos anos a Revista Portuguesa de Pediatria a que sucedeu a actual APP. Fica uma grande lacuna, mas respeitamos a sua decisão.

Nesta circunstância, como testemunho de agradecimento e muita admiração entendo, em sintonia com todo o corpo editorial, que é de elementar justiça realçar alguns aspectos da personalidade da Professora Maria de Lourdes Levy que tiveram projecção nas diversas revistas científicas da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP) de que foi mentora dedicadíssima.

Em primeiro lugar cabe referir o seu verdadeiro espírito de missão, de verdadeira doação à revista, a sua inteligência viva e a sua capacidade de lutar por ideais, a par de grande simplicidade e empatia.

Igualmente o cunho pedagógico das suas intervenções, na sua maioria traduzidas em publicações que correspondem ao trabalho árduo da investigadora incansável em prol da saúde e bem-estar da criança e adolescente. Os seus estudos publicados nas revistas da SPP constituem um património inesti-

mável, não só de ciência, mas também de humanismo, honrando a actual equipa editorial.

Também as oportunidades ímpares de aprendizagem com o seu convívio, o que não é de estranhar dada a sua capacidade de comunicação e a sua grande simplicidade.

O contributo científico em diversas áreas da pediatria em que foi pioneira e fez escola, traduzem inovação, prestígiam a revista e são um exemplo para todos nós. Muitos princípios e muitas práticas, hoje naturais e rotineiros para as novas gerações, chegaram até nós pela mão da Professora Maria de Lourdes Levy, clínica exímia e pedagoga de extrema competência. Salientam-se o pioneirismo na humanização dos cuidados, no estudo das doenças metabólicas, na epileptologia, na história da pediatria, na pediatria social, na educação médica, entre muitos outros campos objecto do seu interesse.

Professora Maria de Lourdes Levy, bem haja por toda a dedicação à “sua” revista que apoiou incondicionalmente durante décadas, amparando-a e reanimando-a nos momentos mais difíceis.

O corpo editorial tem uma grande dívida para consigo.

Saudações amigas muito sinceras e as maiores felicidades.

João M. Videira Amaral
Director

Corpo Editorial da APP

Errata

Por lapso de revisão editorial, nos três primeiros números do volume 37 da Acta Pediátrica Portuguesa, de 2006, a referência que encima todas as páginas e que encerra os resumos contém um erro, estando trocada a ordem do volume e do número da revista. A ordem correcta de referência deve ser “nome da revista ano;volume(número):página inicial-página final”, como consta já neste número.

Lamentamos o lapso e esperamos que não tenha induzido em erro nenhum dos nossos leitores ao pretenderem encontrar ou citar algum dos artigos publicados.

Daniel Virella
Coordenador de Edição

Correspondência:

João M Videira Amaral
Acta Pediátrica Portuguesa
Director
E-mail: jmvamaral.ped@fcm.unl.pt

Correspondência:

Daniel Virella
Acta Pediátrica Portuguesa
Coordenador de Edição
E-mail: dvirella@oninet.pt



Timor – Queluz: Duas realidades geográficas, culturais e económicas. Que diferenças no estado nutricional?

Clara Abadesso, Sofia Nunes, Gonçalo Cordeiro Ferreira

Departamento de Pediatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora

Resumo

Objectivo: Avaliação de indicadores antropométricos do estado nutricional de duas populações pediátricas, uma de um país em desenvolvimento (Timor Leste), recuperando de uma situação de destruição de recursos, e outra de Queluz, cidade da Área Metropolitana de Lisboa, com fluxos migratórios significativos na comunidade local.

Métodos: Estudo transversal do estado nutricional de duas populações com idade inferior a 15 anos, estratificados por sexo e idade. Os parâmetros antropométricos avaliados - peso, estatura (comprimento/altura), perímetro braquial (MUAC-Median upper arm circumference) e prega tricúspita – foram comparados com as tabelas de referência do CDC/OMS e expressos sob a forma de *z-scores* do peso-idade, estatura-idade, peso-estatura, MUAC-idade, MUAC-estatura e índice de massa corporal (IMC). Determinaram-se os percentis das áreas gorda e muscular para a idade. Utilizaram-se métodos de estatística descritiva, e os testes *t-student* e qui-quadrado para a comparação entre os grupos.

Resultados: Incluíram-se 338 crianças (n=169 em ambos grupos), 73,4% com idade inferior a 5 anos. Os *z-scores* médios peso-idade, estatura-idade, peso-estatura, MUAC-idade e MUAC-estatura foram de $-1,9 \pm 1,2$ vs $0,4 \pm 1,2$, $-1,3 \pm 1,5$ vs $0,2 \pm 1,4$, $-1,5 \pm 1,2$ vs $0,5 \pm 1$, $-2,1 \pm 1$ vs $0,4 \pm 1$ e -2 ± 1 vs $0,2 \pm 1$ para a população de Timor e de Queluz, respectivamente. Encontrou-se um estado de malnutrição grave apenas nas crianças timorenses (n=17, 12,1%). O *score z* médio para o IMC foi de $-1,7 \pm 1,7$ nas crianças timorenses vs $0,1 \pm 1,3$ no grupo de crianças de Queluz. O número de crianças maiores de 12 meses com área gorda e área muscular inferior ao percentil 5 para a idade foi significativamente superior em Timor (n=124 vs n=18 e n=37 vs n=2, respectivamente), sendo essas diferenças observadas em todos os grupos etários.

Conclusões: A população timorense é considerada uma população de risco pela prevalência de desnutrição, que é predominantemente energética. O estado de nutrição das crianças de Queluz encontra-se dentro da média para uma população

pediátrica de referência, sendo de destacar que regiões de países desenvolvidos, mesmo com carências económicas e com populações imigrantes, apresentam uma diferença muito significativa para os países em desenvolvimento.

Palavras-chave: avaliação nutricional; malnutrição; criança; Timor; Queluz.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):119-24

Timor – Queluz: Two distinct geographic, cultural and economic realities. What differences in nutritional status?

Abstract

Aim: To evaluate the anthropometrical measures of the nutritional status of two distinct paediatric populations, one from East Timor, an underdeveloped country recovering from a massive resources destruction, and other from Queluz, a city in the metropolitan area of Lisbon, characterized by its intense migratory flow into the local community.

Methodology: Cross section study of the nutritional status of two populations of children aged below 15 years, stratified by gender and age. The anthropometric variables analysed – weight, length/height, median upper arm circumference (MUAC) and tricipital fold – were compared with the reference tables from CDC/WHO and evaluated as weight-age, height-age, weight- length/height, MUAC-age, MUAC-length/height and body mass index (BMI) *z-scores*. The fat and muscle area age percentiles were calculated. Descriptive statistical methods were used as well as *t-student* and *chi-square* for group comparisons.

Results: 338 children (n=169 for each group= were included, 73,4% aged below 5 years old. Mean weight-age, height-age, weight-height, MUAC-age and MUAC-height *z-scores* were $-1,9 \pm 1,2$ vs $0,4 \pm 1,2$, $-1,3 \pm 1,5$ vs $0,2 \pm 1,4$, $-1,5 \pm 1,2$ vs $0,5 \pm 1$, $-2,1 \pm 1$ vs $0,4 \pm 1$ e -2 ± 1 vs $0,2 \pm 1$ in Timor and Queluz children respectively. Severe malnutrition was found

Recebido: 13.12.2004

Aceite: 13.09.2006

Correspondência:

Clara Abadesso
UCINP – Departamento de Pediatria
Hospital Fernando Fonseca
IC-19 2700 Amadora
Tel. 214348463
E-mail: claraabadesso@iol.pt

only among Timor children (n=17, 12,1%). Average BMI z-score was $-1,7 \pm 1,7$ in Timor group vs $0,1 \pm 1,3$ in Queluz population. The number of children older than 12 months that have fat and muscle area less than 5th centile for their age was significantly higher among Timor children when compared with the Queluz group (n=124 vs n=18 e n=37 vs n=2, respectively) in all age groups.

Conclusions: Timor population is considered a high risk group due to the proportion of cases of malnutrition, mainly energetic. The state of nutrition of Queluz's children is considered within the average range, high lightening the fact that even regions of poor economic resources of immigration communities in developed countries are significantly different from those of underdeveloped countries.

Key-Words: nutrition assessment; malnutrition; child; Timor; Queluz.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):119-24

Introdução

O estado nutricional das crianças é um indicador decisivo do bem-estar e do estado de saúde individual e comunitário, reflectindo o nível de desenvolvimento económico de um país ou região ¹.

Em termos gerais, a malnutrição é sinónimo de malnutrição calórico-proteica, que significa um desequilíbrio entre o aporte de energia e proteínas e as necessidades do organismo para um crescimento e função óptimos. Este desequilíbrio inclui suprimento inadequado ou excessivo. Habitualmente quando se fala em malnutrição esta refere-se ao extremo inferior da subnutrição. O outro extremo constitui o excesso de peso/obesidade ¹.

A malnutrição faz frequentemente parte de um ciclo vicioso que inclui pobreza e doença. Estes três factores estão interligados, de modo que cada um contribui para a presença e permanência dos outros. É um problema multifactorial, estando relacionado com má qualidade dos alimentos, insuficiente aporte de alimentos e doenças infecciosas graves e repetidas (frequentemente combinações destes três factores). Estas condições, por sua vez, estão intimamente relacionadas com o padrão global de vida e a satisfação das necessidades básicas da população (acesso a alimentos, habitação e cuidados de saúde). O estado nutricional das crianças fornece uma medida indirecta da qualidade de vida da população inteira. A malnutrição afecta o desenvolvimento físico e intelectual, perpetuando o ciclo vicioso da pobreza pois leva a um enorme desperdício de potencial humano, representando um obstáculo importante ao desenvolvimento socio-económico de um país ^{1,2}.

Nas crianças, os índices antropométricos mais frequentemente usados para avaliar o seu estado de nutrição são: peso-altura, altura-idade, peso-idade ¹⁻⁴.

O *z-score* é um valor estatístico que permite comparar uma criança ou grupo de crianças com uma população de referência e pode ser usado para avaliar os índices antropométricos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a análise e apresentação dos dados antropométricos pelo *z-score*. Usa o valor de corte do *z-score* <-2 dp para classificar os vários índices antropométricos (baixo peso-idade, estatura-idade, peso-estatura, perímetro braquial) como malnutrição moderada e <-3 dp malnutrição grave. O valor de corte $>+2$ dp classifica o peso-estatura como excesso de peso ¹⁻⁴.

O objectivo deste estudo foi avaliar os indicadores antropométricos do estado nutricional de duas populações pediátricas, em dois países com realidades distintas:

- 1) Timor Leste é um país que vive as consequências de um subdesenvolvimento socio-económico de longa data, agravado mais recentemente pelo período de guerra e destruição quase total dos recursos e do sistema de saúde (em 1999 após o Referendo), encontrando-se actualmente em fase de reconstrução. Alguns indicadores básicos de saúde estão na base da sua classificação pela UNICEF como um país com um “índice de risco para a criança” - taxa de mortalidade infantil: 70-90/1000 nados-vivos; taxa de mortalidade materna: 800/100.000 nados-vivos; taxa de mortalidade de crianças < 5 anos: 125/1000 nados-vivos; esperança média de vida: 57 anos (dados da OMS ⁵).
- 2) Queluz é uma cidade satélite da Área Metropolitana de Lisboa, com fluxos migratórios significativos na comunidade local, muitas vezes acompanhados de carências sociais e até económicas.

Metodologia

Amostragem.

Estudaram-se dois grupos de crianças, com idade inferior a 15 anos, de ambos os sexos, sem doença crónica e sem sinais de desidratação. O primeiro grupo, residente em Timor Leste, foi avaliado entre Setembro e Dezembro de 2001, no Hospital de Los Palos (Distrito de Lautem), consulta externa e internamento, e num Centro de Saúde de pequenas dimensões, em Dili. Foram incluídas consecutivamente no período considerado todas as crianças timorenses que preenchessem todos os critérios de selecção. O grupo de crianças portuguesas, residente em Queluz, foi avaliado entre Abril e Setembro de 2002, no Centro de Saúde de Queluz. Estas últimas foram incluídas também consecutivamente, de forma a estratificar a amostra por idade e por sexo.

Recolha de dados.

Em Timor Leste, as crianças foram avaliadas por uma médica e uma enfermeira portuguesas, que faziam parte da equipa de saúde da Organização Não-Governamental – Médicos do Mundo. Em Queluz, a avaliação foi feita por uma médica portuguesa, após ter recebido treino conjunto com um dos membros da equipa de Timor.

Foram recolhidos dados sobre a idade, raça e sexo das crianças seleccionadas e avaliados os seguintes parâmetros antropométricos: peso, estatura, perímetro braquial e prega tricípital. Para o peso e estatura utilizaram-se a balança e metro/craiveira disponíveis localmente. Incluímos na designação esta-

tura: o comprimento (< 2 anos) e a altura (> 2 anos). O perímetro braquial, que designaremos por MUAC (*Median Upper Arm Circumference*), foi medido no 1/3 médio do braço. A prega tricipital foi medida com um lipo-calibrador tomando a prega cutânea da zona posterior do braço a meia distância entre o acrómio e o extremo proximal do olecrânio. Foi utilizado o mesmo aparelho de medição nos dois locais. O valor final foi obtido pela média de três medições consecutivas.

Análise Estatística.

A partir dos parâmetros antropométricos, os índices antropométricos usados foram peso-idade, estatura-idade, peso-estatura, MUAC-idade, MUAC-estatura, que foram comparados com as tabelas de referência internacionais da OMS (*National Center for Health Statistics (NCHS) / WHO international reference population*) e expressos sob a forma de *z-score*^{1,4}.

Para crianças com idade igual ou superior a dois anos calculou-se também o Índice de Massa Corporal (IMC)^{1,2}.

Utilizou-se um programa informático de análise estatística de dados antropométricos - EPI-INFO/NUTstat (*Software desenvolvido pela WHO /Center for Diseases Control and Prevention*) que tem por base as tabelas de referência internacionais fazendo o cálculo automático dos *z-scores*².

Determinaram-se os *z-scores* médios e dp (desvio-padrão) dos vários índices antropométricos.

Nas crianças com idade igual ou superior a um ano, foram calculadas as áreas gorda e muscular (área muscular (mm²) = (MUAC - π x prega tricipital)² / 4 π ; área gorda (mm²) = [$\pi/4$ x (MUAC/ π)²] - área muscular) e determinados os percentis destas para a idade de acordo com as tabelas oriundas do *United States Health and Nutritional Examination Survey I*⁶.

Utilizaram-se métodos de estatística descritiva (frequências e medidas de tendência central) e, para a comparação entre os grupos, o teste *t-student* (ou Mann-Whitney) e o teste qui-quadrado (ou teste exacto de Fisher) para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Considerou-se o nível de significância de 5%.

Usaram-se os pontos de corte dos *z-scores* dos vários índices: <-2 dp, <-3 dp e >+2 dp, de acordo com o recomendado pela OMS¹⁻³.

Resultados

Incluíu-se um total de 338 crianças, 169 em cada grupo. A distribuição por idade e por sexo foi semelhante nos dois grupos, dado o emparelhamento da amostra de acordo com estas variáveis. A média de idades foi 3,9 ± 3,8 anos, variando entre 1,4 meses e 15 anos de idade, com uma mediana de 2,5 anos, 73,4% com idade inferior a 5 anos. A distribuição por grupos etários é apresentada no Quadro I. Nos dois grupos, 48,5% (n=82) das crianças eram do sexo feminino. No grupo de Queluz, 62,7% das crianças eram caucasianas (n=106), 36,1% de origem africana (n=61), e 1,2% de origem asiática (n=2). No grupo de crianças timorenses, 80,5% (n=136) eram oriundas de Los Palos e as restantes de Dili (n=33).

Quadro I – Distribuição por grupo etário (meses) nas amostras das duas populações. Dado o emparelhamento das duas amostras os grupos etários são semelhantes.

Grupo etário	Grupo de residência n(%)		
	Timor	Queluz	Total
≤12 m	49 (29%)	51 (30,2%)	100 (29,6%)
]1-2 anos]	32 (18,9%)	30 (17,8%)	62 (18,3%)
]2-3 anos]	17 (10,1%)	19 (11,2%)	36 (10,7%)
]3-4 anos]	15 (8,9%)	12 (7,1%)	27 (8%)
]4-5 anos]	12 (7,1%)	11 (6,5%)	23 (6,8%)
]5-10 anos]	26 (15,4%)	26 (15,4%)	52 (15,4%)
>10 anos	18 (10,7%)	20 (11,8%)	38 (11,2%)
Total	169	169	338

A análise dos valores de *z-score* de estatura-idade, peso-idade e peso-estatura, mostraram, por um lado, que nas crianças de Timor se observam sistematicamente valores baixos ou negativos, reflectindo estados de malnutrição, e que, por outro lado, no grupo de crianças de Queluz, estes valores são em média ligeiramente positivos, indicador de estados de nutrição adequada. As diferenças observadas entre os grupos foram estatisticamente significativas em todas as comparações (p<0,01) (Quadro II).

Quadro II – Z-scores dos índices antropométricos nas amostras das duas populações. Todos os índices antropométricos foram significativamente diferentes nas duas amostras.

Z-score	Média ± dp (mediana)		
	Timor	Queluz	p*
Estatura-idade	-1,3 ± 1,53 (-1,51)	0,18 ± 0,09 (0,09)	<0,01
Peso-idade	-1,89 ± 1,24 (-2,03)	0,38 ± 1,16 (0,29)	<0,01
Peso-Estatura	-1,48 ± 1,24 (-1,48)	0,047 ± 1,04 (0,51)	<0,01
MUAC-idade	-2,1 ± 0,98 (-2,11)	0,39 ± 0,94 (0,31)	<0,01
MUAC-estatura	-2,0 ± 1,03 (-2,1)	0,21 ± 0,96 (0,23)	<0,01
IMC**	-1,66 ± 1,7 (-1,68)	0,1 ± 1,3 (0,32)	<0,01

Legenda: * - *t-student*; ** - Índice de Massa Corporal para idade ≥2 anos.

Quando se avaliou o *z-score* médio peso-estatura na crianças timorenses, observou-se que este era inferior no grupo etário dos 1-2 anos (*z-score* médio -2,0), quando comparado com os restantes grupos etários (Quadro III). O cálculo deste índice só contempla crianças com estatura inferior a 137 cm, o que inviabilizou a sua determinação na maioria das crianças desta amostra com idade superior a 10 anos.

Quadro III – Z-scores peso-estatura médios por grupo etário nas amostras das duas populações. Observa-se um *z-score* médio peso-estatura inferior no grupo etário dos 1-2 anos nas crianças timorenses.

Grupo Etário	Timor (média ±dp)	Queluz (média ±dp)
≤12 m	-1,61 ± 1,2	0,59 ± 1,0
]1-2 anos]	-2,05 ± 1,5	0,75 ± 1,0
]2-5 anos]	-1,17 ± 1,3	0,35 ± 0,8
]5-10 anos]	-1,12 ± 1,0	0,11 ± 1,4

Para o índice peso-estatura, entre as crianças do grupo de Timor encontraram-se 12,1% de casos de malnutrição grave e nenhuma no grupo de crianças de Queluz, 23,6% de crianças timorenses com malnutrição moderada e 0,6% (n=1) no grupo de Queluz ($p<0,01$ para ambas as comparações). Observaram-se também dez casos de excesso de peso (7,6%) no grupo de Queluz e nenhum caso no grupo de Timor ($p<0,01$) (Quadro IV).

Quadro IV – Prevalência da Malnutrição – Baixo peso-estatura (Wasting) e Excesso de peso nas amostras das duas populações. Este quadro apresenta a proporção de crianças com malnutrição moderada, grave ou excesso de peso, de acordo com o z-score peso-estatura.

	Grupo de residência n (%)	
	Timor	Queluz
Malnutrição*		
Moderada	22 (23,6%)	1 (0,6%)
Grave	17 (12,1%)	0
Excesso de peso/Obesidade*	0	10 (7,6%)

Legenda: *Z-score peso-estatura: malnutrição moderada (-2,9 a -2) e grave (≤ -3); Excesso de Peso (≥ 2)

Índices antropométricos alternativos ^{7,8}, sob a forma de z-scores MUAC-idade, MUAC-estatura e Índice de Massa Corporal (IMC), mostraram também que o grupo de crianças de Timor se caracterizava por valores médios negativos e que as crianças de Queluz apresentavam valores médios considerados adequados em relação ao estado de nutrição (Quadro II).

Verificou-se que o grupo de Queluz apresentava uma diminuição do valor médio do z-score IMC nos primeiros anos de vida, considerada normal, com um aumento posterior na adolescência, também considerado como fisiológico (*rebound* de adiposidade) e atribuível a um aumento de peso à custa de tecido adiposo. Pelo contrário, no grupo de crianças timorenses, este padrão não se verifica, não se observando o pico da adolescência (Quadro V).

Quadro V – Z-scores do Índice de Massa Corporal médios por grupo etário. Calculado o IMC para crianças com idade igual ou superior a dois anos.

Grupo Etário	Grupo de residência Média (dp)	
	Timor	Queluz
2 anos	-2,04 ($\pm 2,5$)	0,52 ($\pm 1,1$)
]2-5 anos]	-1,45 ($\pm 1,8$)	0,32 ($\pm 1,0$)
]5-10 anos]	-1,67 ($\pm 1,5$)	-0,33 ($\pm 1,8$)
>10 anos	-2,01 ($\pm 1,4$)	0,05 ($\pm 1,1$)

O cálculo das áreas muscular e gorda (crianças com pelo menos um ano de idade) mostra que a maioria das crianças de Queluz se distribui pelos percentis superiores ao p50 na primeira variável, e de uma forma quase gaussiana na segunda variável. Pelo contrário, no grupo de Timor, a maioria das crianças tem uma área muscular abaixo do p50, e a grande maioria tem uma área gorda abaixo do p5 para a idade, de acordo com as tabelas de referência (Figura 1 e 2).

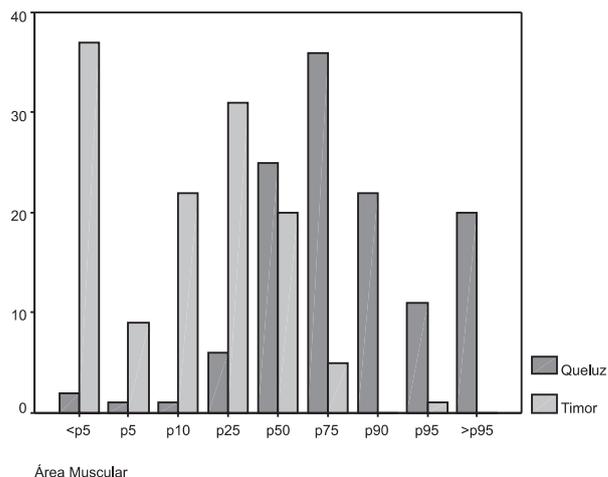


Figura 1 – Distribuição da área muscular por percentis nas amostras das duas populações.

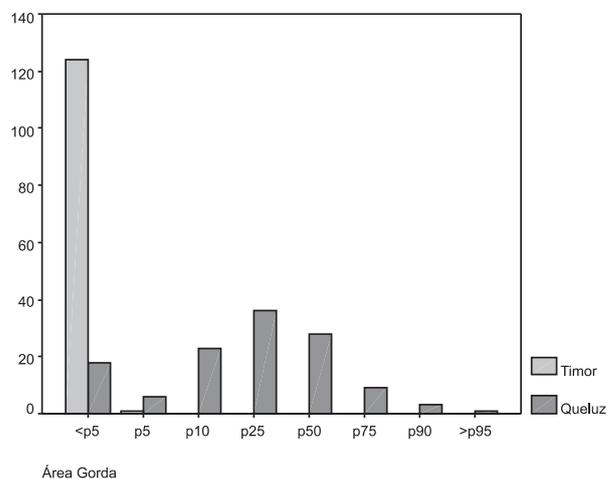


Figura 2 – Distribuição da área gorda por percentis nas amostras das duas populações.

Durante a avaliação nutricional foi possível obter uma informação qualitativa das práticas alimentares da população, podendo-se analisar padrões comuns em termos globais. No geral, o aleitamento materno estendia-se até 1-2 anos, com início de alimentos complementares a partir dos 4-6 meses. A base da alimentação era arroz e milho e quatro refeições diárias. Com uma frequência diária/semanal comiam feijão, banana, outros frutos e verduras. A frequência para os ovos era também semanal e mensal para a carne e peixe.

Nenhuma criança observada apresentava edema (sinal de *kwarshiorkor*).

Discussão

Os resultados desta avaliação nutricional mostram duas realidades populacionais distintas quanto ao estado de saúde e nutrição infantil.

Todos os indicadores antropométricos desta pequena amostra da população timorense revelam um desvio muito negativo em relação a uma população de referência, traduzindo uma evidente subnutrição.

Já o grupo de crianças de Queluz apresenta um estado nutricional adequado.

O baixo peso-estatura (*wasting* ou *magreza*) traduz um ganho insuficiente de peso em relação à altura, ou perda de peso, sinónimo de malnutrição “aguda”, “corrente” ou “grave”. Indica na maioria dos casos uma perda de peso grave recente, geralmente resultado de uma dieta deficitária e/ou doença grave. Tipicamente, a prevalência de baixo peso-estatura apresenta um pico no segundo ano de vida ¹.

De acordo com a OMS, a malnutrição no grupo de Timor é classificada como crítica, dada a prevalência de baixo peso-estatura (relação peso-estatura <-2 dp) acima de 15%, assim como um *z-score* peso-estatura médio ≤ -1 ⁴.

Com uma prevalência de malnutrição de cerca de 35% numa amostra de 168 (amostra pequena para este tipo de avaliações), os intervalos de confiança para um nível de probabilidade de 95% (risco de erro de 5%) variam entre 25 e 45, ou seja, a prevalência verdadeira estaria entre estes dois valores ².

No outro extremo, o elevado peso-estatura (excesso de peso), correspondente a um *z-score* $\geq +2$ dp, pode estar relacionado com a obesidade, mas também pode traduzir um aumento da massa muscular, embora seja necessário ter em conta que três quartos da população estudada tem idade inferior a 5 anos. De facto, encontra-se em 7,6% das crianças de Queluz um *z-score* peso-estatura > 2 . Para classificar estas crianças como tendo sobrepeso/obesidade seriam necessários métodos para avaliar a composição corporal. Na prática, o cálculo da área gorda utilizando o valor do MUAC e prega cutânea tricípital, é um bom índice de adiposidade.

O índice estatura-idade baixo (*stunting*) significa baixa estatura patológica, ou seja, falência de atingir o potencial de crescimento linear como resultado de condições de saúde e/ou nutrição subóptimas (malnutrição “crónica”) ¹. É o indicador que melhor reflecte os efeitos cumulativos a longo-prazo, resultantes de aporte nutricional inadequado e/ou infecções recorrentes e más condições ambientais e/ou económicas em geral. É um bom índice para monitorizar o bem-estar nutricional a longo prazo ¹.

A prevalência de estatura-idade baixo (*z-score* ≤ -2) no grupo de Timor foi de 36,7% ($13,3\% \leq -3$). Este valor traduz também uma gravidade da malnutrição em nível alto ⁴.

Estas prevalências de baixo peso-estatura (*stunting*) e baixo estatura-idade (*wasting*) no grupo de Timor traduzem uma combinação de malnutrição aguda e crónica.

A maior prevalência de malnutrição no segundo ano de vida (Quadro III) pode significar insuficiente aporte calórico e proteico após o desmame, agravado pelo período conturbado de grave desorganização social no pós-Referendo.

O facto dos dados antropométricos em Timor terem sido colhidos em serviços de saúde (uma minoria em internamento, e a grande maioria em consulta), torna esta amostra não completamente representativa da população em geral. Foram também avaliados irmãos ou familiares que acompanhavam as crianças que eram trazidas ao serviço de saúde (o que era frequente). A proporção relativa de cada um destes grupos não foi avaliada.

O peso ao nascer era desconhecido pela grande maioria das mães, pelo que não se pôde relacionar o baixo peso-estatura (*stunting*) com o processo cumulativo que se inicia *in utero* (atraso de crescimento intra-uterino) secundário à malnutrição materna.

No grupo de Timor, o apuramento das idades nem sempre pôde ser considerado preciso, uma vez que a maioria das mães não sabia referir a data de nascimento exacta. Isto pode justificar desvios padrão do *z-score* médio mais elevados nos índices que incluem a idade.

A avaliação dos resultados da determinação da área gorda mostra-nos que o grupo de Timor apresenta uma ausência total de adiposidade. Não existe igualmente o aumento do IMC a partir do seu valor mínimo (entre os 4 e 6 anos) que constitui o processo normal de ganho de adiposidade durante a adolescência (*rebound* da adiposidade) (Quadro V).

A distribuição mais variada pelos percentis da área muscular indica que a malnutrição no grupo de Timor é essencialmente energética.

Pela informação qualitativa obtida das práticas alimentares da população, constata-se que a dieta global tem carboidratos complexos, um grau intermédio de proteínas vegetais e baixo conteúdo de proteínas animais, gorduras, vitaminas e minerais. Este aporte proteico parcial provavelmente justifica a ausência de casos de *kwarshiorakor*.

A menor afectação da massa magra em relação à massa gorda pode corresponder a um tipo de alimentação em que o aporte proteico (nomeadamente de origem vegetal), associado a um estilo de vida menos sedentário, permite manter um mínimo de massa muscular à custa dos depósitos de gordura, para o que pode contribuir uma dieta menos insulínogénica, devido ao consumo maioritário de hidratos de carbono complexos.

Os factores determinantes da malnutrição em Timor serão não só a pouca disponibilidade de alimentos e as práticas alimentares, mas também o mau acesso a água potável, condições de habitação, cuidados de saúde primários e outros serviços de saúde e, extremamente importante, as infecções recorrentes.

Conclusões

Os dados apresentados mostram a existência de um quadro de malnutrição grave em crianças de uma população subprivilegiada, a maioria em idade pré-escolar. Em países desenvolvidos, as carências socio-económicas muitas vezes encontradas em pequenos grupos não têm a relevância do que se verifica nos países em desenvolvimento.

O futuro das sociedades humanas assenta na capacidade das crianças atingirem um crescimento físico e desenvolvimento óptimo, futuro esse que pode ficar irremediavelmente comprometido pelas consequências da malnutrição na idade pediátrica. As avaliações nutricionais permitem aumentar a consciência para a magnitude do problema da malnutrição a nível mundial e alertar para a necessidade de intervenção atempada para o minimizar.

Agradecimento

Um agradecimento especial à enfermeira Teresa Pinheiro, pela colaboração na avaliação antropométrica em Timor.

Referências

1. World Health Organization. *Physical Status: The use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee*. Technical report series, No.854. Geneva: WHO 1995.
2. World Health Organization. *The Management of Nutrition in Major Emergencies*. Geneva: WHO 2000.
3. De Onis M, Monteiro C, Akré J, Clugston G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from WHO Global Database on Child Growth. *Bull World Health Organ* 1993;34:273-83.
4. De Onis M, Blossner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol* 2003;32:518-26.
5. World Health Organization. <http://www.searo.who.int/cntryhealth/timor/index.htm>
6. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
7. De Onis M, Yip R, Mei Z. The development of MUAC-for-age reference data: recommended by a WHA Expert Committee. *Bull World Health Organ* 1997;75:11-8.
8. Mei Z, Grummer-Strawn LM, de Onis M, Yip R. The development of MUAC-for-height reference, including a comparison to other status screening indicators. *Bull World Health Organ* 1997;75: 333-41.



Qualidade de vida de crianças e adolescentes. Adaptação cultural e validação da versão portuguesa do KINDL®

Pedro Lopes Ferreira¹, Margarida Almeida², Miriam Pisco², Luís Cavalheiro²

1 - Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra. Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra

2 - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Resumo

O questionário KINDL®, com as suas 24 perguntas, é um instrumento de medição curto, psicometricamente válido e fiável, e destinado a ser preenchido por crianças, adolescentes e pelos respectivos pais. Pretende medir seis dimensões de qualidade de vida (bem-estar físico, bem-estar emocional, auto-estima, família, amigos, escola) e está disponível para ser utilizado em três grupos etários (4 a 7 anos, 8 a 12 anos e 13 a 16 anos).

A seguir a uma introdução onde brevemente se contextualiza a medição da qualidade de vida em crianças e adolescentes, este artigo descreve o instrumento de medição KINDL e os passos percorridos para a criação das suas versões portuguesas. Inclui o processo de adaptação cultural e linguística e o processo de validação. Embora se tenha realizado a adaptação cultural e linguística para cada um dos três grupos etários, este artigo apenas descreve a validação das versões dos 8 aos 16 anos.

Os testes efectuados revelaram as boas características psicométricas da versão portuguesa do KINDL e a garantia da praticabilidade para medir a qualidade de vida relacionada com a saúde de crianças e adolescentes.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):125-44

Quality of life of children and adolescents. Cultural adaptation and validation of a Portuguese version of KINDL™

Abstract

The KINDL™ questionnaire is a short and psychometrically valid and reliable 24-item measurement instrument to be filled by children, adolescents and their parents. It aims at measuring six quality of life dimensions (physical well-being, emotional well-being, self-esteem, family, friends, and

school) and it is available to be used for three age groups (4 to 7, 8 to 12 and 13 to 16 years of age).

Following an introduction where briefly we contextualize the measurement of the quality of life in children and adolescents, this paper describes the measurement instrument KINDL™ and the steps followed to create its Portuguese version. It includes the cultural and linguistic adaptation process and the validation process. Although we had performed the cultural and linguistic adaptation for every one of the three age groups, this paper only addresses the versions to 8 to 16 years of age.

The tests performed revealed the good psychometric characteristics of the Portuguese version of the KINDL™ and the assurance of feasibility to measure the health related quality of life of children and adolescents.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):125-44

Introdução

Apesar de nos últimos anos se ter assistido a um aumento do interesse da medição da qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) em crianças e em adolescentes, esse aumento de interesse, quando comparado com o dos adultos, ainda é relativamente diminuto ¹. Ainda, segundo alguns autores, as alterações ocorridas no conceito de doença conduziram a um interesse acrescido pela inclusão da medição da QVRS em crianças, com o propósito de avaliar as mudanças na morbilidade, a eficácia relativa das intervenções em saúde e de se constituírem como evidência para apoiar as tomadas de decisão clínica ².

A crescente incidência de doenças crónicas — como a asma ou a diabetes infantil — impede estas crianças de levar uma vida normal, perturbando igualmente a qualidade de vida dos seus familiares mais próximos. Provoca, além disso, importantes modificações nos estilos de vida das crianças e tem

Recebido: 07.02.2005

Aceite: 11.07.2006

Correspondência:

Pedro Lopes Ferreira

Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEISUC). Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra
Av. Dias da Silva, 165 – 3004-512 COIMBRA

Tel.: +351 239 790 507

E-mail: pedrof@sonata.fe.uc.pt

normalmente um grande impacto social e emocional, podendo assim, em parte, ser responsável pelo absentismo escolar, por dificuldades de integração nos grupos e mesmo por alterações de funções biológicas³.

De entre os objectivos dos investigadores e prestadores de cuidados, ao estudarem a QVRS em crianças, podem destacar-se a identificação de áreas problemáticas, a implementação de estratégias para intervenções correctivas e a distribuição justa dos recursos disponíveis para melhorar o estado de saúde infantil⁴. Em última instância, as medidas de QVRS podem ser úteis para comparar diferentes tipos de tratamento, quantificar o impacto de tratamentos e identificar necessidades em grupos específicos de crianças⁵.

Segundo alguns autores, um dos grandes desafios que a pediatria enfrenta hoje em dia é o de desenvolver medidas que tenham em atenção a capacidade das crianças para compreender os conceitos que estão a ser medidos. Tais medidas devem reflectir a perspectiva da criança ou do adolescente e ser sensíveis às mudanças que ocorrem ao longo do seu desenvolvimento^{4,6}. Apesar disto, problemas conceptuais e metodológicos relacionados com a medição da qualidade de vida em crianças têm feito com que a investigação nesta área se tenha, na sua maioria, recorrido a adaptações de instrumentos desenvolvidos para avaliar os mesmos conceitos mas em adultos, sendo preenchidos pelos pais ou pelos médicos¹.

Ao nível conceptual, vários estudos apontam para o facto de os significados atribuídos pelas crianças no âmbito da saúde variarem em função das suas idades e dos seus problemas de saúde. Exemplo disso é o facto das alterações emocionais e funcionais serem mais difíceis de atribuir a mudanças no estado de saúde em crianças do que nos adultos^{3,6,7}.

Ao nível metodológico, um dos principais problemas com que os investigadores se deparam é o da aquisição de informação relativa às percepções infantis em saúde, ou seja, sobre quem preferencialmente deve fornecer os dados: os pais, as crianças ou os profissionais de saúde. Das várias fontes existentes, as mais utilizadas são as informações fornecidas pelos pais, relativas aos sintomas, à capacidade funcional ou às perturbações psicológicas dos seus filhos⁸ e, raramente, as crianças são questionadas em relação ao seu próprio estado de saúde⁹. No entanto, entre nós, está demonstrado que as crianças, capazes de dar informação relativa à sua saúde, têm respostas notavelmente diferentes das dos seus pais^{3,10,11}.

Está também provado que a percepção do profissional de saúde, seja ele médico ou outro, não corresponde exactamente à percepção do doente, pelo que apenas fracas conclusões se podem retirar desta forma de avaliação. De uma maneira geral, quanto mais crescida é a criança mais os profissionais de saúde confiam nos seus relatos e menos nos dos pais¹².

Por outro lado, Jenney e Campbell observaram que o próprio conceito de saúde infantil se modifica à medida que as crianças crescem⁴. Isto é, crianças mais velhas, ou mais maduras cognitivamente, percebem a doença e a saúde com base num conjunto de sintomas específicos e estão mais conscientes dos factores fisiológicos, emocionais e sociais envolvidos. Os mesmos autores sugerem ainda que, por a doença ser uma

experiência de aprendizagem para as crianças, as alterações nas percepções relativas ao estado de saúde poderão estar ligadas aos resultados de diferentes experiências e não ao desenvolvimento cognitivo. Ou seja, por a doença ser um acontecimento de valor único, conduz a um padrão de desenvolvimento diferente do das crianças saudáveis e, como tal, limita a capacidade de comparação^{13,14}. Alguns estudos apontam mesmo para o facto de as crianças saudáveis por vezes perceberem a sua QVRS como pior do que crianças doentes, devido a uma tendência destas últimas para minimizar os aspectos negativos da vida, nomeadamente os sintomas associados à doença e a existência de combinações de atitudes e características de personalidade capazes de ajudar as crianças a suportarem melhor a doença crónica¹⁰.

Neste sentido, a saúde das crianças pode ser definida como a capacidade para participarem em actividades apropriadas à etapa de desenvolvimento em que se situam e que requerem energias física, psíquica e social. A doença ou a alteração no estado de saúde pode manifestar o seu impacto através de um desenvolvimento inadequado, e não pela presença de uma anormalidade específica^{6,14,15}. Para as crianças e adolescentes, o bem-estar pode ainda significar o quanto os seus desejos e expectativas se aproximam das suas realidades¹⁶.

Por outro lado, as crianças diferem dos adultos na sua compreensão sobre os conceitos de saúde, causas e mecanismos das doenças e crenças relativas à medicação⁵. Enquanto que os adultos consideram como indicador central de qualidade de vida a capacidade para viver o dia-a-dia de uma forma independente e autónoma, as crianças são mais optimistas por não atribuírem tanta importância ao desempenho de tarefas funcionais básicas^{6,7}. Os mesmos autores, referem, ainda, que os pais são menos capazes de fazer juízos relativos à experiência da sintomatologia, relações sociais e preocupações futuras dos seus filhos, sendo que a existência de um elevado grau de concordância entre ambos seria indicador de uma má QVRS. Para Reaman e Haase, os maiores índices de discordância dão-se na adolescência, uma vez que os conceitos de saúde e de doença são geralmente considerados pelos mais jovens como entidades diferentes e independentes, enquanto que os mais velhos os consideram como conceitos interrelacionados¹⁵. Mais ainda, a adolescência é um período de grandes conflitos entre pais e filhos, em que estes últimos procuram tomar a responsabilidade pelas suas vidas e decisões em todas as áreas da vida. É, geralmente, nesta fase do crescimento que os indivíduos começam a interessar-se mais por tudo o que diz respeito à sua saúde¹⁴, o que se traduz numa maior consciencialização da doença e de alterações aos seus estados de saúde¹¹.

Objectivo

Com todo este contexto, torna-se absolutamente essencial a existência de medidas de qualidade de vida relacionada com a saúde que permitam captar a percepção que as crianças e os adolescentes têm do seu estado de saúde e da sua qualidade de vida e que, por outro lado, estejam validadas para a realidade portuguesa. Deste modo, o objectivo da presente investigação é proceder à adaptação cultural e linguística e subsequente

validação de um instrumento de medição da qualidade de vida relacionada com a saúde, especialmente concebido para crianças e adolescentes.

Metodologia

Em relação às medidas para adultos, os instrumentos que procuram medir a QVRS infantil diferem muito relativamente à importância que atribuem à função familiar e às relações sociais como factores determinantes do bem-estar.

De entre esta classe de instrumentos, destaca-se o KINDL®, um instrumento genérico de qualidade de vida concebido para crianças e adolescentes dos 8 aos 16 anos. Originalmente desenvolvido por Bullinger e posteriormente revisto por Ravens-Sieberer e Bullinger, é composto por 24 perguntas e tem demonstrado ser psicometricamente adaptado e flexível para este grupo etário e para ser usado em indivíduos sãos ou doentes^{1,17}. Mede seis dimensões de qualidade de vida em crianças e adolescentes, cada uma através de quatro perguntas. As dimensões avaliadas por este instrumento são: ‘bem-estar físico’, ‘bem-estar emocional’, ‘auto-estima’, ‘família’, ‘amigos’ e ‘escola’, conforme se pode ver na Figura 1.

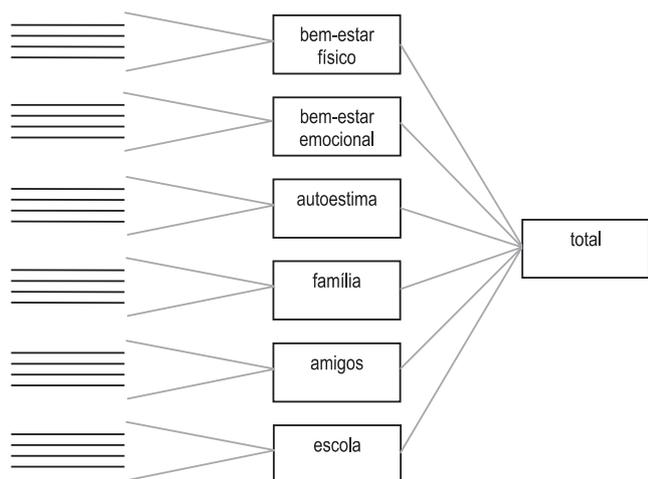


Figura 1 – Estrutura das sub-escalas do questionário KINDL®.

A dimensão ‘bem-estar físico’ inclui perguntas sobre a sensação de se ter sentido doente na última semana, de ter estado cansado e esgotado, de ter tido sintomas como dores de cabeça ou de barriga ou de se ter sentido forte e cheio de energia. Na versão para adolescentes os sintomas atrás referidos são alargados a quaisquer outras dores.

A dimensão ‘bem-estar emocional’ inclui ter-se divertido e rido muito, ter andado aborrecido, ter-se sentido só ou ter tido medo no mesmo período de tempo. Na versão para adolescentes e nas versões a serem preenchidas pelos pais, ao medo acrescentou-se ter-se sentido inseguro. Ainda nas versões para os pais, o aspecto das crianças ou adolescentes terem andado aborrecidos é substituído por não ter tido vontade de fazer nada.

A dimensão ‘auto-estima’ inclui ter tido orgulho de si próprio, ter-se sentido “o maior”, satisfeito consigo próprio ou ter tido “montes de boas ideias”.

A dimensão ‘família’ mede a relação da criança ou do adolescente com a sua família, o ter-se, na última semana, dado bem com os seus pais, ter-se sentido bem ou, por outro lado, ter mantido discussões em casa e o facto dos pais o terem deixado, ou não, fazer determinadas coisas. Apenas por uma questão de melhor compreensão, a versão para adolescentes substituiu este último item pelo conceito de se ter sentido limitado ou controlado pelos pais.

Também os contactos sociais são medidos através da dimensão ‘amigos’. Assim, aparecem perguntas relacionadas com brincadeiras (no caso das crianças) ou com coisas feitas conjuntamente com os amigos (no caso dos adolescentes), ou ainda outras perguntas como ser amado pelos amigos, ter-se dado bem com eles ou mesmo sentir-se diferente deles.

Por fim, a última dimensão trata das funções desempenhadas diariamente pelas crianças e adolescentes, nomeadamente a sua relação com a escola. Por isso, inclui perguntas como ter sido fácil desempenhar as actividades na escola, ter gostado da escola e tê-la achado interessante, na última semana ter andado ansioso ou preocupado com o futuro e ter andado preocupado com o medo de ter más notas. No caso da versão a ser preenchida por pais de crianças dos 4 aos 7 anos de idade a palavra escola foi substituída pela palavra infantário e o ter feito muitos erros em actividades simples ou em trabalhos para casa substituiu o medo das más notas.

As sub-escalas destas seis dimensões podem também ser combinadas para obter um índice total. A pontuação final é obtida pela soma das pontuações parcelares, transformadas para uma escala de 0 a 100, onde valores mais altos indicam melhor qualidade de vida.

Para além destas 24 perguntas, o questionário KINDL® contém ainda uma sub-escala denominada ‘doença’, para ser preenchida em caso de hospitalização prolongada. Esta escala é composta por uma pergunta filtro e por seis perguntas relativas ao impacto da doença, que incluem aspectos como estar com medo que a doença se agrave, andar triste por causa da doença, conseguir lidar bem com a doença, ser tratado pelos pais como bebé ou de uma forma infantil por causa da doença, fazer o possível para que os outros não se apercebam da doença e, também por causa da doença, atrasar-se na escola ou no infantário.

O desenvolvimento do questionário KINDL® levou a que existissem cinco versões, tendo em conta a idade do respondente e a fonte da informação. Assim, em relação aos vários grupos etários, há três versões do questionário KINDL®: *Kiddy* - crianças dos 4 aos 7 anos (entrevista); *Kid* - crianças entre os 8 e os 12 anos; *Kiddo* - adolescentes dos 13 aos 16 anos.

Para além destas, o questionário está também disponível em duas versões a serem preenchidas pelos pais, também de acordo com o escalão etário dos filhos: *Kiddy* para pais - crianças dos 4 aos 7 anos; *Kid & Kiddo* para pais - crianças e adolescentes dos 8 aos 16 anos.

Em anexo são apresentadas as versões *Kid* para crianças, *Kiddo* para adolescentes e *Kid & Kiddo* para pais, em relação às quais este artigo se debruça. Finalmente, existe uma versão

computadorizada denominada CAT-Screen® (*Computer-Assisted Touch Screen version*) desenvolvida pelas autoras ¹⁸.

A estrutura do *Kiddy* KINDL® para crianças muito jovens é diferente da dos outros questionários pois é apenas composta por 12 perguntas, duas de cada dimensão, o que impede o cálculo de sub-escalas, havendo apenas a possibilidade de se determinar um valor total. A versão *Kiddy* para pais é semelhante à versão para pais de crianças e adolescentes dos 8 aos 16 anos nas suas 24 perguntas distribuídas pelas seis dimensões, embora contenha mais 22 perguntas que podem ser encaradas como uma sub-escala em si.

Vários testes de validação foram efectuados pelas autoras e a estrutura das escalas foi confirmada com uma percentagem inferior a 10% de efeitos de chão e de tecto ⁹. A fiabilidade medida pela reprodutibilidade teste-reteste apresentou valores aceitáveis e os resultados psicométricos revelaram também altos valores de fiabilidade (α de Cronbach próximos de 0,70 para todas as sub-escalas e de 0,80 para a escala total).

A validade concomitante da versão original foi testada através do questionário CHQ™ - *Child Health Questionnaire* ¹⁹, da versão alemã do SF-36 e da versão para crianças do questionário FLZM - *Life Satisfaction*. Os resultados destes testes demonstraram altas correlações, em especial com a escala 'bem-estar geral' do CHQ™ ($r=0,72$), com as escalas 'vitalidade' ($r=0,62$) e 'bem-estar emocional' ($r=0,64$) do SF-36, e com a escala FLZM ($r=0,69$). As correlações com as escalas físicas são mais fracas, tal como esperado. Além disto, o questionário tem mostrado grande capacidade para distinguir entre crianças e adolescentes com diferentes tipos de doenças (asma, alergia, eczema, dores de cabeça, lombalgias, depressão, problemas auditivos e problemas visuais, entre outros), o que demonstra a sua validade discriminante ¹⁹.

De entre os estudos realizados pelas autoras, podemos realçar a aplicação do KINDL® a um grupo de 45 crianças com diabetes ou asma e a sua comparação com outro grupo de 45 crianças saudáveis emparelhadas por idade e sexo ⁹, a utilização em 156 doentes com desvio no palato ²⁰ ou, em colaboração com médicos escolares da Hamburgo, onde uma amostra de 1.501 crianças e adolescente saudáveis e de 1.050 crianças e adolescentes com doenças crónicas, forneceu os valores de referência apresentados no Quadro I ¹⁸.

Todos estes estudos revelaram as boas características psicométricas do KINDL® assim como a sua capacidade para medir a qualidade de vida relacionada com a saúde em crianças e adolescentes, especialmente se completado por medidas específicas de doença.

Para associar uma interpretação às respostas das crianças, dos adolescentes ou dos seus pais há que as agregar em sub-escalas de acordo com o modelo conceptual subjacente, já apresentado na Figura 1. Isto é conseguido à custa de somas das respostas às perguntas que constituem cada escala, embora algumas delas tenham previamente de ser invertidas, pois estão formuladas pela negativa. De notar ainda que apenas são calculadas as pontuações referentes às sub-escalas onde se verifiquem pelo menos 30% de respostas às respectivas perguntas.

Assim, para a obtenção das pontuações das escalas e das sub-escalas são percorridos os seguintes passos:

- Recodificação das perguntas, quando necessário;
- Cálculo das sub-escalas por soma das respostas às perguntas que as compõem;
- Agregação das sub-escalas para a determinação da pontuação total;
- Transformação das pontuações obtidas nas escalas e nas sub-escalas para uma escala comum de 0 a 100.

Os valores obtidos em cada sub-escala e o valor total representam a percepção da QVRS sob a perspectiva das crianças e dos adolescentes. A avaliação feita por cada um pode, no entanto, ser analisada tendo em conta a percentagem de qualidade de vida atingida, podendo os valores obtidos nas sub-escalas ser comparados entre si ou com os valores de referência para o respectivo grupo etário e sexo. Por fim, alterações ao estado clínico podem ser comparadas com as percepções da QVRS, desde que medidas simultaneamente.

Para realizar a validação cultural e linguística e após ter sido recebida a autorização formal das autoras para que se iniciasse a versão portuguesa do KINDL®, contactaram-se duas tradutoras bilingues que, separadamente, procederam à tradução de inglês para português dos questionários. Destas duas traduções resultou, após uma reunião de consenso com ambas as tradutoras, uma primeira pré-versão que foi então subme-

Quadro I – Valores de referência do KINDL®.

	Crianças (8 – 12 anos) (n = 918)				Adolescentes (13 – 16 anos) (n = 583)			
	Feminino		Masculino		Feminino		Masculino	
	média	d.p.	média	d.p.	média	d.p.	média	d.p.
Qualidade de Vida Total	76,83	8,63	76,67	8,66	70,78	10,01	73,54	8,83
Bem-estar físico	74,43	14,19	76,68	13,03	68,24	17,38	77,18	13,07
Bem-estar emocional	83,11	11,33	82,89	10,67	79,41	12,89	79,49	11,80
Auto-estima	66,68	17,83	66,52	18,95	58,14	19,06	63,27	19,34
Família	84,40	12,85	83,58	13,14	75,51	17,68	79,56	17,05
Amigos	78,10	13,78	78,21	14,78	78,06	13,47	78,43	11,96
Escola	74,10	12,29	72,35	12,88	65,19	13,21	63,58	14,04

Legenda: d.p. – desvio padrão

tida a outras duas tradutoras, também bilingues mas tendo o inglês como língua-mãe e dominando o português. Estas, separadamente, realizaram duas retroversões de que resultou uma versão de consenso, que depois de ter sido comparada com a versão original, deu lugar a uma segunda pré-versão em português. Foi esta versão que foi então submetida a uma análise gramatical, dando lugar a uma versão pré-final.

Procedeu-se, de seguida, a um teste cognitivo e de compreensão, constituindo-se para isso dois grupos, um constituído por uma pediatra, uma enfermeira pediatra e um fisioterapeuta pediatra e outro, por crianças e adolescentes dos 8 aos 16 anos. Estes painéis tiveram como objectivo questionar a qualidade das formulações das instruções e de cada uma das perguntas, da sua aceitabilidade e da aplicabilidade dos questionários às populações infantil e adolescente portuguesa e aos seus pais.

Para estudar a fiabilidade e a validade do KINDL® à língua portuguesa envolveram-se 72 crianças e adolescentes com doença crónica (asma e diabetes), respectivos pais e outras 72 crianças e adolescentes saudáveis, num total de 216 indivíduos. A primeira amostra de crianças foi obtida de entre as que frequentavam, nos meses de Maio e Junho de 2001, os Serviços de Alergologia e de Endocrinologia do Hospital Pediátrico de Coimbra com diagnóstico de asma ou de diabetes, enquanto que as da segunda amostra foram obtidas na Escolas “C+S” das Pites, André de Resende, na Escola Primária de Armamar e na Escola Secundária Severim de Faria.

As amostras foram previamente estratificadas para obter uma distribuição uniforme em relação às idades, ao sexo e à condição de saúde. Assim, foram seleccionadas:

- 20 crianças diabéticas com idades compreendidas entre os oito e os doze anos, e respectivos pais;
- 16 adolescentes diabéticos com idades compreendidas entre os treze e os dezasseis anos, e respectivos pais;
- 20 crianças asmáticas com idades compreendidas entre os oito e os doze anos, e respectivos pais;
- 16 adolescentes asmáticos com idades compreendidas entre os treze e os dezasseis anos, e respectivos pais;
- 72 crianças e adolescentes saudáveis.

Não foram incluídas crianças dos 4 aos 7 anos nem os respectivos pais. O Quadro II apresenta a distribuição destes 216 crianças e adolescentes.

Constituíram como critérios de exclusão, a existência de patologias associadas (ex: hipotiroidismo ou hérnia inguinal) e outras condições não associadas às patologias definidas para a amostra (ex: deficiência mental). Os pais que não sabiam ler

ou escrever ou que apresentavam limitações cognitivas que poderiam interferir com o preenchimento das escalas foram também excluídos da amostra.

Para todos os elementos das amostras foi feito um esclarecimento prévio sobre os objectivos do estudo, os procedimentos que iriam ser utilizados, a garantia de confidencialidade dos dados, o carácter voluntário da participação no estudo e a disponibilidade dos colaboradores para esclarecer quaisquer dúvidas relacionadas com o estudo, após o qual foi obtido um consentimento esclarecido.

O primeiro grupo de testes efectuados implicou o estudo das relações lineares entre os valores de cada item e os da escala a que pertencem para determinar a coerência interna, através do indicador α de Cronbach. A validade de critério foi estudada através das relações entre as aplicações do KINDL® e dos diagramas COOP (*Crystal Orbital Overlap Population*) para crianças e adolescentes ^{11,21}.

Resultados

Durante o processo da adaptação cultural e linguística, resultaram algumas alterações. No questionário *Kiddo*, e para não limitar a sua adesão pelos adolescentes, a última frase do grupo ‘amigos/contactos sociais’ “*I felt different from everyone else*” passou a ser “senti-me diferente das outras pessoas”, em vez “senti-me diferente das outras crianças”, tal como tinha sido traduzido pelas tradutoras. Por outro lado, na primeira página dos questionários para os pais, foi decidido escrever todo o questionário na primeira pessoa (“eu sou” em vez de “O/A Sr/a é”). Também no questionário *Kid & Kiddo* para pais de crianças e de adolescentes (8 a 16 anos), na última pergunta onde estava traduzido “o meu filho perdeu coisas na escola por causa da doença” passou a estar “o meu filho atrasou-se na escola por causa da doença”. Pequenas alterações que melhoraram substancialmente a compreensão dos questionários.

As idades dos peritos do primeiro painel situaram-se entre os 41 e os 44 anos, tendo sido sugeridas várias propostas. No entanto, esta riqueza de sugestões não pôde ser por nós aproveitada na totalidade pois foram sugeridas alterações muito substanciais ao texto original. Exemplos disto foram, nos questionários dirigidos aos pais, as sugestões de alteração da palavra ‘esgotado’ para ‘muito parado’, da frase ‘riu-se imenso’ para ‘andou sempre contente’, da frase ‘sentiu-se só’ para ‘estava sempre parado e quieto’ ou para ‘isolou-se muito’ e da frase ‘teve imensas boas ideias’ para ‘portou-se muito bem’ ou para ‘teve muita imaginação’. Nos questionários para crianças também surgiram propostas de alteração, Assim, por exemplo, foi proposto passar da frase ‘briguei com os meus amigos’

Quadro II – Distribuição dos indivíduos seleccionados para o estudo da validação.

Idade	Doentes	Pais de doentes	Saudáveis	Total
Crianças (8-12 anos)	20 diabéticos	20	40	120
	20 asmáticos	20		
Adolescentes (13-16 anos)	16 diabéticos	16	32	96
	16 asmáticos	16		
Total	72	72	72	216

para ‘diverti-me’. Ora, como atrás foi referido, estas propostas, a terem efeito na versão portuguesa iriam provocar drásticas alterações nos conceitos a serem medidos e nas próprias perguntas, o que não é suposto uma adaptação cultural e linguística fazer. Independentemente de estas alterações poderiam até vir a melhorar a medição da qualidade de vida.

O segundo painel foi composto por seis crianças dos 8 aos 12 anos e por seis adolescentes dos 13 aos 16 anos, com igualdade de representação de cada um dos sexos. Todos os anos de escolaridade, do 3º ao 11º, estiveram representados com, pelo menos, um elemento. Após se lhes ter agradecido a presença e de se lhes ter sido explicado o objectivo do encontro, foi-lhes pedido que preenchessem os questionários, tendo-se seguido entrevistas individuais para testar a facilidade de compreensão das perguntas e a clareza das instruções. O tempo de preenchimento dos questionários situou-se entre os 4 e os 10 minutos (5 minutos de mediana), embora seja de esperar algum tempo extra para crianças mais jovens. Não se verificaram quaisquer dificuldades no preenchimento nem foram propostas quaisquer sugestões de alteração. As crianças e os adolescentes interrogados foram unânimes em considerar útil e interessante a versão do questionário KINDL® que lhes foi distribuída.

Para cada uma das idades, foram escolhidas duas crianças e adolescentes de cada um dos sexos, para os grupos de doentes, e quatro crianças e adolescentes, também de cada um dos sexos, para o grupo de saudáveis. Dos 72 pais, 25% tinha idade abaixo dos 35 anos, 62% entre os 35 e os 45 anos e as restantes 13% com idade superior a 45 anos.

O Quadro III indica os valores de α de Cronbach para cada uma das sub-escalas e para a escala total de cada versão do KINDL®.

Quadro III – Coerência interna (α de Cronbach).

Dimensões KINDL®	Crianças	Adolescentes	Pais
	<i>Kid</i> 8-12	<i>Kiddo</i> 13-16	<i>Kid & Kiddp</i> 8-16
Bem-estar físico	0,61	0,70	0,72
Bem-estar emocional	0,67	0,59	0,65
Auto-estima	0,76	0,62	0,64
Família	0,29	0,36	0,53
Amigos	0,54	0,52	0,58
Escola	0,24	0,22	0,32
Total	0,82	0,81	0,84

Quadro IV – Correlações entre KINDL® e COOP.

Dimensões KINDL®	COOP Crianças			COOP Adolescentes			
	Função	Escola e Casa	Geral	Áreas funcionais	Interação com outros	Saúde em geral	Atitudes perante o risco
Saúde física	0,27*	0,39**	0,28*	0,57**	0,31*	0,41**	0,18
Bem-estar emocional	0,21	0,26*	0,25*	0,40**	0,44**	0,00	0,13
Auto-estima	0,27*	0,30**	0,24*	0,39**	0,34**	0,00	-0,05
Família	0,16	0,29**	0,45**	0,29*	0,26*	0,03	0,23
Amigos	0,47**	0,31**	0,38**	0,41**	0,40**	0,06	0,18
Escola	0,12	0,28*	0,08	0,17	0,52**	0,12	-0,01
Total	0,41**	0,50**	0,44**	0,57**	0,58**	0,16	0,16

Legenda: ** p<0,01; * p<0,05

Encontrámos sempre valores moderados a fortes de fiabilidade para as várias versões analisadas. Em relação às crianças e aos adolescentes, os valores moderados relacionaram-se com a dimensão ‘escola’. Por outro lado, os valores mais fortes de fiabilidade foram, para as crianças, as dimensões ‘auto-estima’ e ‘bem-estar emocional’ e, para os adolescentes e para além da ‘auto-estima’, a dimensão ‘bem-estar-físico’.

O Quadro IV apresenta os resultados do teste de validade de critério, com as correlações entre os valores dos questionários KINDL® e os COOP de crianças e adolescentes.

No que respeita às crianças, registaram-se valores significativos fracos a moderados que variaram entre um mínimo de 0,24 para a dimensão ‘auto estima’ do KINDL® na relação com a dimensão ‘geral’ do COOP, e um máximo de 0,50 para o KINDL® ‘total’ em relação a ‘escola e casa’ do COOP.

Pela observação mais detalhada dos resultados obtidos constatou-se que a dimensão ‘saúde física’ do *Kid* KINDL® se correlacionou mais fortemente ($r=0,39$) com a dimensão ‘escola e casa’ do COOP crianças. Para a ‘auto estima’, a correlação mais forte surgiu em relação à dimensão ‘escola e casa’ dos COOP, com $r=0,30$. No que diz respeito à dimensão ‘família’ do KINDL®, verificaram-se correlações mais fortes com ‘geral’ ($r=0,45$) e com ‘escola e casa’ ($r=0,29$). Para a dimensão ‘amigos’ surgiram correlações com todas as dimensões do COOP, sendo que as maiores se registaram em relação à dimensão ‘função’ com $r=0,47$, e as menores em relação a ‘escola e casa’ com $r=0,31$. A dimensão ‘escola’ do KINDL apenas correlacionou fracamente com ‘escola e casa’ dos COOP ($r=0,28$). Finalmente, o KINDL® Total correlacionou com ‘escola e casa’ através de $r=0,50$, com ‘função’ através de $r=0,41$ e com a dimensão ‘geral’ dos COOP através de $r=0,44$.

Para a versão do KINDL® destinada a adolescente entre os treze e os dezasseis anos, verificou-se que todas as dimensões deste instrumento se correlacionaram com todas as dimensões dos COOP de adolescentes, excepto com a dimensão ‘atitudes perante o risco’. Os valores significativos obtidos variaram entre fraco e moderado, existindo um mínimo de 0,26 para a relação entre a dimensão ‘família’ e a dimensão ‘interacção com os outros’, e um máximo de 0,57 para a relação entre a dimensão ‘saúde física’ e a dimensão ‘áreas funcionais’.

A observação mais detalhada dos resultados permitiu verificar que a dimensão ‘saúde física’ do KINDL® se correlacionou moderadamente com a ‘saúde em geral’ do COOP ($r=0,41$) e,

mais fracamente ($r=0,31$), com a dimensão ‘interacção com os outros’. As dimensões ‘bem-estar emocional’ e ‘amigos’ correlacionaram-se com a dimensão ‘áreas funcionais’, através de $r=0,40$ e $r=0,41$ respectivamente, e com a dimensão ‘interacção com os outros’ do COOP, através de $r=0,44$ e $r=0,40$ respectivamente. A dimensão ‘auto-estima’ do KINDL® correlacionou-se com as dimensões ‘áreas funcionais’ ($r=0,39$) e ‘interacção com os outros’ ($r=0,34$) do COOP. A dimensão ‘escola’ correlacionou-se apenas com ‘interacção com os outros’ dos COOP, sendo $r=0,52$. Por fim, observou-se que o KINDL® Total se correlacionou com as dimensões ‘áreas funcionais’ e ‘interacção com os outros’ do COOP de adolescentes, através de $r=0,57$ e $r=0,58$, respectivamente.

Para a versão pais do KINDL® — conforme se pode ver no Quadro V — verificou-se também a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as pontuações atribuídas pelas crianças e os seus pais nas dimensões de ‘saúde física’, ‘bem estar-emocional’, com as crianças a avaliarem mais positivamente a sua qualidade de vida do que os seus pais e na dimensão “escola” onde se observou o contrário.

Quadro V – Comparação Crianças vs Pais.

Dimensões KINDL®	t de Student	
	Crianças	Pais
Saúde física	2,03	0,05*
Bem estar emocional	3,84	0,00**
Auto-estima	-1,69	0,10
Família	0,53	0,60
Amigos	0,59	0,56
Escola	-3,76	0,00**
Total	0,41	0,68

Legenda: ** $p<0,01$; * $p<0,05$

Procedemos então a uma análise descritiva das pontuações obtidas pelas crianças e pelos adolescentes. Os valores por nós obtidos para crianças e adolescentes saudáveis estão apresentados no Quadro VI.

Comparando estes valores com os obtidos inicialmente pela autoras e já apresentados no Quadro I, podemos afirmar que, em geral não se encontram grandes diferenças. Pequenas excepções residem nas raparigas dos 8 aos 12 anos que ava-

liam de uma forma mais positiva o seu bem-estar emocional e a relação com amigos e amigas, ao mesmo tempo que avaliam mais negativamente do que as alemãs a sua auto-estima e a relação com a família. Constituem também avaliações mais negativas do que as alemãs, a relação com a escola das adolescentes e a auto-estima dos adolescentes.

Discussão

Os resultados do nosso estudo revelaram que a versão portuguesa do KINDL® apresenta valores de coerência interna, principalmente a escala KINDL® Total, relativamente elevados e boa validade de critério, pelo que se pode concluir tratar-se de um instrumento válido para medir a qualidade de vida de crianças e adolescentes. Representam a percepção da qualidade de vida relacionada com a saúde, sob a perspectiva das crianças e dos adolescentes. Quando comparada com a versão original, a versão portuguesa apresenta resultados bastante semelhantes e os valores obtidos para a coerência interna encontram-se dentro dos valores considerados como aceitáveis por Hutchinson e colegas²².

Relativamente à validade de critério, quase todas as dimensões se relacionam com as dimensões dos diagramas COOP, mesmo sem se ter em conta que o KINDL® é constituído por seis dimensões de saúde e os COOP apenas por três, podendo estas englobar algumas dimensões do KINDL®. É o caso da dimensão ‘escola e casa’ do COOP que engloba as percepções das crianças acerca do seu ambiente familiar e escolar, incluindo as questões relativas aos colegas, amigos e dia-a-dia²¹ e as dimensões de ‘auto-estima’, ‘saúde física’, ‘família’ e ‘escola’ do KINDL®.

A dimensão ‘saúde física’ do KINDL® não se correlacionou, tanto quanto o esperado, com a dimensão ‘função’ do COOP, podendo isto indicar que o tipo de questões colocadas para medir a dimensão física corresponde a conceitos de algum modo diferentes nos dois instrumentos. De facto, enquanto que o KINDL® formula questões mais subjectivas, como ‘Na última semana, senti-me doente’ ou ‘Na última semana, andei cansado e esgotado’, os COOP formulam questões mais objectivas como, ‘Com que velocidade consegues correr?’. Em contrapartida, a dimensão ‘escola e casa’ dos COOP tem questões do tipo ‘Custa-te ir para a escola ou brincar todos os

Quadro VI – Valores obtidos para indivíduos saudáveis pela versão portuguesa do KINDL®.

	Crianças (8 – 12 anos)				Adolescentes (13 – 16 anos)			
	(n = 40)		(n = 32)		(n = 32)		(n = 32)	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
	média	d.p.	média	d.p.	média	d.p.	média	d.p.
Qualidade de Vida Total	76,51	8,91	77,29	8,78	66,86	8,75	70,38	9,21
Bem-estar físico	80,62	15,69	80,62	16,95	69,14	18,74	75,00	10,94
Bem-estar emocional	87,81	9,40	86,56	9,78	78,91	13,48	82,42	11,68
Auto-estima	55,62	20,16	68,75	19,24	50,78	20,26	51,95	18,78
Família	78,44	10,03	79,06	13,79	73,05	24,44	78,91	16,59
Amigos	85,31	13,64	79,06	15,61	79,30	9,96	80,86	14,52
Escola	71,25	17,84	69,69	22,05	50,00	13,31	53,12	21,77

Legenda: d.p. – desvio padrão

dias' ou 'Costumas ter dores?', que estão mais relacionadas com a dimensão 'saúde física' do KINDL®, pelo que as correlações mais altas, desta dimensão, tenham sido com a dimensão 'escola e casa'.

Foi também surpreendente observar que a dimensão 'amigos' do KINDL® obteve maiores correlações com as dimensões 'função' e 'geral' dos COOP, o que parece reforçar a ideia de que as dimensões dos diagramas COOP englobam as dimensões do KINDL®. O KINDL® Total correlacionou-se mais fortemente com a dimensão 'escola e casa' dos COOP, o que pode ser interpretado pelo motivo de ser esta a dimensão dos COOP que mais se relaciona com os aspectos psicossociais da qualidade de vida das crianças.

No que diz respeito ao *Kiddo* KINDL®, foi surpreendente verificar que nenhuma dimensão do KINDL se correlacionou com a dimensão 'atitudes perante o risco' dos COOP. Tal pode ser justificado pelo facto de se afirmar que esta dimensão dos COOP é muito específica da avaliação da QVRS dos adolescentes (pois engloba questões relativas aos comportamentos de saúde), pelo que não foi considerada no KINDL®, por este se centrar, principalmente, nas questões que envolvem a condição psicossocial das crianças e adolescentes⁹. Por este motivo, os autores do KINDL® não terão criados itens que se englobassem dentro da dimensão 'atitudes perante o risco' e, logo, é obvio que não tenham surgido correlações.

Contrariamente ao que aconteceu com o *Kid* KINDL®, foi também interessante observar que, algumas das correlações que surgiram já eram esperadas, nomeadamente em relação às dimensões 'saúde física', 'auto estima', 'bem-estar emocional' e 'escola'. O facto de a dimensão 'saúde física' do *Kiddo* KINDL® se ter correlacionado mais fortemente com a dimensão 'áreas funcionais', enquanto que, para a mesma dimensão do *Kid* KINDL®, tal não tenha ocorrido em relação à dimensão 'função' dos COOP pode explicar-se por as crianças e os adolescentes terem diferentes interpretações em relação a idênticos conceitos, como o de estado saúde. Isto é corroborado por vários autores que afirmam que os significados atribuídos pelas crianças no âmbito da saúde variam consoante as suas idades^{3,4,6,7}. Por exemplo, as crianças mais novas têm mais dificuldade em atribuir alterações emocionais ou funcionais a mudanças no estado de saúde do que as crianças mais velhas. Da mesma maneira, os adolescentes estão mais conscientes das alterações do seu estado de saúde ou da doença, percebendo estes dois conceitos como um conjunto de sintomas específicos, e sabem reconhecer melhor os factores fisiológicos, emocionais e sociais envolvidos⁴. Assim, podem justificar-se as diferenças nas correlações obtidas em cada um dos KINDL® pelo facto de as crianças entre os oito e os doze anos terem, face ao mesmo tipo de perguntas, uma interpretação diferente dos adolescentes entre os treze e os dezasseis anos. Ou seja, no caso do *Kiddo* KINDL®, as crianças consideraram mais objectivamente (em termos de sintomas ou capacidades físicas) as questões colocadas no KINDL® e, nos COOP, as dimensões 'saúde física' e 'áreas funcionais', pelo que surgiram correlações moderadas entre estas dimensões.

O facto de as dimensões 'bem-estar emocional' e 'auto-estima' se terem correlacionado de maneira semelhante com as

dimensões 'áreas funcionais' e 'interacção com os outros' já era esperado, uma vez que são estas as dimensões dos COOP onde são colocadas mais questões relacionadas com as percepções individuais das crianças acerca de si próprias. Questões como "Durante o último mês quantas vezes te sentiste ansiosa/o, deprimida/o, irritável, triste ou na fossa?"; "... quanta tensão ou pressão sentiste por parte das outras pessoas?" ou "... quantas vezes te sentiste mal contigo?", incorporadas dentro das dimensões dos COOP referidas anteriormente²¹, relacionaram-se com o 'bem-estar emocional' e 'auto-estima' do KINDL® onde existem questões do tipo "Na última semana senti-me só"; "... senti-me o maior" ou "... tive orgulho de mim próprio".

De forma semelhante, era de prever que a única dimensão dos COOP que se relacionava com a dimensão 'escola' do KINDL® era 'escola e casa' uma vez que era a única dimensão dos COOP que englobava questões relacionadas com a escola. Assim, justifica-se que, entre estas duas dimensões, tenha surgido uma correlação alta.

O facto de as dimensões 'família' e 'amigos' se terem correlacionado com as dimensões 'áreas funcionais' e 'interacção com os outros' também não surpreendeu, pois são estas as dimensões dos COOP que se dirigem mais para as questões relacionadas com os aspectos psicossociais da qualidade de vida das crianças²¹. A mesma justificação se aplica no que respeita às correlações do KINDL® Total com estas dimensões do COOP de adolescentes, uma vez que o questionário KINDL está desenhado, principalmente, para observar os aspectos psicossociais nas crianças⁹.

Sobre a validade de critério da versão KINDL® para pais, observou-se que as diferenças significativas existiam nas dimensões 'saúde física', 'bem-estar emocional' e 'escola', o que vai de acordo com os vários autores que afirmam que as percepções das crianças diferem das dos adultos sobre o estado de saúde das primeiras, pelo que, as respostas dos pais relativamente à QVRS dos seus filhos estão fracamente relacionadas com as percepções das crianças que eles representam^{3,4,6}. De forma semelhante, convém referir que os pais são menos capazes de fazer juízos relativos à experiência da sintomatologia, relacionamentos sociais e preocupações futuras dos seus filhos, o que justifica que as principais diferenças surjam nas dimensões em que são colocadas questões que exigem maiores percepções individuais das crianças. Mais ainda, Ravens-Sieberer e Bullinger afirmam que as percepções das crianças e dos adultos diferem, principalmente, sobre as dimensões do bem-estar e função, o que vem reforçar os resultados obtidos neste estudo⁹.

Conclusões

Em conclusão, tendo em conta a metodologia utilizada para a adaptação cultural e linguística da versão original e, principalmente, os resultados obtidos nos vários testes efectuados, consideramos ser realista afirmar-se que a versão obtida é um instrumento válido, fiável e capaz de permitir obter a percepção que as crianças e os adolescentes têm da sua qualidade de vida.

A avaliação feita em cada questionário pode ser analisada tendo em conta a percentagem de qualidade de vida atingida, podendo os valores obtidos nas sub-escalas ser comparados entre si ou com os valores de referência para o respectivo grupo etário e sexo. Por fim, alterações ao estado clínico podem ser comparadas com as percepções da qualidade de vida relacionada com a saúde, desde que medidas concomitantemente. Recomendamos, assim, a sua utilização.

Agradecimentos

Este estudo foi realizado no âmbito da colaboração existente entre o Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra e a Licenciatura Bietápica em Fisioterapia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra. Os autores agradecem a colaboração da Dr.^a Maria da Graça Rocha, da enfermeira Eugénia Morais e do fisioterapeuta José Corte-Real do Hospital Pediátrico de Coimbra, assim como ao Dr. Luís Moura e a todos os médicos, técnicos e pessoal administrativo dos Serviços de Alergologia e de Endocrinologia do mesmo hospital. Por fim, um reconhecimento muito especial a todas as crianças, adolescentes e pais que aceitaram participar neste estudo.

Referências

1. Bullinger M, von Mackensen S, Kirchberger I. KINDL - Ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern. *S Z Gesundheitspsych* 1994; 2:64-77.
2. Spieth L, Harris C. Assessment of health related quality of life in children and adolescents: an integrative review. *J Pediatr Psychol* 1996;2:175-93.
3. Lopes I, Carvalho F, Saraiva L, Ferreira PL. Qualidade de vida na criança asmática. *Nascer e Crescer* 2000;9:S268-73.
4. Jenney M, Campbell S. Measuring quality of life. *Arch Dis Child* 1997;77:347-54.
5. Eiser C. Children's Quality of life measures. *Arch Dis Child* 1997;77:350-4.
6. Saigal S, Rosenbaum P, Feeny D, Burrows E, Furlong W, Stoskopf B, Hoult L. Parental perspectives of the health-related quality of life of teen-aged children who were extremely low birth weight and term controls. *Pediatrics* 2000;3:569-74.
7. Caria A, Leplege A. Intérêts de la mesure de la qualité de vie dans le domaine médical. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1997;45:101-5.
8. Segarra R, Pérez R, Clemente A, Pérez A, Moya A, Tortajada J. Calidad de vida en niños com cancer. *Rev Esp Pediatr* 1999;55:549-60.
9. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing the health related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content-analytical results. *Qual Life Res* 1998;7:399-407.
10. Brinca B, Ferreira P. Avaliação do estado de saúde de crianças asmáticas. *Saúde Infantil* 1996;17:51-64.
11. Oliveira A, Lobarinhas G, Borges T, Fonseca M, Ferreira PL. Qualidade de vida na diabetes. *Nascer e Crescer* 2000;9:S274-7.
12. Guyatt G, Juniper E, Griffith L, Feeny D, Ferrie P. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics* 1997;2:165-8.
13. Bethell C, Peck C, Schor E. Assessing health system provision of well-child care: the promoting healthy development survey. *Pediatrics* 2001;5:1084-93.
14. Zannotti M, Knol FS, Duppire P, Myquel M. Évaluation de la qualité de vie en psychiatrie de l'adolescent. *Approches et Problèmes Posés, Neuropsychiatrie de L'enfant et Adolescent* 1997;45:115-9.
15. Reaman G, Haase G. Quality of life research in childhood cancer: the time is now. *Cancer* 1996;6:1330-2.
16. Hinds P. Quality of life in children and adolescents with cancer. *Semin Oncol Nurs* 1996;6:285-91.
17. Ravens-Sieberer U, Görtler E, Bullinger M. Subjective health and health behavior of children and adolescents - a survey of Hamburg students within the scope of school medical examination. *Gesundheitswesen* 2000;62:148-55.
18. Ravens-Sieberer U, Bettge S, Heilmann M, Walleser S. Assessment of quality of life in young children with a Computer Assisted Touch Screen Program (CAT-SCREEN). *Qual Life Res* 2000;9:298.
19. Raat H, Verrips E, Ravens-Sieberer U, Landgraf JM, Essink-Bot ML. Pediatric health profile measures, does it make a difference? The example of the KINDL and CHQ-CF87. *Qual Life Res* 2003;11:647.
20. Bressmann T, Sader R, Ravens-Sieberer U, Zeilhofer HF, Horch HH. Quality of life research in patients with cleft lip and palate: preliminary results. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999;3:134-9.
21. Ferreira PL. Medição do estado de saúde em crianças. *Saúde Infantil* 1992;14:157-63.
22. Hutchinson A, Bentzen N, Koning-Zahn C. Cross Cultural Health Related Outcomes Assessment - a user's guide. Ruiner, NL: ERGHO, 1997.

Nota do Editor

Informações complementares sobre os questionários originais KINDL® e CAT-SCREEN® podem ser encontradas nos *websites* <http://www.kindl.org/indexE.html> e <http://www.catscrn.de/indexE.html>.

ANEXOS

Questionário para Crianças



Olá!

Gostávamos de saber como tens andado na última semana, por isso pensámos numas perguntas que gostávamos que respondesses.

- Lê cada pergunta com atenção.
- Pensa como te têm corrido as coisas na última semana.
- Escolhe a resposta que melhor se adequa e põe um cruz no quadrado que está por baixo.

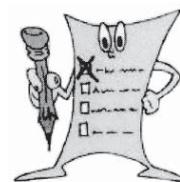
Não há respostas certas ou erradas. O que tu pensas é que interessa.

Por exemplo: 	nunca	raramente	às vezes	frequentemente	sempre
Na última semana apeteceu-me comer um gelado				X	

Data do preenchimento: ___/___/___ (dia, mês, ano)

Diz-nos umas coisas sobre ti.

Sou rapariga rapaz Idade: _____ anos
 Quantos irmãos tens? 0 1 2 3 4
 5 mais de 5



Que tipo de escola frequentas? _____
 Estou no _____º ano.

1. Primeiro que tudo, gostávamos de saber umas coisas sobre a tua saúde física ...

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... senti-me doente					
2. ... tive dores de cabeça ou de barriga					
3. ... andei cansado/a e esgotado/a					
4. ... senti-me forte e cheio/a de energia					

2. ... depois algumas coisas sobre como te tens sentido em geral ...

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... diverti-me e ri-me imenso					
2. ... andei aborrecido/a					
3. ... senti-me só					
4. ... tive medo					

3. ... e o que tens sentido sobre ti próprio.

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... tive orgulho em mim próprio/a					
2. ... senti-me o/a maior					
3. ... senti-me satisfeito/a comigo próprio/a					
4. ... tive montes de boas ideias					

4. As perguntas seguintes são sobre a tua família ...

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... dei-me bem com os meus pais					
2. ... senti-me bem em casa					
3. ... discutimos em casa					
4. ... os meus pais não me deixaram fazer algumas coisas					

5. ... e depois sobre os teus amigos...

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... brinquei com os meus amigos					
2. ... os outros miúdos gostaram de mim					
3. ... dei-me bem com os meus amigos					
4. ... senti-me diferente das outras crianças					

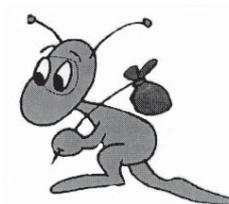
6. ... Por último, gostávamos de saber qualquer coisa sobre a escola.

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... foi fácil fazer as actividades na escola					
2. ... gostei das aulas					
3. ... andei ansioso/a pelas semanas seguintes					
4. ... tive medo de ter más notas					

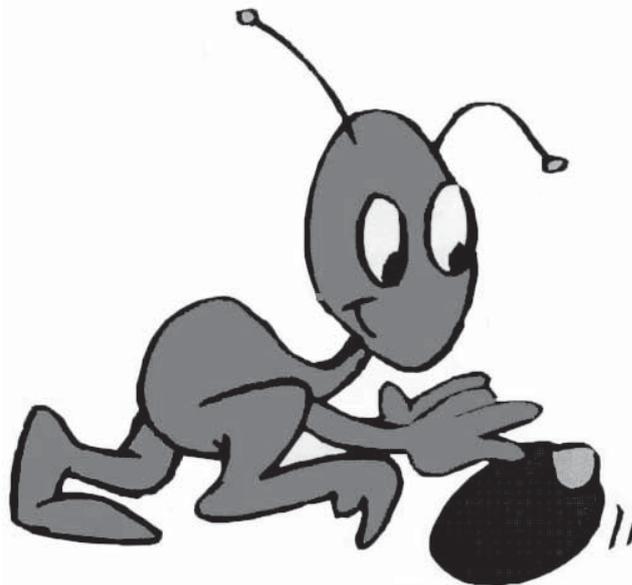
7. Estás agora no hospital ou tens alguma doença prolongada? **Sim** **Não**responde às 6 perguntas
que se seguem

o questionário está acabado

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... andei com medo que a minha doença pudesse piorar					
2. ... andei triste por causa da minha doença					
3. ... consegui lidar bem com a minha doença					
4. ... os meus pais trataram-me como um bebé por causa da minha doença					
5. ... fiz o possível para que os outros não se apercebessem da minha doença					
6. ... atrasei-me na escola por causa da minha doença					

Obrigado por nos ajudares!

Questionário para Adolescentes



Olá!

Gostávamos de saber como tens andado na última semana, por isso pensámos numas perguntas que gostávamos que respondesses.

- Lê cada pergunta com atenção.
- Pensa como te têm corrido as coisas na última semana.
- Escolhe a resposta que melhor se adequa e põe um cruz no quadrado que está por baixo.

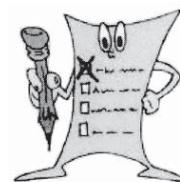
Não há respostas certas ou erradas. O que tu pensas é que interessa.

<u>Por exemplo:</u> 	nunca	raramente	às vezes	frequentemente	sempre
Na última semana apeteceu-me comer um gelado				✕	

Data do preenchimento: ___/___/___ (dia, mês, ano)

Diz-nos umas coisas sobre ti.

Sou rapariga rapaz Idade: _____ anos
 Quantos irmãos tens? 0 1 2 3 4
 5 mais de 5



Que tipo de escola frequentas? _____
 Estou no _____º ano.

1. Primeiro que tudo, gostávamos de saber umas coisas sobre a tua saúde ...

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... senti-me doente					
2. ... tive dores					
3. ... andei cansado/a e esgotado/a					
4. ... senti-me forte e cheio/a de energia					

2. ... depois algumas coisas sobre como te tens sentido em geral ...

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... diverti-me e ri-me imenso					
2. ... andei aborrecido/a					
3. ... senti-me só					
4. ... tive medo ou senti-me inseguro/a					

3. ... e o que tens sentido sobre ti próprio.

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... tive orgulho em mim próprio/a					
2. ... senti-me o/a maior					
3. ... senti-me satisfeito/a comigo próprio/a					
4. ... tive montes de boas ideias					

4. As perguntas seguintes são sobre a tua família ...

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... dei-me bem com os meus pais					
2. ... senti-me bem em casa					
3. ... discutimos em casa					
4. ... senti-me limitado/a pelos meus pais					

5. ... e depois sobre os teus amigos...

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... fiz coisas juntamente com os meus amigos					
2. ... fui um "sucesso" com os meus amigos					
3. ... dei-me bem com os meus amigos					
4. ... senti-me diferente das outras pessoas					

6. ... Por último, gostávamos de saber qualquer coisa sobre a escola.

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... foi fácil fazer as actividades na escola					
2. ... achei a escola interessante					
3. ... andei preocupado/a com o meu futuro					
4. ... andei preocupado/a com medo de ter más notas					

7. Estás no agora hospital ou tens alguma doença prolongada?

Sim

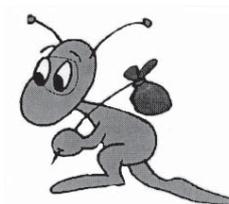
responde às 6 perguntas
que se seguem

Não

o questionário está acabado

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... andei com medo que a minha doença pudesse piorar					
2. ... andei triste por causa da minha doença					
3. ... consegui lidar bem com a minha doença					
4. ... os meus pais trataram-me como um bebé por causa da minha doença					
5. ... fiz o possível para que os outros não se apercebessem da minha doença					
6. ... atrasei-me na escola por causa da minha doença					

Obrigado por nos ajudares!



Questionário de Qualidade de Vida para Crianças

Questionário aos Pais 

Caro Pai/Mãe:

Agradecemos muito a sua disponibilidade para responder a este questionário sobre o bem estar e a qualidade de vida em relação à saúde do seu/da sua filho/a.
 Uma vez que se trata da sua opinião sobre o bem-estar do seu/da sua filho/a, gostaríamos que respondesse ao questionário sozinho segundo as instruções, ou seja, sem lhe perguntar.

- Leia cada pergunta atentamente.
- Pense como o seu filho se tem sentido na última semana.
- Ponha uma cruz no quadrado correspondente à resposta que melhor se adequa do seu/da sua filho/a.

Na última semana...	nunca	raramente	às vezes	frequentemente	sempre
... o meu filho quis comer um gelado				✕	

O meu/A minha filho/a é: rapaz rapariga Idade: ____ anos

Eu sou ... a mãe o pai outro _____

Data do preenchimento: ___/___/___ (dia, mês, ano)

1. Bem-estar físico

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... o meu/a minha filho/a sentiu-se doente					
2. ... o meu/a minha filho/a teve dores de cabeça ou de barriga					
3. ... o meu/a minha filho/a andou cansado/a e esgotado/a					
4. ... o meu/a minha filho/a sentiu-se forte e cheio/a de energia					

2. Bem-estar emocional

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... o meu/a minha filho/a divertiu-se e riu-se imenso					
2. ... o meu/a minha filho/a não teve vontade de fazer nada					
3. ... o meu/a minha filho/a sentiu-se só					
4. ... o meu/a minha filho/a teve medo ou sentiu-se inseguro/a					

3. Auto-estima

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... o meu/a minha filho/a teve orgulho em si próprio/a					
2. ... o meu/a minha filho/a sentiu-se o/ maior					
3. ... o meu/a minha filho/a sentiu-se satisfeito/a consigo próprio/a					
4. ... o meu/a minha filho/a teve imensas boas ideias					

4. Família

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... o meu/a minha filho/a deu-se bem connosco enquanto pais					
2. ... o meu/a minha filho/a sentiu-se bem em casa					
3. ... discutimos em casa					
4. ... o meu/a minha filho/a sentiu que eu andava a controlá-lo/a					

5. Contactos Sociais

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... o meu/a minha filho/a fez coisas juntamente com os amigos					
2. ... os outros miúdos gostaram do meu/da minha filho/a					
3. ... o meu/a minha filho/a deu-se bem com os amigos / as amigas					
4. ... o meu/a minha filho/a sentiu-se diferente das outras pessoas					

6. Escola

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... o meu/a minha filho/a colaborou com as tarefas escolares					
2. ... o meu/a minha filho/a gostou das aulas					
3. ... o meu/a minha filho/a preocupou-se com o seu futuro					
4. ... o meu/a minha filho/a estava com medo de ter más notas					

7. O seu filho está agora no hospital ou tem alguma doença prolongada? **Sim**

responde às 6 perguntas de se seguem

 Não

o questionário está acabado

Na última semana...	nunca ₁	raramente ₂	às vezes ₃	frequentemente ₄	sempre ₅
1. ... o meu/a minha filho/a andou com medo que a doença pudesse piorar					
2. ... o meu/a minha filho/a andou triste por causa da doença					
3. ... o meu/a minha filho/a conseguiu lidar bem com a doença					
4. ... tratámos o nosso/a nossa filho/a como se ele fosse mais novo por causa da doença					
5. ... o meu/a minha filho/a fez os possíveis para que os outros não se apercebessem da sua doença					
6. ... o meu/a minha filho/a atrasou-se na escola por causa da sua doença					

Obrigado pela sua colaboração!



Síndrome de Noonan. Reavaliação clínica e estudo molecular de 16 casos

Sérgio B. Sousa¹, Margarida Venâncio¹, Helena Gabriel², Lina Ramos¹, Isabel Santos³, Sebastian Beck², Marta Jorge⁴, Luisa Simão⁴, Purificação Tavares², Jorge M. Saraiva¹

- 1 - Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico de Coimbra
- 2 - Centro de Genética Clínica, Porto
- 3 - Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra
- 4 - Consulta de Psicologia II, Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

O Síndrome de Noonan (SN, MIM#163950) é uma patologia do desenvolvimento caracterizada por dismorfia facial típica, baixa estatura e cardiopatia congénita. Tem uma frequência estimada de 1:1000-2500 nascimentos e transmissão autossómica dominante, com neomutações frequentes. Em 30-60% dos casos é possível identificar uma mutação no gene PTPN11.

Foram reavaliados clínica, laboratorial e cognitivamente 16 indivíduos com a hipótese diagnóstica de SN, incluindo o estudo molecular do gene PTPN11. Onze dos casos cumpriam os critérios diagnósticos utilizados (SN definitivo) e em cinco casos apenas estavam presentes alguns critérios (SN possível). Os onze indivíduos com o diagnóstico definitivo de SN tinham idades compreendidas entre os 3 e os 33 anos. Neste grupo, dez eram casos *index*, um dos quais tinha SN/Neurofibromatose de tipo 1 – NF1, sendo nove casos esporádicos e um caso familiar (família com dois indivíduos afectados). Foi identificada uma mutação em cada um dos exões 3 e 8 do gene PTPN11 em dois dos casos *index*: no caso familiar e uma neomutação, num total de três indivíduos. Dez dos indivíduos (90,9%) apresentavam baixa estatura e cardiopatia congénita: sete com estenose pulmonar (dois com mutação), dois com miocardiopatia hipertrófica (nenhum com mutação), quatro com comunicação inter-ventricular, três com comunicação inter-auricular (nenhum com mutação) e dois com canal atrioventricular (ambos com mutação). A avaliação psicológica revelou um Q. I. médio de 57. Nos cinco casos com SN possível, não foram identificadas mutações (dois tinham também NF1).

Discute-se a correlação genótipo-fenótipo, tendo-se confirmado a menor prevalência de miocardiopatia hipertrófica no grupo com mutação identificada e a ausência de mutações do gene PTPN11 em indivíduos com SN/NF1.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan, baixa estatura,

cardiopatia congénita, atraso de desenvolvimento psicomotor, transmissão autossómica dominante, gene PTPN11 – SHP2.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):145-53

Noonan syndrome. Clinical review and molecular study of 16 cases

Abstract

Noonan syndrome (SN, MIM#163950) is characterized by typical facial features, short stature and congenital heart defect. Its prevalence is estimated in 1:1000-2500 newborns. Its transmission is autosomal dominant and neomutations are common. In 30-60% of the cases, a mutation in the gene PTPN11 can be identified.

We carried out a clinical, psychological and laboratorial evaluation in 16 patients with diagnostic hypothesis of SN, including the molecular analysis of the PTPN11 gene. In eleven cases, the criteria were fulfilled (definite SN) while in the five remaining patients, only some criteria were present (possible SN). The eleven individual with definite SN were aged between 3 and 33 years. In this group, ten were index cases, one with SN/Neurofibromatosis type 1 – NF1, nine sporadic cases and one familial (one family with two individual affected). Mutations were found in two index cases: in the familial case and one neomutation, in a total of three individual. Ten patients (90.9%) had short stature and congenital heart defect: seven with pulmonary stenosis (two with mutation identified), two with hypertrophic cardiomyopathy (none with mutation), four with ventricular septal defect (none with mutation), three with atrial septal defect (none with mutation) and two with atrioventricular canal (both with mutation). The psychological evaluation revealed a medium I.Q. of 57. In the five cases with possible SN, no mutations were found (two had also NF1).

Recebido: 10.03.2005

Aceite: 11.07.2006

Correspondência:

Sérgio Bernardo de Sousa
Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico de Coimbra
Av. Bissaya Barreto – 3000-075 Coimbra
Tel. 239 480 638, Fax 239 717 216
www.chc.min-saude.pt/hp/genetica/
E-mail: sbsousa@hpc.chc.min-saude.pt

The genotype-phenotype correlation is discussed. We confirmed the lower prevalence of cardiomyopathy in patients with PTPN11 mutations and its absence in the SN/NF1 cases.

Key-words: Noonan syndrome, short stature, congenital heart defect, developmental delay, autosomal dominant transmission, PTPN11 gene – SHP2

Acta Pediatr Port 2006;37(4):145-53

Introdução

O Síndrome de Noonan (SN, MIM#163950), é uma patologia do desenvolvimento caracterizada por típicas dismorfias facial e cervical (hipertelorismo, fendas palpebrais oblíquas para fora e para baixo, ptose palpebral, epicanto, pavilhões auriculares de inserção baixa e posteriormente rodados, fronte larga, pescoço curto e largo, *pterygium colli*), baixa estatura, deformidades torácicas (*pectus carinatum* e/ou *excavatum*) e cardiopatia congénita^{1,2}. O envolvimento cardíaco atinge 50-90% dos indivíduos, estando presentes mais frequentemente estenose pulmonar (20-50%) e miocardiopatia hipertrófica (20-30%), embora possa ser encontrado um amplo espectro de outras anomalias (comunicações inter-auriculares e/ou inter-ventriculares, canal atrioventricular, coarctação da aorta)³. Outras alterações podem estar também presentes como: palato alto e arqueado, criptorquidismo, displasias linfáticas, anomalias vertebrais, diátese hemorrágica, trombocitopenia, risco aumentado de leucemia, disfunção tiroideia, anomalias renais e miopatia. O atraso de desenvolvimento psicomotor é frequente, estando descrito atraso mental em cerca de um terço dos casos.

Esta síndrome foi descrita pela primeira vez em 1968 por Jacqueline Noonan¹. É uma situação relativamente frequente, com uma prevalência estimada de 1:1000-2500 nascimentos⁴, sendo, sem dúvida, a síndrome não cromossómica mais frequentemente associado a cardiopatia congénita^{2,3}.

O SN foi desde sempre associado a uma hereditariedade autossómica dominante, com neomutações frequentes e expressividade variável. Contudo, apenas nos últimos anos se conseguiu elucidar a fisiopatologia molecular deste síndrome.

Em 1994, através de estudos de ligação génica de famílias informativas, foi mapeado um *locus* do SN no braço longo do cromossoma 12^{5,6}, conseguindo-se nos anos seguintes reforçar este facto e delimitar melhor a região crítica – 12q24.1. A heterogeneidade génica é desde logo realçada⁵, havendo famílias que não segregam com o *locus* referido e, em alguns casos, sendo provável uma hereditariedade autossómica recessiva⁷ (MIM#605275).

Em 2001, um estudo multicêntrico liderado por M. Tartaglia⁸ identificou o gene PTPN11 (proteína-tirosina-fosfatase, não-receptor tipo 11), localizado na referida região crítica, como candidato para o SN. Posteriormente, o mesmo grupo⁹ e vários outros investigadores¹⁰⁻¹⁵ confirmaram que 30 a 60% dos indivíduos afectados com SN são heterozigotos para mutações *missense* do gene PTPN11. Este gene tem 15 exões e codifica a SHP-2, uma proteína citoplasmática fosfatase da tirosina composta por dois domínios Src homólogos dispostos

em *tandem* na porção N-terminal (N-SH2 e C-SH2) e um domínio proteína-fosfatase da tirosina (PTP) na porção C-terminal. Esta proteína é amplamente expressa em vários tecidos e tem um papel fundamental em diversos processos de desenvolvimento. Participa em numerosos mecanismos intracelulares de transdução de sinal como mediador de factores de crescimento, citocinas e hormonas. Modula, deste modo, a proliferação, diferenciação e migração celulares. Entre estes processos, destaca-se a valvulogénese cardíaca, nomeadamente no desenvolvimento das válvulas semilunares, através do receptor para o factor de crescimento da epiderme^{8,9,16}.

Embora ambos os domínios SH2 modulem a actividade fosfatásica da SHP-2, o N-SH2 tem papel preponderante na sua activação. A análise cristalográfica da SHP-2 indica que o domínio N-SH2 interage com o PTP na conformação inactiva, bloqueando o local catalítico. Aquando da ligação de um resíduo fosfotirosil ao domínio N-SH2, dá-se uma alteração conformacional que reduz a interacção molecular entre os domínios N-SH2 e PTP, deixando o local catalítico disponível para o substrato. Deste modo, o domínio N-SH2 actua como um interruptor molecular, activando e desactivando a SHP-2^{8,9}. Mutações do PTPN11 que alterem as porções interactuantes dos domínios N-SH2 e PTP poderão interferir na actividade catalítica da SHP-2. Modelos moleculares, análises estruturais e estudos de caracterização bioquímica das SHP-2 mutantes documentaram que estas mutações desestabilizam a conformação cataliticamente inactiva da proteína, resultando num ganho de função^{8,9,16}. Parece assim provável que o SN ocorra devido a um excesso de actividade da proteína SHP-2 com as consequentes alterações nas numerosas vias metabólicas em que participa e justificando a variabilidade fenotípica observada.

Estas conclusões estão de acordo com a localização das mutações do PTPN11. A grande maioria das mutações até ao momento descritas é *missense* e afectam aminoácidos altamente conservados comparando com as SHP-2 ortólogas de outros vertebrados⁹. Os exões mais frequentemente envolvidos são os exões 3 e 8, correspondendo às regiões interactuantes dos domínios NSH-2 e PTP⁹⁻¹⁵. Foram também identificadas deleções de três pares de bases no gene PTPN11 causadoras de SN1^{14,18} associadas a mecanismos patogénicos semelhantes.

Um grupo distinto de mutações somáticas, aparentemente relacionado com um maior ganho de função (e provavelmente letais quando germinativas pois nunca foram identificadas como tal), contribui para o desenvolvimento de leucemia^{13,14,19}. A identificação destas mutações explica o risco aumentado de doenças mieloproliferativas e de leucemia aguda em indivíduos com SN.

À semelhança de outras doenças de transmissão autossómica dominante, como por exemplo as associadas a mutações em genes da família FGFR, é identificada uma origem paterna para as neomutações e a sua associação com a idade paterna avançada²⁰. Este fenómeno genético confirma uma maior prevalência de erros mitóticos na espermatogénese em relação à ovogénese.

O grupo de SN sem mutação no gene PTPN11 identificada permanece um desafio à investigação na tentativa de clarificar a sua origem genética.

Recentemente, foram identificados alguns casos de Síndrome de Noonan com neomutações germinativas no gene *KRAS*²¹ (MIM#609942).

Objectivos

O presente estudo teve como objectivo reavaliar clínica, laboratorial e cognitivamente todos os indivíduos com a hipótese diagnóstica de Síndrome de Noonan referenciados ao Serviço de Genética do Hospital Pediátrico de Coimbra. Foi proposta a realização do estudo molecular dos exões 3 e 8 do gene *PTPN11*, onde estão descritas cerca de 80% das mutações reportadas, considerada a abordagem que melhor se adequaria em termos de custo-benefício. Pretende-se explorar o estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo e otimizar tanto a conduta como o aconselhamento genético perante a colocação deste diagnóstico.

Material e Métodos

Aceitaram participar no estudo 16 indivíduos com a hipótese diagnóstica de Síndrome de Noonan.

Foram utilizados os critérios diagnósticos desenvolvidos por van der Burgt⁶ (Quadro I).

Segundo estes critérios, a amostra foi dividida em dois grupos: os que cumpriam os critérios diagnósticos (tinham uma face típica – critério 1A – associada a um outro critério *major* – 2A-6A – ou a dois critérios *minor* – 2B-6B; ou tinham uma face sugestiva – 1B – associada a dois critérios *major* – 2A-6A), que foram classificados como SN definitivo; os que, sem cumprir os critérios referidos, tinham alguns deles, fazendo evocar este diagnóstico, que foram classificados como SN possível.

Em onze casos, com idades compreendidas entre os 3 e os 33 anos, os critérios diagnósticos eram cumpridos e foi neste grupo de indivíduos com o diagnóstico definitivo de SN que se procedeu a uma cuidada análise comparativa. Neste grupo, 10 eram casos *index* (referidos neste artigo como casos de 1 a 10), um dos quais tinha SN/Neurofibromatose de tipo 1 – NF1 (caso 3), sendo: seis do sexo masculino e quatro do sexo

feminino; nove casos esporádicos e um caso familiar (caso 2 – uma família com dois indivíduos afectados, pai e filha).

Os cinco casos restantes foram classificados como SN possível. Eram todos casos *index* esporádicos, havendo dois deles que tinham também NF1.

Além da observação de todos os doentes, fez-se o rastreio de possíveis patologias associadas, caso este ainda não tivesse sido efectuado, através de ecografia renal, radiografias ósseas (se a clínica o justificasse), hemograma, estudo da coagulação, doseamento de CPK e de hormonas e anticorpos tiroideus. Foi realizado o estudo molecular parcial do gene *PTPN11* no Centro de Genética Clínica, através da sequenciação automática dos produtos de PCR contendo os exões 3 e 8 e respectivas regiões intrónicas adjacentes. Foi efectuada avaliação psicológica, sempre que possível, utilizando as escalas WISC-III^a ou WPPSI-R^b.

- nota de rodapé a colocar no final da pagina:

^aWISC-III, Wechsler Intelligence Scale for Children – third edition. Adaptação Portuguesa: Mário Simões, Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra (FPCEUC); António Menezes Rocha e Carla Ferreira, Departamento de Investigação e Publicações Psicológicas, CEGOC-TEA. CEGOC-TEA-2003.

^bWPPSI-R, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised Administration and Scoring Manual, by the Psychological Corporation, USA. Adaptação Portuguesa: Maria João Seabra e Mário Simões, FPCEUC; António Menezes Rocha e Carla Ferreira, Departamento de Investigação e Publicações Psicológicas, CEGOC-TEA. CEGOC-TEA-2003.

O cariótipo em todos os casos já tinha sido realizado e fora normal, incluindo a confirmação da ausência de microdeleção 22q11.2 por citogenética molecular nos casos em que a clínica fosse compatível. Na maioria dos casos, a investigação etiológica tinha incluído ainda a realização de outros exames complementares, nomeadamente havendo atraso do desenvolvimento psicomotor, de modo a excluir outros diagnósticos.

Foi realizado consentimento informado escrito para participação no estudo e solicitada autorização, caso estivessem de acordo, de recolha e publicação de imagens fotográficas, por parte do próprio ou dos seus responsáveis legais, no caso de menores ou com défice intelectual.

Quadro I – Critérios de diagnóstico utilizados (adaptado de van der Burgt, 1994⁶). O diagnóstico de SN é feito na presença dos seguintes critérios: 1A + um de 2A-6A; 1A + dois de 2B-6B; ou 1B + dois de 2A-6A.

CARACTERÍSTICAS	A - CRITÉRIO MAJOR	B - CRITÉRIO MINOR
Faciais	<i>Facies</i> típico	<i>Facies</i> sugestivo
Cardíacas	Estenose pulmonar Cardiomiopatia hipertrófica ECG típico	Outro defeito cardíaco
Estatura	<P3	<P10
Torácicas	<i>Pecus carinatum / excavatum</i>	Tórax largo
Antecedentes Familiares	Familiar em 1º grau com diagnóstico de SN	Familiar em 1º grau com SN possível
Outros	Presença de três (sexo masculino); atraso mental criptorquidismo displasia linfática	Presença de um: atraso mental criptorquidismo displasia linfática

Resultados

No grupo de indivíduos com SN definitivo foram identificados dois casos *index* (em dez) com mutações no gene PTPN11: o caso 1, esporádico, com uma mutação *de novo* no exão 3 (D61G; 182A>G), já descrita; o caso 2, o único caso familiar avaliado, com uma mutação herdada num *hotspot* do exão 8 (N308D; 922A>G). O pai do caso 2 tinha a mesma mutação N308D, tendo sido assim identificados 3 indivíduos com mutação no total dos onze indivíduos deste grupo.

O Quadro II resume os resultados obtidos nos onze casos com SN definitivo avaliados.

Em seis casos havia referência a alterações ecográficas pré-natais: dois com higroma quístico, um com “pregas cervicais exuberantes” e três com dilatação pielocalicial uni ou bilateral, dois deles com resolução espontânea pós-natal.

Dez dos onze indivíduos deste grupo (90,9%) tinham baixa estatura e cardiopatia congénita: sete com estenose pulmonar - EP (dois com mutação identificada), dois com cardiomiopatia hipertrófica - CMH (nenhum com mutação), quatro com comunicação inter-ventricular - CIV, três com comunicação inter-auricular - CIA (nenhum com mutação) e dois com canal atrioventricular - CAV (ambos com mutação identificada).

Dos sete indivíduos do sexo masculino, quatro tinham criptorquidia (um com mutação identificada e três não). Dois indivíduos tinham alterações renais no momento desta reavaliação (ambos sem mutação), um com uma dilatação pielocalicial bilateral e o outro com um bacinete exorenal direito e uma dilatação pielocalicial esquerda. Foi identificado um indivíduo com tiroidite auto-imune (sem mutação). Apenas foi identificado um caso com alterações hematológicas (trombocitopenia persistente), não havendo nenhum caso com provas

Quadro II – Resultados da avaliação clínica, laboratorial e cognitiva dos onze casos estudados com SN definitivo.

	Caso 1	Caso 2	Pai Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10
MUTAÇÃO PTPN11	D61G	N308D	N308D	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
IDADE (anos)	9	4	33	7	15	13	8	10	10	3	9
SEXO	M	F	M	M	M	F	M	F	F	M	M
IDADE GESTACIONAL (semanas)	38	38	?	37	40	41	38	36	40	37	38
DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL	Higroma quístico	-	?	-	-	-	Dilat. PC dta	Dilat. PC esq. Pregas cervicais exuberantes	-	Higroma quístico Hidramnios	Dilat. PC bilat.
NASCIMENTO (percentil)	P10 Comp. PC <P10	P50 P3 P25	?	P10-25 P25 P25	P75-90 P25 >P90	P50 P3 P75	P90 P10 >>P90	P90 P25 P90	P90 P50-75 P75-90	P75-90 P50-75 P75	P10-25 P3 P50
ESTATURA	<P5	<P5	<P5	<P5	<P5	<P5	<P5	<P5	P25-50	<P5	<P5
Percentil geral	P50 4,5A	P50 2A	P50 12A6M	P50 5A6M	P50 9A6M	P50 6A	P50 6A	P50 7A	P50 1A6M	P50 1A6M	P50 4A6M
Percentil Noonan	<-1DP	-1DP	Média	Média	<-1DP	<-1DP	Média	Média	>+1DP	<-1DP	<-1DP
PERIMETRO CEFÁLICO	<P3	<P3	P25-50	P10-25	P97	P25	>P97	?	P50	P90	P90
FACE:											
Hipertelorismo	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
Pav. auriculares displásicos	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Fendas palpebrais oblíquas	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Ptose palpebral	+/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	+/-	+/+	+/+
Epicanto	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Estrabismo	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+
Alts couro cabeludo	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Anomalias dentárias	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+
REGIÃO CERVICAL:											
Pescoço curto	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pterygium colli	+/-	-	+/-	-	+	+/-	+/-	+	+	+	+
TÓRAX:											
Pectus excavatum	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+
Pectus carinatum	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Mamilos afastados	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
GENITAIS	Criptorq. bilat	-	N	N	Criptorq. à dta	-	Criptorq. à dta	-	-	Criptorq. bilat	N
CARDIOPATIA	CAV parcial EP	CAV completo	EP severa	N	CMH EP CIA	CMH EP lig. CIA	CIV EP lig.	EP CIV encer.	CIV encer.	EP CIA	CIV encer.
ECOGRAFIA RENAL	N	N	-	N	Dup. PC esq Bac. Ex. dto	N	N	Dilat. PC bilat.	N	N	N
ALTS HEMATOLÓGICAS	Trombocitopenia lig.	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
FUNÇÃO TIROIDEIA	N	N	N	N	N	Tiroidite Hashimoto	N	N	N	N	N
CK	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
DESENVOLVIMENTO:	AM	AM		AM	AM	AM	Médio	AM	AM	AM	
QI-T	51	51		53	52	58	90	48	64	50	Ñ possível
QI-R	51	56		50	46	52	86	46	75	50	
QI-V	56	56		60	63	60	99	56	64	60	
OUTROS	Quilotórax Pé boto Esplenomegalia	Quilotórax Laxidez artic. Dific. aliment.		NF1 (+pai) Dific. aliment. Defeito ósseo occipital	Atraso puberdade Hérnia inguinal	Atraso puberdade Manchas hipopigm. Cubitus valgus	Manchas hiperpigmentadas	Dific. aliment. Asma HPLV	Escoliose Laxidez artic. Asma HPLV Hipermotropia	Cubitus valgus Dific. aliment. Nevos	Dific. aliment.

Legenda: **EP** – estenose pulmonar; **CMH** – cardiomiopatia hipertrófica; **CAV** – canal atrioventricular; **CIA** – comunicação inter-auricular; **CIV** – comunicação inter-ventricular; **Dilat. PC** – dilatação pielocalicial; **Dup PC** – duplicação pielocalicial; **Bac. Ex.** – bacinete exorenal; **Criptorq.** – criptorquidia; **HPLV** – hipersensibilidade às proteínas de leite de vaca; **Q.I.** – quociente de inteligência (**T** – total, **R** – realização, **V** – verbal); **AM** – atraso mental; **NF** – neurofibromatose.

de coagulação alteradas. Não foram identificados indivíduos com elevações da CPK.

A avaliação psicológica revelou um Q. I. total médio de 57, variando entre 51 e 90.

Com o intuito de melhor comparar os dois grupos, com e sem mutação identificada, apresentamos o Quadro III, o qual inclui também dados dos vários estudos publicados¹⁰⁻¹⁶.

No grupo de cinco casos com SN possível não foram identificadas mutações nos exões 3 e 8 do gene PTPN11. Os dados referentes a este grupo não serão apresentados integralmente neste artigo.

Discussão

As taxas de detecção de mutações no gene PTPN11, através do seu estudo molecular completo, em indivíduos com diagnóstico de SN referidas nos estudos publicados mais significativos variam entre 29 e 60 % e constam do Quadro IV. A análise dos exões 3 e 8 do gene PTPN11 revela cerca 80% das

mutações e permite identificar uma mutação patogénica em cerca de 23 a 46% do total de casos de SN (Quadro IV).

Neste estudo, foi identificada uma mutação nos exões 3 e 8 em apenas 2 dos 10 casos *index* com diagnóstico definitivo de SN, um valor inferior ao estimado, sendo uma das duas, uma neomutação. Este aspecto pode implicar, à semelhança do que outros estudos apontam, a necessidade de estudar os outros exões do gene PTPN11 (nomeadamente o exão 13), por sequenciação directa ou usando previamente um método de rastreio de mutações, o que na nossa amostra não está programado.

No único caso familiar avaliado, foi identificada uma mutação do gene PTPN11, o que reafirma o facto de haver um predomínio de mutações neste gene nos casos em que existem outros familiares afectados (Quadro IV), evidenciado em estudos anteriores^{8,9,13}. Nos casos familiares, verifica-se uma penetrância quase completa^{9,13,15}.

Além do SN, foram em diversos estudos pesquisadas mutações do gene PTPN11 em outras patologias distintas mas consideradas pertencentes ao mesmo espectro, tendo em conta o

Quadro III – Indivíduos com SN definitivo, comparando os dados observados no grupo de doentes com mutação identificada com o grupo sem mutação encontrada neste estudo e relativamente a dados semelhantes referidos em publicações anteriores⁹⁻¹⁵.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Total de Indivíduos Nº/total (%)	Com mutação PTPN11		Sem mutação PTPN11	
		Nº/total (%)	Estudos anteriores %	Nº/total (%)	Estudos anteriores %
		3/11 (27,3)		8/11 (72,7)	
Face					
Hipertelorismo	9/11 (81,8)	2/3 (66,7)	12,5-54	7/8 (87,5)	75
Pavilhões auriculares displásicos	7/11 (63,8)	1/3 (33,3)	32-80	6/8 (75)	75-78
Fendas palpebrais oblíquas	9/11 (81,8)	3/3 (100)	50-68	6/8 (75)	50
Ptose palpebral	9/11 (81,8)	2/3 (66,7)	25-62	7/8 (87,5)	37,5
Epicanto	3/11 (27,3)	1/3 (33,3)	54	2/8 (25)	-
Estrabismo	4/11 (36,4)	0/3 (0)	-	4/8 (50)	-
Alterações do couro cabeludo	7/11 (63,8)	1/3 (33,3)	50-68	6/8 (75)	37,5-61
Anomalias dentárias	6/11 (54,6)	0/3 (0)	-	6/8 (75)	-
Região Cervical					
Pescoço curto	11/11 (100)	3/3 (100)	12,5-52	8/8 (100)	62,5
Pescoço largo/ <i>Pterigium coli</i>	9/11 (81,8)	2/3 (66,7)	17,4-50	7/8 (87,5)	30-40
Macrocefalia	4/11 (36,4)	0/3 (0)	39,1	4/8 (50)	50
Baixa estatura	10/11 (90,9)	3/3 (100)	45-87,5	7/8 (87,5)	40-75
Deformidades do Tórax	6/11 (54,5)	2/3 (66,7)	16,7-91,3	4/8 (50,0)	22,2-86
NF tipo 1	1/11 (9,1)	0/3 (0)	-	1/8 (12,5)	-
Criptorquidia	4/7 (57,1)	1/2 (50,0)	43-94	3/5 (60,0)	71,4
Cardiopatias	10/11 (90,9)	3/3 (100)	80-87	7/8 (87,5)	48,1-91,7
- Estenose pulmonar	7/11 (63,6)	2/3 (66,7)	55,6-88	5/8 (62,5)	22,2-62,5
- Cardiomiopatia hipertrófica	2/11 (18,2)	0/3 (0)	0-13	2/8 (25,0)	8,3-50
- Comunicação interauricular	3/11 (27,3)	0/3 (0)	8,7-62,5	3/8 (37,5)	8,3-37,5
- Comunicação interventricular	4/11 (36,4)	0/3 (0)	0-12,5	4/8 (50)	6,3-37,5
- Canal atrioventricular	2/11 (18,2)	2/3 (66,7)	8,7	0/8 (0)	14,6
Alts. coagulação ou Hematológicas	1/11 (8,0)	1/3 (33,3)	27,8-62,5	0/8 (0)	0-25
Alterações renais	2/11 (16,0)	0/3 (0)	-	2/8 (25,0)	-
Alterações da Função Tiroideia	1/11 (8,0)	0/3 (0)	-	1/8 (12,5)	-
Elevação do CK	0/11 (0)	0/3 (0)	-	0/8 (0)	-
Avaliação Psicológica:					
QI – total (média)	57,1	51		59,3	
- Médio (90-109)	1/9 (11,1)	0/2 (0)	ADPM	1/7 (14,3)	ADPM
- Médio Inferior (80-89)	0/9 (0)	0/2 (0)	23,5-53	0/7 (0)	26,9-74
- Inferior (70-79)	0/9 (0)	0/2 (0)		0/7 (0)	
- Atraso Mental (<70)	8/9 (88,9)	2/2 (100)		6/7 (85,7)	

Legenda: **ADPM** – atraso do desenvolvimento psico-motor.

Quadro IV – Taxas de detecção de mutações do gene PTPN11 em indivíduos com SN nos estudos publicados mais significativos ^{9,11-15}.

ESTUDOS	Nº casos <i>index</i>	Nº casos familiares	Nº casos esporádicos	Nº casos Mutações
	Mutações PTPN11/Total (%)	Mutações PTPN11/Total (%)	Mutações PTPN11/Total (%)	exões 3 e 8 PTPN11/Total (%)
Tartaglia et al. 2002	54/119 (45)	28/49 (59)	26/70 (37)	43/119 (36)
Musante et al. 2002	23/79 (29)	5/11 (45)	18/68 (26)	18/79 (23)
Sarkozy et al. 2003	38/84 (40)	5/10 (50)	29/74 (39)	
<i>S. Noonan</i>	23/71 (33)	4/9 (44)	19/62 (31)	17/71 (24)
<i>S. LEOPARD</i>	11/13 (85)	1/1 (100)	10/12 (83)	
Yoshida et al. 2004	18/45 (40)	1/2 (50)	17/43 (40)	15/45 (33)
Zenker et al. 2004	34/57 (60)	9/9 (100)	25/48 (52)	26/57 (46)
Jongmans et al. 2004	68/150 (45)			

elevado grau de sobreposição clínica. Foram identificadas mutações germinativas na síndrome Noonan-like/lesão de múltiplas células gigantes (MIM#163955), uma mutação também encontrada em doentes com SN ⁹; e na síndrome LEOPARD - *multiple lentiginos, ECG conduction abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormal genitalia, retardation of growth, sensorineural deafness* (ML/LS, MIM#151100) ^{12,22}. Neste último, foram até agora identificadas mutações distintas do SN, sobretudo localizadas nos exões 7 e 12 e provavelmente associadas a uma diminuição da função da proteína SHP-2, sendo também nesta situação a heterogeneidade génica uma realidade uma vez que já tinha sido associado a mutações no gene NF1. Não foram encontradas mutações do gene PTPN11 noutras entidades como: síndrome cardiofaciocutâneo (CFC, MIM#115150) esporádico ^{11, 23}, excepto eventualmente em formas familiares ²⁴, tendo sido no entanto neste síndrome como no SN identificadas recentemente mutações nos genes *KRAS* e *BRAF* ²⁵; síndrome Noonan-Neurofibromatose tipo 1 (SN/NF1, MIM#601321) ou de Watson (MIM#193520), os quais foram associados a mutações no gene *NF1* ²⁶; e síndrome de Costello (MIM#218040) ²⁷, no qual foi recentemente identificado o gene *HRAS* como responsável ²⁸.

Na nossa amostra, confirmámos a ausência de mutações do gene PTPN11 em indivíduos com SN/NF1. Tanto no indivíduo com SN/NF1 (caso 3) como nos dois casos adicionais com NF1 e SN possível, não foram identificadas mutações. Nesta situação, pode justifica-se o estudo molecular do gene NF1 ²⁷.

Em relação à correlação genótipo-fenótipo, os nossos resultados estão globalmente de acordo com o até agora descrito ⁹⁻¹⁵. A análise comparativa discutida diz respeito apenas aos onze casos com SN definitivo.

O espectro de cardiopatias encontrado em doentes com mutação identificada é semelhante ao já descrito para o SN ¹². A estenose pulmonar (EP), a anomalia mais comum no SN, tem sido associada a uma maior frequência nos casos com mutação no gene PTPN11 ^{8-11,13-15}. No entanto, neste estudo encontramos uma frequência de estenose pulmonar semelhante nos casos com e sem mutação identificada, tal como descrito noutras publicações ¹². A cardiomiopatia hipertrófica (CMH), o segundo defeito cardíaco mais comum, está presente num número significativamente inferior de indivíduos com mutação neste gene ^{8-11,13,14}. Confirmámos este facto na medida em que em

ambos os casos de CMH não foram identificadas mutações. Um aspecto interessante é que a CMH é encontrada em doentes com ML/LS, associada a mutações nos exões 7 e 12 ¹².

Neste estudo, ambos os casos *index* com mutação identificada apresentavam canal atrioventricular (CAV), anomalia ausente nos restantes casos de SN sem mutação identificada. O CAV é uma anomalia normalmente pouco frequente no global das cardiopatias isoladas e sindrómicas (excepção feita naturalmente em relação ao Síndrome de Down) e particularmente em indivíduos com SN, embora estejam descritos coortes de SN com elevada prevalência de CAV parcial ³. A observação na nossa amostra (apesar da sua reduzida dimensão) de uma frequência bastante superior de CAV no grupo com mutação identificada parece ser um aspecto significativo e a ter em conta em futuros estudos.

Outras anomalias cardíacas, como tetralogia de Fallot ou coarctação da aorta, não foram até agora encontrados em indivíduos com mutação no gene PTPN11 ¹². Foi proposto, por outro lado, uma maior frequência de mutações na região N-SH2, em relação à região PTP, em doentes com cardiopatia congénita ¹².

A expressividade variável já conhecida no SN é aqui bem documentada na família identificada com a mutação N308D (caso 2): a mesma mutação origina no pai estenose pulmonar e na filha canal atrioventricular completo. A etiologia das cardiopatias congénitas é certamente multifactorial e o gene PTPN11 desempenha um papel significativo apenas numa minoria dos casos uma vez que não foram identificadas mutações neste gene em amostras de doentes com cardiopatia congénita isolada ²⁹.

Quanto a características extracardíacas, não há consensos, mas a regra será não haver associações relevantes ⁹, como se pode constatar pela análise do Quadro III, que mostra a variabilidade encontrada nos dados dos vários estudos publicados. Contudo, alguns deles encontram correlações como por exemplo: entre mutação identificada e baixa estatura ^{12,13} ou com alterações hematológicas ¹⁴. Foi colocada a hipótese de mutações específicas estarem associadas ao desenvolvimento de doenças mieloproliferativas, nomeadamente leucemia mielomonocítica juvenil ^{9,15}. É o caso da mutação D61G identificada no caso 1. Esta criança tem esplenomegália e trombocitopenia ligeira sem causa identificada e necessita naturalmente de vigilância adequada, sendo de referir que já passou a idade crítica para o desenvolvimento de leucemia mielomonocítica juvenil e que a evolução desta é normalmente favorável nestes doentes.

A definição de características sugestivas de envolvimento do gene PTPN11 não foi até agora conseguida. Indivíduos com mutação no gene PTPN11 identificada são fenotipicamente indistinguíveis dos sem mutação identificada. Este facto está patente no Quadro III e nas Figuras 1 e 2 (que contêm fotografias de indivíduos sem e com mutação identificada, respectivamente). De notar apenas, a menor prevalência de macrocefalia nos três casos com mutação identificada, uma característica de SN, não referida em outras publicações mas de significado difícil de avaliar.

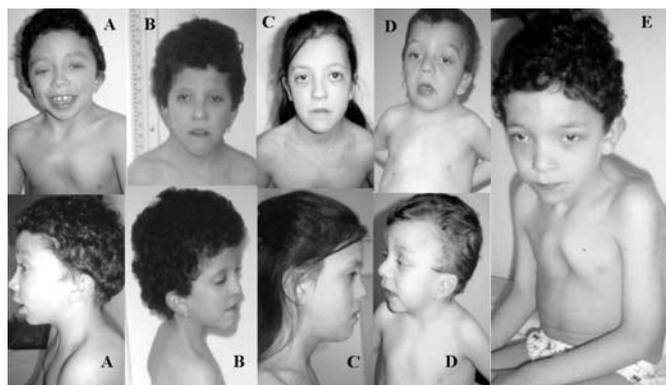


Figura 1 – Exemplos de características fenotípicas dos indivíduos com SN sem mutação identificada no presente estudo. A – caso 6 aos 8 anos; B – caso 7 aos 8 anos; C – caso 8 aos 8 anos e 6 meses; D – caso 9 aos 3 anos e 11 meses; E – caso 10 aos 9 anos.



Figura 2 – Características fenotípicas dos 3 indivíduos com mutação identificada no gene PTPN11. A e B – caso 1 com 1 ano e 9 anos e 10 meses, respectivamente; C – caso 2 aos 4 anos; D – pai do caso 2 aos 33 anos.

A importância da selectividade dos critérios utilizados é, contudo, realçada em praticamente todos os estudos, sendo sugerido que a presença de um número maior de critérios diagnósticos se relacionaria com uma maior probabilidade de encontrar mutações¹³. O grupo analisado de onze casos com SN definitivo preenchia claramente os critérios diagnósticos (van der Burgt⁶, os mesmos utilizados por Tartaglia⁹), não podendo esta questão justificar a baixa taxa de detecção encontrada. Por outro lado, o facto de não terem sido identificadas mutações nos cinco casos estudados com SN possível, nos quais apenas alguns critérios estavam presentes, corrobora a relevância deste aspecto. Não podemos deixar de referir que os vários estudos utilizam critérios de diagnóstico com ligeiras diferenças, o que adiciona alguma ambiguidade à subjectividade inerente da classificação de um *facies* como sugestivo/típico de SN.

Nos dois casos *index* com mutação identificada neste estudo, encontramos antecedentes pessoais de quilotórax, não descritos nos outros doentes, o que confirma uma maior susceptibilidade para anomalias do sistema linfático neste grupo. Não existem dados referidos em outros estudos que possam esclarecer melhor este aspecto. Apenas um estudo discute este assunto e encontra frequências semelhantes de quilotórax nos dois grupos¹⁴.

A avaliação psicológica dos casos de SN tem sido relativamente pouco estudada. A referência continua a ser o estudo de van der Burgt *et al*, 1999³⁰, que avalia a função cognitiva em indivíduos com SN em idade escolar (n=35). O Quadro V pretende comparar os nossos resultados com este estudo. Com base nas características fenotípicas, naquele artigo os indivíduos foram classificados, consoante o padrão de características fenotípicas/critérios de diagnóstico observados em cada caso, em “SN moderado” e “SN grave” (grupo onde se enquadraria a grande maioria da nossa amostra), tendo-se associado este segundo grupo a um défice cognitivo mais importante. Verificou-se uma variabilidade evidente nas diferentes funções cognitivas e sociais, também observada na nossa avaliação. Discrepâncias extremas entre o QI-Verbal (QI-V) e o QI-Realização (QI-R) são mais frequentes em indivíduos com SN grave, enquanto que indivíduos com SN moderado apresentam mais frequentemente um padrão particular em que QI-V>QI-R. Paradigma desta situação particular é, por exem-

Quadro V – Quadro comparativo dos resultados da avaliação psicológica no grupo de doentes com SN definitivo neste estudo com o estudo de van der Burgt, 1999³⁰.

	Presente estudo	van der Burgt <i>et al</i> . 1999		
		total	SN moderado	SN grave
QI Total				
média (min-max)	57,1 (51-90)	86,14 (48-130)	90,8	80,6
QI Verbal				
média	63,78	89,26	95,26	82,13
QI Realização				
Média	56,89	85,86	87,37	84,06
Atraso Mental (QI<70)	88,9%	23%	-	-
QI normal (>85)	11,1%	34%	-	-
Ensino especial	90%	43%	21%	70%

plo, no nosso estudo, o caso 6, com QI-V de 99 e um QI-R de 86. Aliás, este é o nosso único caso *index* avaliado com um QI considerado normal, superior a 85.

Observamos no nosso estudo uma frequência de atraso mental (88,9%) extremamente elevada, o que pode estar relacionado com o facto de esta ser uma situação claramente subdiagnosticada e em que apenas serão referenciados a consultas de genética os casos mais graves com o correspondente enviesamento da nossa amostra (o que também é demonstrado pela elevada prevalência de baixa estatura assim como de outras características fenotípicas). De referir que, como é habitual neste tipo de patologia, existem limitações importantes neste tipo de avaliação de desenvolvimento, não só relacionadas com a adaptação da escala utilizada para idades precoces como pelas dificuldades de compreensão e de concentração/atenção notadas que, por exemplo, impossibilitaram a realização de qualquer tipo de avaliação num dos casos (caso 10). Por outro lado, nunca é demais referir o carácter multifactorial no desenvolvimento intelectual e que outras causas podem estar envolvidas, sendo imperativo a realização de uma investigação etiológica apropriada nestes casos, podendo ser necessário prosseguir a investigação nos casos com mutação identificada e com um défice intelectual grave.

Quanto à comparação entre os grupos com e sem mutação PTPN11 (Quadro III), os vários estudos são pouco detalhados neste campo mas tudo indica que a variabilidade será a regra em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles. Foi sugerido em alguns estudos que a mutação no *hotspot* N308D (922A>G) estaria associada a uma menor prevalência de défice cognitivo^{9,15}. Na família identificada, o pai recusou a avaliação psicológica (embora aparentemente normal) e a filha tem um QI total de 51.

Uma criança com SN deverá ser sempre submetida a uma cuidada avaliação do desenvolvimento em idade precoce de modo a permitir a implementação das medidas antecipatórias de intervenção adequadas. Esta é uma das principais áreas de intervenção dos cuidados médicos na promoção e vigilância de saúde em crianças/adultos com SN.

Conclusões

Sendo o SN uma patologia frequente, subdiagnosticada e que se relaciona com diversas áreas de intervenção médica, tanto em crianças como em adultos, o seu seguimento através de um correcta abordagem interdisciplinar não pode ser negligenciado. Este passa impreterivelmente por aconselhamento genético cuidadoso, pelo acompanhamento dos resultados da investigação e pela realização de mais estudos na população portuguesa de modo a clarificar todos estes aspectos.

O estudo molecular do gene PTPN11, pelo menos dos exões 3 e 8, deve ser, na nossa opinião, incluído na prática clínica quando cumpridos os critérios diagnósticos de SN. As vantagens desta medida são múltiplas: confirmar o diagnóstico e permitir um aconselhamento genético mais preciso (e mesmo possibilitar um diagnóstico pré-natal, nos casos em que a gravidade o justifique); permitir um melhor seguimento de alguns casos, como nos casos com mutações que confirmam maior

susceptibilidade para doenças mieloproliferativas; explorar o estabelecimento de outras correlações genótipo-fenótipo; seleccionar os casos para futuras terapêuticas específicas, dirigidas ao bloqueio da via metabólica da proteína SHP-2, tendo já havido alguns estudos neste sentido e, por exemplo, na eventualidade de haver alguma conclusão sobre os benefícios da terapêutica com hormona do crescimento, também objecto de múltiplos estudos; permitir avaliar melhor os casos sem mutação identificada no estudo completo, na tentativa de esclarecer a sua etiopatogenia como é o caso do pequeno número de casos de SN com mutação no gene *KRAS*.

Referências

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116:373-80.
2. Noonan, JA. Noonan syndrome. An update and review for the primary paediatrician. *Clin Pediatr* 1994;33:548-55.
3. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999;135:703-6.
4. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child* 1974;127:48-55.
5. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elswawi MM, Hol F, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet* 1994;8:357-60.
6. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994;53:187-91.
7. van der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form *Am J Med Genet* 2000;94:46-51.
8. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29:465-8.
9. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002;70:1555-63.
10. Maheshwari M, Belmont J, Fernbach S, Ho T, Molinari L, Yakub I, et al. PTPN11 Mutations in Noonan syndrome type I: detection of recurrent mutations in exons 3 and 13. *Hum Mutat* 2002;20:298-304.
11. Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Wiczorek D, et al. Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 2003;11:201-6.
12. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C, et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet* 2003;49:704-8.
13. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr* 2004;144:368-74.
14. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y, et al. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syn-

- drome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3359-64.
15. Jongmans M, Otten B, Noordam K, van der Burgt I. Genetics and Variation in Phenotype in Noonan Syndrome. *Horm Research* 2004;62(3):56-9.
 16. Chen B, Bronson RT, Klamann LD, Hampton TG, Wang JF, Green PJ, et al. Mice mutant for Egfr and Shp2 have defective cardiac semilunar valvulogenesis. *Nat Genet* 2000;24:296-9.
 17. Fragale A, Tartaglia M, Wu J, Gelb BD. Noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 mutants cause EGF-dependent prolonged GAB1 binding and sustained ERK2/MAPK1 activation. *Hum Mutat* 2004;23:267-77.
 18. Lee WH, Raas-Rotschild A, Miteva MA, Bolesco G, Rein A, Gillis D, et al. Noonan Syndrome type 1 with PTPN11 3 bp deletion: structure-function implications. *Proteins* 2005;58:7-13.
 19. Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, Song X, Buechner J, Jung A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2003;34:148-50.
 20. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, et al. Paternal germline and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2004;75:492-7.
 21. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006;38:331-6.
 22. Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns JP. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2002;39:571-4.
 23. Ion A, Tartaglia M, Song X, Kalidas K, van der Burgt I, Shaw AC, et al. Absence of PTPN11 mutations in 28 cases of cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome. *Hum Genet* 2002;111:421-7.
 24. Schollen E, Matthijs G, Legius E, et al. Mutation in the gene for protein tyrosine phosphatase SHP-2 (PTPN11) in a large family with Noonan/cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 2002:P0775
 25. Nihori T, Aori Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006; 38:294-6.
 26. De Luca A, Botillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellachio A, et al. *NFI* gene mutations represent the major molecular event underlying Neurofibromatosis-Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet* 2005. 77:1092-101.
 27. Troger B, Kutshe K, Bolz H, Luttgen S, Gal A, Almassy Z, et al. No mutation in the gene for Noonan syndrome, PTPN11, in 18 patients with Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2003;121:82-4.
 28. Aoki Y, Nihori T, Kwame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, et al. Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello Syndrome. *Nat Genet* 2005;37:1038-40.
 29. Weisman C, Hager A, Kaenmmerer H, Maslen C, Morris C, Schranz D, et al. *PTPN11* mutations play a minor role in isolated congenital heart disease. *Am J Med Genet* 2005;136A:146-51.
 30. van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, Assman-Hulsmans C, Gabreels F, Otten B, et al. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr* 1999;135:707-13.



Tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade na criança

Fernanda Rodrigues, Luís Lemos

Serviço de Urgência. Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

Objectivos - Avaliar a efectividade da terapêutica com amoxicilina nas pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), admitidas no nosso Serviço de Urgência (SU), no contexto de um país em que o *S. pneumoniae* apresenta níveis relativamente elevados de resistência à Penicilina. Análise do impacto de propostas de tratamento anteriormente efectuadas.

Material e métodos – Durante 6 meses (Outubro de 2004 a Março de 2005) foram avaliadas prospectivamente todas as crianças com PAC admitidas no SU. Os resultados obtidos foram comparados com os de um estudo efectuado em 1999, para avaliar se o padrão de prescrição se tinha modificado.

Resultados: A amoxicilina foi prescrita em 135 casos (87%) e os macrólidos em 19 (12,2%). A evolução foi boa em todos. No estudo de 2004-5 foram utilizados antibióticos de menor espectro: a amoxicilina foi escolhida em 87% dos casos comparada com 16,7% no estudo de 1999; a prescrição de amoxicilina+ácido clavulânico e cefuroxime axetil em conjunto diminuiu de 60% no estudo anterior para 1,2%.

Conclusões: Apesar dos níveis de resistência do *S. pneumoniae* à penicilina em Portugal, a maioria das PAC pode ser tratada em casa com amoxicilina, com bons resultados e sem complicações. Programas de avaliação e de melhoria da qualidade de prescrição, tendo em conta o conhecimento dos germens e suas susceptibilidades, devem ser implementados e mantidos.

Palavras-chave: pneumonias adquiridas na comunidade, tratamento, criança.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):154-7

Treatment of community-acquired pneumonia in children

Abstract

Aims - To evaluate the outcome of community-acquired pneumonia (CAP) admitted to our Emergency Service (ES), treated with amoxicillin, in the context of a country where *S.*

pneumoniae has relatively high levels of resistance to penicillin. To assess the impact of previous proposals on prescription.

Material and methods – During 6 months (October 2004 - March 2005), every children admitted to our ES with CAP was evaluated prospectively. Antibiotic prescription from this period was compared with results from a previous study, performed in 1999, to determine whether treatment of CAP at our ES had changed.

Results: Amoxicillin was prescribed in 135 cases (87%) and macrolides in 19 (12,2%). The clinical response was good in all. Narrow spectrum antibiotics were used in the 2004-5 study: amoxicillin was the choice in 87% of the cases compared with only 16,7% in the 1999 study; amoxycillin+clavulanate and cefuroxime axetil prescription together decreased from 60% to 1,2%.

Conclusion: Although important levels of *S. pneumoniae* penicillin-resistance are found in our country, the majority of children with CAP may be treated with amoxicillin, at home, with good results and no complications. Programs to improve the quality of prescription with information on ongoing knowledge of likely pathogens and their susceptibilities should be implemented and maintained.

Key-words: community-acquired pneumonia, treatment, children

Acta Pediatr Port 2006;37(4):154-7

Introdução

O *Streptococcus pneumoniae* é a bactéria predominante como causa de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), desde o primeiro ano de vida e a sua importância mantém-se ao longo da idade pré-escolar e escolar¹⁻⁸.

A maioria dos estudos recentes que tentaram investigar exaustivamente a etiologia das PAC em idade pediátrica concluem que nem a clínica nem os exames hematológicos ou radiológicos permitem uma diferenciação segura das causas víricas ou bacterianas. As consolidações lobares ou segmentares

Recebido: 04.01.2006

Aceite: 07.06.2006

Correspondência:

Fernanda Rodrigues
Serviço de Urgência
Hospital Pediátrico de Coimbra
Av. Bissaya Barreto
3000-075 Coimbra
E-mail: frodrigues@hpc.chc.min-saude.pt

associam-se, todavia, muito mais frequentemente a bactérias, nomeadamente a *S. pneumoniae*. Os estudos que testam a eficácia dos antibióticos, sempre de escolha empírica nas PAC, têm em conta estas limitações¹⁻⁸.

A resistência das bactérias aos antimicrobianos constitui um problema preocupante a nível mundial. A monitorização, a nível Europeu, da susceptibilidade do *S. pneumoniae*, foi iniciada em 1998 e um primeiro estudo revelou uma relação proporcional entre a prescrição de antibióticos e o nível de resistências bacterianas⁹.

Em 2002, Portugal era o quarto país da União Europeia com maior consumo ambulatorio de antibióticos e no aspecto qualitativo também tínhamos um consumo desequilibrado⁸⁻¹⁰.

Num estudo Europeu referente a estirpes invasivas de *S. pneumoniae*, colhidas entre 1998 e 1999, verificou-se que no nosso país, 19% eram não susceptíveis à Penicilina. Aquele valor era dos mais elevados da Europa e contrastava claramente com os correspondentes aos países do norte (1-4%), onde a prescrição antibiótica é mais ponderada⁹.

A monitorização dos dados microbiológicos nacionais do ambulatorio tem sido realizada, para o *S. pneumoniae*, desde 1997. De 1997 a 2002, a prevalência de *S. pneumoniae* resistente à penicilina variou de 20,3 a 25%, com resistências intermédias a variar entre 3,5% e 18,3% e resistências elevadas (superior a 2mg/L) a variar entre 18,5 e 5%, mantendo-se relativamente estáveis nos últimos anos. Em 2002, 18% das estirpes tinham uma susceptibilidade intermédia para a penicilina sendo a resistência de elevado nível de 5%. Em outro estudo efectuado em 2001-2002, o total da resistência das estirpes colhidas em idade pediátrica foi de 28%, não sendo discriminados os valores da resistência intermédia e de nível elevado¹¹⁻¹⁴.

Em estirpes de *S. pneumoniae* da nasofaringe, colhidas em crianças admitidas num Serviço de Urgência em Lisboa, entre 1997 e 2000, a resistência intermédia e de elevado nível eram respectivamente de 23% e 1,5%¹⁵.

Em Portugal a penicilina oral já não está comercializada. Aceita-se que a amoxicilina, na dose de 80-100 mg/kg/24 h, é eficaz mesmo para a maioria das estirpes de *S. pneumoniae* com níveis elevados de resistência à penicilina^{6,11,16-19}.

Na nossa experiência, a maioria das PAC, em crianças não portadoras de patologia crónica, pode ser tratada com êxito no domicílio²⁰.

Efectuámos um estudo retrospectivo, referente ao período de Janeiro a Dezembro de 1999, para avaliação do tratamento das PAC no Serviço de Urgência (SU), em crianças com alta imediata para o domicílio ou após curta estadia nas Unidades de Internamento de Curta Duração (UICD). Foram incluídas todas as crianças que tinham evidência clínica de pneumonia e imagem radiológica de condensação lobar ou segmentar, derrame pleural, padrão intersticial ou broncopneumonia. Identificaram-se 227 crianças com PAC, 80,2% em idade pré-escolar. Os antibióticos prescritos foram amoxicilina+ácido clavulânico em 97 (42,7%), macrólidos em 46 (20,2%), cefuroxime axetil em 39 (17,1%), amoxicilina em 38 (16,7%) e

ceftriaxone em 7 (3%). Fizemos uma reflexão crítica e um programa para melhorar a qualidade de prescrição foi implementado, com proposta de terapêutica com amoxicilina em primeira linha ou macrólido nos casos em que a presença de um germen atípico fosse fortemente suspeita. Antibióticos de mais largo espectro seriam reservados para crianças com tratamento prévio sem sucesso e eventualmente para crianças abaixo dos 6 meses²⁰.

O objectivo do presente estudo foi avaliar a efectividade da terapêutica com amoxicilina nas PAC admitidas no nosso SU, no contexto de um país em que o *S. pneumoniae* apresenta níveis relativamente elevados de resistência à Penicilina. Pretendemos ainda analisar o impacto da proposta de tratamento anteriormente referida¹⁸.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante 6 meses (Outubro de 2004 a Março de 2005) foram avaliadas prospectivamente todas as crianças com PAC admitidas no SU e que tiveram alta para o domicílio directamente ou após curta estadia em UICD (menos de 48 horas). Os diagnósticos de PAC basearam-se numa clínica compatível (taquipneia, tiragem infra ou intercostal, tosse, fevres) e na existência de imagens radiológicas de condensações lobares ou segmentares, derrame pleural, infiltrado intersticial ou broncopneumonia. Foram excluídos todos os casos em que as radiografias mostravam apenas reforço bronco-vascular perihilar. As radiografias foram sempre vistas pelo mesmo observador e nos casos em que a sua interpretação era duvidosa prevaleceu a opinião dos radiologistas pediátricos.

Para cada criança foram registados os seguintes parâmetros: idade, imagem radiológica, antibiótico utilizado (e no caso da amoxicilina a dosagem prescrita), tempo de duração da febre, evolução da tosse e do estado geral e se alteração da medicação inicial, qual a razão para tal.

Todas as crianças foram reavaliadas no final do tratamento.

Foram excluídos desta análise os seguintes casos: pneumonia em contexto clínico de bronquiolite, casos que chegaram ao SU com medicação antibiótica prévia (9) e crianças posteriormente internadas para o Serviço de Medicina (5) (dois com macrólido, um com ampicilina, um com amoxicilina e um com amoxicilina+ácido clavulânico) ou para a Unidade de Cuidados Intensivos (2). As razões para o internamento foram vômitos, necessidade de oxigénio suplementar e necessidade de ventilação mecânica nos dois últimos casos. Estes apresentavam radiografia do tórax com padrão intersticial.

Não foi objectivo do presente estudo a investigação etiológica das PAC e não foram efectuados sistematicamente outros exames complementares de diagnóstico. Radiografias de controlo só foram realizadas em casos excepcionais.

A escolha do antibiótico em cada caso ficou a cargo do Pediatra/Interno de Pediatria que observou a criança no SU.

Foi considerada boa evolução clínica o desaparecimento da febre e melhoria da tosse e estado geral nas 72 horas após início do tratamento.

A prescrição antibiótica neste período foi comparada com os resultados do estudo de 1999 atrás referido, para determinar se o padrão de prescrição se tinha alterado.

Face aos dados mais recentes da literatura, nomeadamente da etiologia bacteriana predominante e da eficácia da amoxicilina nas doses propostas, consideramos que as atitudes terapêuticas se baseiam em evidência científica^{1-8,16}.

RESULTADOS

Durante o período de estudo, cumpriram critérios de inclusão 161 crianças (81 do sexo feminino). Em seis casos não houve possibilidade de contacto posterior com os pais, pelo que os respectivos processos clínicos foram excluídos. Das restantes 155 crianças, 52 tinham idade igual ou inferior a 2 anos, 78 tinham mais de 2 e menos de 5 anos e as restantes 25 tinham mais de 5 anos. A distribuição mensal foi uniforme.

O padrão radiológico foi de tipo lobar/segmentar em 90 casos (58%). Não foram identificados casos com padrão intersticial ou derrame pleural.

Os antibióticos prescritos foram amoxicilina em 134 casos (86%) (dose superior a 80 mg/kg/24h em 114), macrólidos em 19 (12,2%), amoxicilina+ácido clavulânico e cefuroxime axetil em um caso cada. Em duas crianças a terapêutica com amoxicilina foi precedida durante algumas horas por ampicilina por via endovenosa.

Em 151 dos 155 casos o antibiótico inicialmente prescrito não foi substituído por outro. Nos quatro casos em que houve modificação, as razões estão apresentadas no Quadro I.

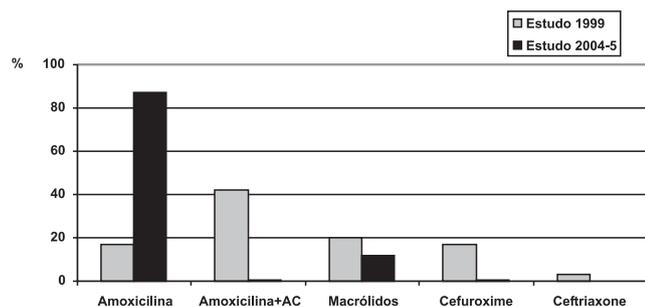
Em todos foi confirmada uma boa evolução clínica.

Na Figura 1 estão indicadas as proporções dos antibióticos prescritos nos estudos de 1999 e no de 2004-5.

Quadro I – Casos em que foi modificada a terapêutica antibiótica.

1ª escolha	2ª escolha	Razão da mudança (local)
macrólido	amoxicilina	Persistência da febre (SU-HP)
macrólido (E)	macrólido (C)	Má tolerância (SU-HP)
amoxicilina	amoxicilina+AC	OMA (ORL)
amoxicilina	?	? (Médico Família)

Legenda: **E** – eritromicina, **C** – claritromicina, **AC** – ácido clavulânico, **OMA** – otite média aguda.



Legenda: **AC** – Ácido clavulânico.

Figura 1 – Comparação entre a proporção de prescrição de antibióticos nos estudos retrospectivo e prospectivo.

DISCUSSÃO

A escolha do antibiótico nos casos de PAC, em crianças habitualmente saudáveis é, em todo o Mundo, empírica. De facto, não há critérios clínicos nem meios complementares de diagnóstico que permitam diferenciar com rigor a etiologia bacteriana da vírica¹⁻⁸. O diagnóstico foi baseado na clínica e imagem radiológica, que, embora possam ser sugestivos, não distinguem claramente pneumonia vírica de bacteriana. No entanto, a consolidação lobar é mais frequentemente encontrada na pneumonia bacteriana⁶ e todas as crianças com este padrão radiológico foram tratadas com amoxicilina e tiveram uma boa evolução. Sabemos que alguns dos casos englobados nesta casuística podem ter sido causados por vírus, isolados ou associados a infecção bacteriana (sobretudo nos primeiros anos de vida, visto que o estudo se realizou no Outono e Inverno) ou por bactérias atípicas e a evolução favorável ser devida a infecções auto-limitadas, por qualquer daqueles germens.

Idealmente, a terapêutica devia ser dirigida especificamente ao agente patogénico identificado, mas isto não é possível na prática clínica pediátrica^{6,8}.

No estudo de 2004-5, 84% das crianças tinham idade pré-escolar. Sendo o *S. pneumoniae* a bactéria predominante nas PAC, sobretudo nos primeiros anos de vida, a amoxicilina deverá ser o antibiótico de primeira escolha, por ser o de espectro mais próximo da penicilina, de muito boa eficácia e também o mais económico. Em muito poucos casos (21/135, 15,7%), foi utilizada uma dose de 50 mg/kg/24h. Eram crianças em idade escolar, teoricamente com menos factores de risco para *S. pneumoniae* resistente à penicilina. No entanto, pensamos que, apesar da evolução favorável de todos, no actual contexto de resistência do *S. pneumoniae* em Portugal, esta dosagem não se justifica.

Foram usados antibióticos de menor espectro no estudo de 2004-5, quando comparado com o de 1999: a amoxicilina foi a escolha em 87% dos casos, comparada com a sua utilização em 16,7% em 1999. A prescrição de amoxicilina+ácido clavulânico e cefuroxime axetil passou de 60% para 1,2% no estudo de 2004-5.

O actual padrão de prescrição de antibióticos teve em conta as sugestões dadas 5 anos antes e corresponde, globalmente, a um bom contributo para a utilização racional destes fármacos, nesta situação clínica.

Estes dados confirmam que a maioria das PAC pode ser tratada em casa, com amoxicilina, com bons resultados e sem complicações.

A preocupação em relação ao aumento das resistências aos antimicrobianos levou à implementação, em vários países, de recomendações para o seu controlo. Em Portugal, se fizermos um sério esforço de racionalização na utilização de antibióticos associado à utilização da imunização anti-pneumocócica, poderemos diminuir os actuais níveis de resistência do *S. pneumoniae*, sendo possível antever um quadro microbiológico favorável, que continue a permitir a actual utilização preferencial da amoxicilina nas PAC.

Conclusão

Apesar dos níveis de resistência do *S. pneumoniae* à Penicilina em Portugal, a maioria das PAC pode ser tratada em casa com amoxicilina, com bons resultados e sem complicações. Programas de avaliação e de melhoria da qualidade de prescrição, tendo em conta o conhecimento dos germens e suas susceptibilidades, devem ser implementados e mantidos.

Estes princípios são benéficos em termos económicos e provavelmente também em termos de resistências.

Referências

1. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H *et al.* Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
2. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C *et al.* Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
3. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.
4. Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community-acquired pneumonia – a prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000;83:408-12.
5. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T *et al.* Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.
6. McCracken GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:924-8.
7. Clements H, Stephenson T, Gabriel V, Harrison T, Millar M, Smyth A *et al.* Rationalised prescribing for community acquired pneumonia: a closed loop audit. *Arch Dis Child* 2000;83:320-4.
8. McCracken GH. Etiology and treatment of pneumonia. *Ped Infect Dis J* 2000;19:373-7.
9. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK *et al.* ; European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82.
10. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
11. Cristino JM, Fernandes ML, Grupo de Estudo Português do Programa “Alexander”. Projecto “Alexander”: Estudo multicêntrico internacional de susceptibilidade aos antimicrobianos das principais bactérias responsáveis por infecções respiratórias baixas na comunidade. O primeiro ano de participação de Portugal. *Rev Port Pneumol* 1998;IV(6):581-90.
12. Melo-Cristino J, Fernandes ML, Serrano N; Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory Pathogens. A multicenter study of the antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from patients with community-acquired lower respiratory tract infections in 1999 in Portugal. *Microb Drug Resist* 2001;7:33-8.
13. Cristino JM, Fernandes ML, Serrano N; Grupo de Estudo Português de Bactérias Patogénicas Respiratórias. Susceptibilidade aos antimicrobianos de *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* de infecções respiratórias adquiridas na comunidade em 2000. *Acta Med Port* 2001;14:459-68.
14. Cristino JM, Serrano N, Grupo Português de bactérias patogénicas respiratórias. Estudo Viriato: actualização de dados de susceptibilidade aos antimicrobianos de bactérias responsáveis por infecções respiratórias adquiridas na comunidade em Portugal em 2001 e 2002. *Rev Port Pneumol* 2003;IX(84):293-310.
15. Neto AS, Lavado P, Flores P, Dias R, Pessanha MA, Sousa E *et al.* Risk factors for the nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens by portuguese children: phenotype and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2003;9:99-108.
16. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
17. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM *et al.* Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
18. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
19. Garau J. Basing empiric treatment choices for respiratory tract infection on the results of the Alexander Project. *J Chemother* 1999;11:51-5.
20. Lemos L. Pneumonias em idade pediátrica, adquiridas na comunidade: reflexão sobre orientação antibiótica. *Saúde Infantil* 2001;23(2):5-14.



Doença de von Willebrand: dificuldades no diagnóstico

Luisa Aires de Sousa, Anabela Ferrão, Anabela Morais

Clínica Universitária de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Resumo

A doença de von Willebrand (DvW), provocada por uma alteração quantitativa ou qualitativa do factor de von Willebrand (fvW), é a causa hereditária de hemorragia mais frequente. Existem três tipos principais, que condicionam uma maior ou menor gravidade do quadro clínico.

Com o objectivo de ilustrar as dificuldades no diagnóstico e algumas particularidades da evolução na DvW, são apresentados e discutidos três casos clínicos. O primeiro é um caso de DvW tipo 1 associado a disfunção plaquetária, que pode cursar com a DvW e em que os resultados normais dos testes de coagulação dificultaram o diagnóstico. No segundo, um caso de DvW tipo 2B, as manifestações clínicas iniciais consistiram em discrasia cutâneo-mucosa associada a trombocitopenia isolada, seguidas por um período assintomático prolongado, vindo depois a manifestar-se menorragia de controlo difícil. Por último, um caso de DvW tipo 3 com manifestação hemorrágica grave, relacionada com níveis plasmáticos muito baixos de fvW.

A suspeita diagnóstica da DvW baseia-se na história clínica e a confirmação laboratorial nem sempre é fácil, em especial na DvW tipo 1. Os testes de coagulação (APTT e TP) são normais na grande maioria dos casos podendo, contudo, haver um prolongamento variável do APTT. Os testes de hemostase primária (TH, PFA-100) estão geralmente alterados, mas não são específicos nem sensíveis para deficiências ligeiras do fvW. O diagnóstico laboratorial da DvW assenta num painel de testes, que inclui: doseamento do antigénio do fvW; actividade do cofactor da ristocetina; factor VIII; análise multimérica do fvW.

Palavras-chave: Doença de von Willebrand; factor de von Willebrand; factor de coagulação VIII; menorragia; trombocitopenia; desmopressina.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):158-61

von Willebrand disease: diagnostic difficulties

Abstract

von Willebrand's disease (vWD) is due to a quantitative or qualitative defect in von Willebrand factor (vWf) and it is the

most common congenital bleeding disorder. vWD is classified into three main phenotypes which determine, to a large degree, the severity of clinical manifestations.

Exemplifying the diagnostic difficulties and some particularities in the course of vWD, we present three cases. The first one is a case of type 1 vWD with platelet dysfunction in which the coagulation tests results have made the diagnosis more difficult. In the second case, type 2B vWD, the initial clinical manifestations, petechiae and mucosal bleeding with isolated thrombocytopenia, followed by a prolonged asymptomatic period and then menorrhagia beginning at menarche, show some particularities of the disease. The last case, type 3 vWD had severe hemorrhage related to very low vWf levels.

The diagnosis of vWD is suggested by the clinical history and the laboratory diagnosis isn't always easy, especially in the case of vWD type 1. Coagulation tests (PT, aPTT) are typically normal or the aPTT may be variably prolonged. Tests of primary haemostasis (the PFA-100) usually are abnormal, but aren't neither specific nor sensitive for small deficiencies of vWf. The specific laboratory diagnosis of vWD is established by a panel of tests: levels of vWf antigen and factor VIII, ristocetin cofactor activity and vWf multimeric analysis. Owing to the limited sensitivity, specificity and reproducibility of these tests, none of them alone suffices to make a diagnosis and false negative results are frequently encountered.

Key words: von Willebrand's disease (vWD); von Willebrand factor (vWf); coagulation factor VIII (fVIII); menorrhagia; thrombocytopenia; desmopressin.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):158-61

Introdução

A doença de von Willebrand (DvW), causada por uma alteração quantitativa ou qualitativa do factor de von Willebrand (fvW), é a causa hereditária de hemorragia mais frequente. Apresenta uma prevalência de 2 a 3%, afecta ambos os sexos e todas as raças e etnias¹⁻⁴. O fvW é uma proteína multimérica do plasma, com duas funções principais na hemostase: formação do trombo plaquetário e transporte do factor de coagula-

Recebido: 01.03.2005

Aceite: 11.05.2006

Correspondência:

Luisa Aires de Sousa
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1699 Lisboa, Portugal
E-mail: luisa-a-s@sapo.pt

ção VIII (fVIII), estabilizando-o e prolongando a sua semi-vida na circulação². Consequentemente, surgem na DvW alterações quer na formação do trombo plaquetário, quer na formação do coágulo de fibrina, estas últimas relacionadas com o defeito secundário do fVIII. As manifestações clínicas principais da DvW – hemorragias das mucosas, como epistaxis ou menorragia (típicas das trombocitopatias) e hemorragia prolongada após intervenções cirúrgicas (típica das coagulopatias) – ilustram bem o defeito “duplo” da hemostase que caracteriza esta doença.

Existem três tipos principais da DvW, que condicionam uma maior ou menor gravidade do quadro clínico já referido: tipo 1, o mais frequente, caracterizado por uma diminuição parcial da quantidade de fvW e factor VIII; tipo 2, devido a alterações funcionais do fvW, por sua vez dividido em quatro subtipos (2A, 2B, 2M e 2N) e tipo 3, o mais raro, em que o fvW é quase inexistente e o factor VIII apresenta diminuição marcada^{1,3,7,8}.

Casos Clínicos

Serão apresentados três casos de Doença de von Willebrand, seguidos na instituição de filiação dos autores e que ilustram alguns aspectos da dificuldade de diagnóstico, bem como particularidades da evolução desta doença.

Caso clínico I. Jovem do sexo feminino, 17 anos de idade, caucasiana, sem antecedentes pessoais ou familiares a assinalar, referenciada à Consulta de Hematologia por trombocitopenia. Referia equimoses frequentes e espontâneas, sobretudo a nível dos membros, epistaxis esporádica e menorragia, com cerca de seis meses de evolução. Do exame objectivo salientava-se bom estado geral, equimoses dispersas (em maior número nos membros), sem evidência de hemorragia activa e sem adenomegalias nem organomegalias. Dos resultados dos exames complementares de diagnóstico que tinha realizado até à data, destacavam-se: trombocitopenia (com valores na ordem de 80.000/ μ L), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial activado (APTT) normais. O estudo da DvW, incluindo doseamento do antigénio do fvW, actividade do cofactor da ristocetina e nível do factor VIII, tinha apresentado resultados dentro da normalidade. O mielograma e a biópsia osteo-medular também não tinham revelado alterações. Decidiu-se repetir o hemograma (com plaquetas 134.000/ μ L, sem outras alterações), as provas de coagulação (mantinha TP e APTT normais) e o doseamento do factor de von Willebrand:antigénio (fvW:Ag), que não revelou alterações. O doseamento do fibrinogénio apresentou resultado dentro da normalidade. A pesquisa de anticorpos anti-fosfolípidos, ANA e anti-DNAs foi negativa. Perante a persistência das alterações referidas, optou-se por repetir o estudo completo da DvW (que foi efectuado em três ocasiões diferentes) e realizar um estudo plaquetário. O primeiro revelou: fvW:Ag 51%; fvW:Func. (CoRistocetina) 60%; factor VIII 49%; análise multimérica do fvW normal. O segundo documentou: PFA-100 > 300 (N: 96-170); quantificação de glicoproteínas plaquetárias normal; agregações plaquetárias normais, com libertação de ATP diminuída. Em várias determinações, não foi confirmada a existência de trombocitopenia (plaquetas

140.000/ μ L).

Caso clínico II. Adolescente de 12 anos, sexo feminino, caucasiana, com antecedentes de discrasia cutâneo-mucosa (petéquias e equimoses a nível dos membros e epistaxis) manifestada inicialmente aos 18 meses. Na altura, a avaliação laboratorial revelou trombocitopenia isolada (plaquetas 25.000/ μ L), com testes de coagulação (TP e APTT) normais. Aos 3 anos de idade, pela persistência da trombocitopenia sem resposta à terapêutica médica (com corticóides), foi proposta a realização de esplenectomia. Na avaliação laboratorial pré-operatória, foi detectado um prolongamento do APTT (razão doente/controlo 1.5), cuja investigação resultou na confirmação do diagnóstico de DvW tipo 2B (níveis diminuídos de: antigénio do fvW, actividade do cofactor da ristocetina, factor VIII e CBA - *von Willebrand factor collagen-binding assay*; análise multimérica do fvW compatível com DvW tipo 2B). Esteve sempre bem, sem quaisquer intercorrências, até à idade da menarca. Nesta altura, iniciou queixas de menometrorragias de controlo muito difícil, que motivaram dois internamentos, o primeiro dos quais um mês após a menarca, com necessidade de transfusão de concentrado eritrocitário e tendo também iniciado terapêutica hormonal (estro-progestativa). No dia seguinte à alta hospitalar, recorreu novamente ao Serviço de Urgência, por agravamento da menorragia. Da avaliação laboratorial realizada na admissão, salienta-se a presença de anemia grave (Hb = 4,6 g/dL), com necessidade de suporte transfusional diário (concentrados eritrocitário e de fVIII e fvW). Por grande dificuldade no controlo da hemorragia, houve necessidade de alterar duas vezes a terapêutica hormonal, registando-se melhoria apenas a partir do sétimo dia de internamento.

Caso clínico III. Adolescente de 15 anos, sexo feminino, cigana, com antecedentes pessoais de episódio de hemorragia abundante por lesão traumática do freio da língua aos 6 meses de idade, de cuja investigação resultou o diagnóstico de DvW tipo 3 (fVIII 20%, fvW < 5%, CoRistocetina < 5%, CBA < 5%; prolongamento do APTT e do PFA-100) e com necessidade, na altura, de transfusão de fVIII/fvW. Foi pela primeira vez observada na consulta de Hematologia aos 10 anos. Apresentava então um bom desenvolvimento estatura-ponderal, não tinha voltado a ter quaisquer complicações hemorrágicas, ou outras, nem necessidade de administração de fVIII/fvW. Aos 13 anos, foi internada pelo Serviço de Urgência com um quadro clínico de abdómen agudo, por hemoperitoneu. Dos exames complementares de diagnóstico então realizados, salientam-se a ecografia abdominal e a tomografia computadorizada abdomino-pélvica, que revelaram a presença de um quisto hemorrágico do ovário esquerdo. Foi feita administração de fVIII/fvW diário e instituída terapêutica hormonal estro-progestativa. Observou-se melhoria do quadro clínico ao 4º dia de internamento, embora a involução do quisto tenha sido mais demorada, com necessidade de manter a terapêutica hormonal durante três meses.

Discussão

A suspeita diagnóstica de DvW baseia-se na história clínica e a confirmação laboratorial nem sempre é fácil. O diagnóstico

laboratorial da DvW assenta num painel de testes que inclui: doseamento do antigénio do fvW; actividade do cofactor da ristocetina; factor VIII; análise multimérica do fvW. A sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade de qualquer um destes testes quando realizados isoladamente é limitada e não permite afirmar ou refutar o diagnóstico ².

O primeiro caso clínico apresentado, um caso de DvW tipo 1 (antecedentes pessoais de hemorragia, diminuição dos níveis de fvW:Ag, actividade do fvW e fVIII em três ocasiões distintas; análise multimérica do fvW normal), exemplifica algumas das dificuldades que podem surgir no diagnóstico da DvW. Por um lado, o facto dos testes de coagulação (APTT e TP) serem normais, como sucede na grande maioria dos casos de DvW tipo 1 (podendo, contudo, haver um prolongamento variável do APTT, consoante o grau de diminuição do factor VIII). Por outro lado, trata-se de um caso de DvW tipo 1 associada a disfunção plaquetária discreta (traduzida pela diminuição da libertação de ATP, com agregações plaquetárias normais) que, por vezes, cursa com a DvW. A existência de trombocitopenia não foi confirmada. É sabido que, embora os testes de hemostase primária (TH, PFA-100) estejam geralmente alterados na DvW tipo 1, não são específicos nem sensíveis para deficiências ligeiras do fvW. São também frequentes os valores normais nos resultados do painel de testes utilizados para o diagnóstico da DvW, decorrentes de elevação do nível sérico do fvW, que pode ser provocada quer por actividades fisiológicas (exercício físico, estados de *stress*), quer por fármacos (por exemplo, contraceptivos orais). No primeiro caso clínico, o carácter flutuante dos níveis do fvW que caracteriza algumas formas da doença, justifica os valores normais que tinham sido detectados nos doseamentos anteriores e ilustra, uma vez mais, a necessidade de repetição dos testes para se estabelecer o diagnóstico de DvW ⁹⁻¹¹.

No segundo caso clínico, um caso de DvW tipo 2B, também houve inicialmente dificuldade no diagnóstico, relacionada com a trombocitopenia isolada e a normalidade dos testes de coagulação. É sabido que a DvW tipo 2B pode cursar com trombocitopenia crónica fazendo, assim, diagnóstico diferencial com a Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI). No segundo caso clínico, depois de um período assintomático prolongado, é na idade da menarca que a doença se volta a manifestar, sob a forma de menorragia de controlo difícil. Esta evolução é frequente na DvW, cuja prevalência se encontra aumentada em mulheres com menorragia, constituindo a causa subjacente num número significativo destes casos ⁵. É reconhecido actualmente que 20% das raparigas com menorragia iniciada na menarca têm doença hemorrágica subjacente ³. É, pois, importante ter um elevado nível de suspeição perante estas manifestações, evitando assim o aparecimento de complicações (nomeadamente anemia crónica, com repercussões na qualidade de vida e no rendimento escolar) e a morbilidade provocada pela menstruação, nestas doentes ⁶.

No terceiro caso clínico (DvW tipo 3) sobressai a forma de apresentação que, como é sabido, corresponde aos quadros mais graves da doença, com uma tendência hemorrágica moderada a grave, relacionada com os níveis plasmáticos muito baixos de fvW característicos deste tipo. No caso apresentado, apesar da manifestação inaugural de hemorragia

grave, também se registou, à semelhança do anterior, um período assintomático prolongado, até ao reaparecimento das manifestações clínicas na puberdade.

Tanto no segundo como no terceiro caso clínico, houve necessidade de recorrer à terapêutica hormonal, como adjuvante da administração de concentrados de factor VIII e fvW. A terapêutica hormonal na DvW, com preparados estro-progestativos, tem como objectivo tornar o endométrio menos susceptível à hemorragia, na altura da menstruação ^{2,11}. É amplamente reconhecido que a utilização de anti-concepcionais orais contendo estrogénio e progesterona é útil para diminuir a gravidade da menorragia em mulheres com DvW, incluindo casos graves de DvW tipo 3. Como já foi referido, os estrogénios também provocam um aumento do nível sérico do fvW. Contudo, por se tratar de um efeito muito variável e imprevisível, não tem utilidade terapêutica ¹¹.

Conclusão

A doença de von Willebrand é a causa hereditária de hemorragia mais frequente, caracterizada por quadros clínicos de maior ou menor gravidade, consoante o tipo em questão. O terceiro caso clínico evidencia a forma de apresentação mais grave e rara, característica da DvW tipo 3 e correspondente a níveis séricos de fvW quase indoseáveis, com diminuição marcada do factor VIII.

No segundo caso clínico, destaca-se a menorragia de controlo difícil como manifestação da DvW. É muito importante a existência de um alto nível de suspeição perante casos de menorragia, entre os quais a prevalência da doença de von Willebrand se encontra aumentada.

A confirmação laboratorial do diagnóstico nem sempre é fácil, em particular na doença de von Willebrand tipo 1. À semelhança do que sucedeu no primeiro caso clínico, as alterações dos testes de coagulação podem ser inexistentes, os testes de hemostase primária não são específicos nem sensíveis para deficiências ligeiras do factor de von Willebrand e os resultados dos testes específicos apresentam valores normais num número significativo de casos.

Agradecimento

As autoras agradecem à Dra. Sara Morais, do Serviço de Hematologia Clínica, Sector de Trombose e Hemostase, pela colaboração prestada na realização de exames para avaliação diagnóstica complementar dos casos clínicos apresentados.

Referências

1. Lanzkowsky P: Hemostasis. In: Lanzkowsky P: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 3ª ed., Academic Press, 2000, San Diego, CA. p. 287-331.
2. Mannucci PM: Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004;351:683-94.
3. Allen GA, Glader B: Approach to the bleeding child. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:1239-56.

4. Werner EJ: von Willebrand Disease in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 1996;23:683-707.
5. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA: von Willebrand Disease in Women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111:734-40.
6. Kouides PA: Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:381-99.
7. Meyer D, Fressinaud E, Hilbert L, Ribba AS, Lavergne JM, Mazurier C: Type 2 von Willebrand disease causing defective von Willebrand factor-dependent platelet function. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:349-64.
8. Eikenboom JC: Congenital von Willebrand disease type 3: clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:365-79.
9. JJ Michiels (Guest Editor): von Willebrand Factor and von Willebrand Disease. Clinical Haematology. *Best Practice and Research*, 2001.
10. Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D: Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan and Oski's: *Hematology of Infancy and Childhood*, 6th ed., Saunders, 2003, Philadelphia. cap. 41.
11. Mishra DK, Chaturvedi A, Sharma A: von Willebrand Disease: A clinico-haematological spectrum. *MJAFI* 2004;60:337-41.
12. Mannucci P: How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001;97:1915-9.



Miopatia miotubular ligada ao cromossoma X – caso clínico

Alexandra Emílio¹, Rita Soares², Cláudia Cristóvão³, José Pedro Vieira⁴, Teresa Tomé⁵, João Estrada⁶, Deolinda Barata⁶, Teresa Costa⁵

- 1 - Serviço de Pediatria do Hospital de São Bernardo, Setúbal
- 2 - Serviço de Pediatria do Hospital do Divino Espírito Santo, Angra do Heroísmo
- 3 - Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha
- 4 - Serviço de Neuropediatria do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa
- 5 - Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa
- 6 - Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

Resumo

Introdução: A miopatia miotubular ligada ao cromossoma X é uma miopatia congénita grave neonatal que afecta o sexo masculino, com prognóstico reservado.

Relato do Caso: Lactente com hipotonia generalizada grave detectada após o nascimento, atrofia muscular generalizada e abolição dos reflexos osteotendinosos, cujo estudo etiológico específico (biópsia muscular e estudo de genética molecular) revelou tratar-se de miopatia miotubular ligada ao cromossoma X. Internado em Unidades de Cuidados Intensivos até aos oito meses, foi submetido a traqueostomia e gastrostomia, tendo alta para o domicílio. Faleceu aos dez meses, subitamente, de causa indeterminada.

Discussão: Este caso mostra que, apesar da terapêutica actual ser apenas paliativa, a importância do conhecimento do mecanismo genético é enorme, abrindo novos horizontes para uma terapia génica no futuro.

Palavras-chave: hipotonia neonatal; miopatia congénita; miopatia miotubular; MTM1; miotubularina.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):162-4

X-linked Myotubular myopathy – A Case Report

Summary

Introduction: X-linked recessive myotubular myopathy is a rare congenital muscle disorder with severe hypotonia and generalized muscle weakness in affected males.

Case Report: This report describes a male infant presenting extreme hypotonia and muscle wasting, respiratory insufficiency and swallowing difficulty. He needed ventilatory support after

birth to sustain his respiratory function. Muscular biopsy and genetic analysis confirmed the diagnosis of X-linked myotubular myopathy. He died at ten months of age (unknown cause).

Discussion: This case reminds us of the importance of knowing the genetic mechanism of the disease for future genetic applications.

Key-Words: neonatal hypotonia; congenital myopathy; myotubular myopathy; MTM1; myotubularin.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):162-4

Introdução

A miopatia miotubular (centronuclear) recessiva ligada ao cromossoma X (MTM1) é uma miopatia congénita, do período neonatal, fazendo parte de um grupo clínico e geneticamente heterogéneo de miopatias, que partilham o mesmo padrão de alterações histológicas musculares. A classificação faz-se em três grupos com base nas características clínicas e genéticas: a forma grave ligada ao cromossoma X, com início pré ou neonatal; a forma autossómica recessiva, com início na infância; e a forma autossómica dominante, mais ligeira, com início tardio¹. Por vezes há sobreposição de quadros clínicos, nem sempre sendo possível prever o tipo de transmissão genética tendo em conta a apresentação clínica. Todas estas formas de apresentação da doença são extremamente raras, com uma prevalência mundial global de 1:50.000 nados-vivos².

Os primeiros sintomas da MTM1 têm início *in utero*, com diminuição dos movimentos fetais e polihidrâmnios; há geralmente apresentação pélvica. Na história familiar materna podem existir abortos, partos prematuros do sexo masculino e óbitos neonatais não esclarecidos. Por vezes, as mães portadoras apresentam alterações fenotípicas *minor*, nomeadamente ptose palpebral e diplegia facial.

Recebido: 25.10.2005

Aceite: 07.06.2006

Correspondência:

Alexandra Emílio
Serviço de Pediatria
Hospital de São Bernardo (Setúbal)
Tel.: 265 549 000
E-mail: alexandraemilio@netcabo.pt

Os critérios de diagnóstico foram definidos no XX Congresso Europeu de Doenças Neuromusculares (1994), por Wallgren-Petersson e Clarke, e são: sexo masculino, início perinatal, hipotonia e atrofia muscular generalizadas e graves, bem como insuficiência respiratória. Dificuldade na deglutição, arcos costais finos, anquiloses, oftalmoplegia, fácies miopático e criptorquidia são também aspectos clínicos associados³. O prognóstico é reservado, habitualmente com morte no primeiro ano de vida, por insuficiência respiratória ou qualquer das suas complicações⁴.

A biópsia muscular é essencial ao diagnóstico, apresentando alterações muito sugestivas desta patologia: núcleos centrais circundados por um halo de elementos oxidativos centrais contendo mitocôndrias e glicogénio e pequena quantidade de miofibrilas. As fibras musculares são tendencialmente menores e mais arredondadas do que as dos indivíduos sem patologia, lembrando miotubos fetais. A quantidade de núcleos centralizados e de elementos oxidativos é muito variável (entre 25-95%). Outros achados constantes são: hipotrofia e predomínio das fibras tipo 1; hipertrofia das fibras de tipo 2; abundância de vimentina, desmina, utrofina e laminina⁵⁻⁷.

Na miopatia miotubular ligada ao X (MTM1) o gene afectado está localizado em Xq28, codificando uma proteína citoplasmática cuja função ainda não está completamente esclarecida (miotubularina)⁸.

CASO CLÍNICO

Lactente do sexo masculino, caucasiano, primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos; mãe com ptose palpebral unilateral congénita, não investigada (Figura 1). Gravidez vigiada, IV Gestação 0 Para (três abortos anteriores, espontâneos e precoces), com percepção dos movimentos fetais às 24 semanas de gestação, pouco frequentes. Diagnóstico de polihidrâmnios às 29 semanas. Parto às 34 semanas de gestação, de cesariana, por ruptura espontânea de membranas amnióticas e sofrimento fetal agudo, com apresentação pélvica. Índice de Apgar de quatro ao primeiro minuto, reanimação com entubação endotraqueal na sala de partos por ausência de movimentos respiratórios e com resposta favorável; ao quinto minuto de vida apresentava Índice de Apgar de oito, mas por depressão respiratória foi novamente entubado.



Figura 1 – Ptose palpebral esquerda.

Internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) por insuficiência respiratória, foi ventilado em pressão controlada. Somatometria ao nascimento: peso 1520 g (p10), comprimento 46 cm (p75) e perímetro cefálico 32 cm (p75). O exame clínico evidenciava hipotonia e fraqueza muscular generalizadas graves (posição de batráquio), ausência de movimentos espontâneos, de reflexos primitivos ou osteoten-

dinosos, diplegia facial e lábio superior em V invertido, palato em ogiva, ptose palpebral bilateral, movimentos oculares diminuídos, *pectus carinatum*, prega palmar única bilateral, aracnodactilia, criptorquidia bilateral (Figura 2). Efectuaram-se hemograma, ionograma, doseamento de electrólitos, creatinafosfo-quinase, transaminases, amónia, lactato, piruvato, cromatografia dos aminoácidos e ácidos orgânicos no sangue e urina, função tiroideia, observação por cardiologia, ecografia abdominal e renal, que foram considerados normais para o grupo etário. A telerradiografia do tórax antero-posterior mostrava arcos costais finos, com redução da expansão pulmonar.



Figura 2 – Lactente com um mês de vida, conectado ao ventilador, evidenciando postura de batráquio.

Ao quarto dia de vida, realizou-se biópsia muscular do músculo quadríceps esquerdo, cujo exame histológico mostrou aspectos sugestivos de miopatia congénita miotubular (Figura 3). O estudo genético por biologia molecular para análise do triploto repetitivo CTG no gene DMPK foi negativo (não sendo, por conseguinte, portador de distrofia muscular miotónica). Quanto ao estudo genético para detecção de mutações no gene da miotubularina, revelou-se hemizigótico para a mutação c.867+1G>A (previsível alteração de *splicing*), confirmando o diagnóstico de MTM1; esta mutação foi detectada também na mãe. A mãe foi posteriormente referenciada à Consulta de Genética, tendo sido esclarecida da probabilidade de transmissão da patologia aos descendentes e eventual diagnóstico pré-natal em futuras gravidezes.

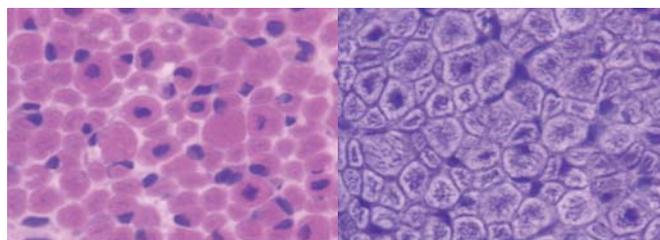


Figura 3 – Biópsia Muscular (aspecto histológico com coloração de HE (40X) e PAS (40X)) mostrando grande variabilidade do diâmetro de fibras com a presença de numerosas fibras atrofiadas; grande proporção de fibras com centralizações nucleares, sem necrose ou fibrose; estrutura interna das fibras normal, diferenciando-se de forma habitual nos seus diferentes tipos.

Durante o internamento na UCIN manteve dependência total do ventilador, com diversos episódios de pneumonia e atelectasia lobar. Submetido a suporte nutricional parentérico até ao 21º dia de vida, altura em que iniciou alimentação entérica

exclusiva por sonda nasogástrica. Ao mês de idade foram observados alguns movimentos espontâneos, embora escassos, revelando pouca interação com o meio; manteve apoio de cinesioterapia e estimulação psicomotora.

Aos três meses, foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), onde permaneceu até aos oito meses de vida, por necessidade de ventilação assistida. Durante o internamento, verificou-se uma melhoria clínica progressiva, sobretudo traduzida por abertura dos olhos, contacto visual, expressão facial e alguns movimentos espontâneos. Manteve ventilação de suporte, tendo sido submetido a traqueostomia aos quatro meses. Fez alimentação entérica por sonda nasogástrica até ao sétimo mês, com episódios frequentes de refluxo gastro-esofágico (apesar da terapêutica médica instituída) e má progressão ponderal, tendo sido efectuada gastrostomia endoscópica percutânea. Teve alta para o domicílio ao oitavo mês de vida, conectado a ventilador domiciliário Harmony S/T., em modo BIPAP, com parâmetros fisiológicos. O óbito ocorreu aos dez meses de vida, na sequência de paragem cardio-respiratória no domicílio.

Discussão

O caso clínico apresentado é paradigmático da apresentação clínica habitual da MTM1. Cumpre enfatizar os dados anamnésicos, bem como os do exame objectivo, pela sua importância no diagnóstico diferencial deste caso: história pré-natal, presença de sintomas logo após o nascimento, inexistência de sucção e deglutição eficazes, insuficiência respiratória, e hipotonia generalizada associada a atrofia muscular e ausência de reflexos (primitivos e osteotendinosos). Dado que a hipotonia e a atrofia muscular são os elementos mais relevantes do quadro clínico, impõe-se o diagnóstico diferencial entre hipotonia central e periférica. Muitas são as afecções neurológicas responsáveis por hipotonia neonatal generalizada, estando as causas centrais entre as mais frequentes (nomeadamente a encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI)). A inexistência de outras dismorfias e malformações de órgãos, convulsões ou outra evidência de EHI remetem para segundo plano a etiologia central.

Das doenças neuromusculares com sintomatologia grave no período neonatal destacam-se casos raros com início pré-natal de síndrome de Werdnig-Hoffmann, polineuropatia congénita hipomielinizante, síndromas miasténicas congénitas, distrofias miotónica e muscular congénitas, forma infantil da distrofia fásio-escápulo-humeral, MTM1, miopatia nemalínica neonatal e mitocondriopatias (sobretudo as formas designadas miopatia infantil com acidose láctica e deficiência de citocromo C oxidase). No entanto, cada uma dessas patologias apresenta características que orientam o diagnóstico, tais como: um valor normal de creatinina-fosfoquinase (essencial nas distrofias musculares congénitas), a ausência de fenómeno miotónico na mãe (que ocorre na distrofia miotónica congénita) ou, ainda, a ausência de fasciculações musculares na língua (muito comum nos casos de doença de Werdnig-Hoffmann). Por seu turno, a presença de ptose e oftalmoplegia sugere em particular o diagnóstico de miastenia congénita e de MTM1.

Os achados da biópsia muscular são muito importantes para o diagnóstico, ainda que falíveis na discriminação entre miopatia miotubular e distrofia miotónica congénita. Actualmente, o diagnóstico molecular permite quer a exclusão de algumas das patologias referidas quer a confirmação diagnóstica da mutação do gene da miotubularina, fundamentais para um aconselhamento genético adequado.

A proporção de casos esporádicos nesta afecção é superior a 50%, sendo o aconselhamento genético especialmente difícil nestes casos. Os intrões 4, 8, 9, 11 e 12, onde 73% das mutações têm lugar, devem ser analisados prioritariamente⁹.

Mutações que frenam a produção da proteína (*truncating*) estão associadas a prognósticos mais graves do que as que diminuem a sua produção (*missense*). No caso apresentado, a criança possuía uma alteração no intrão 9 (c.867+1G>A, herdada da mãe) e um polimorfismo no intrão 11 (c.1260+3G>A).

Assim, este caso mostra que, apesar dum conhecimento preciso do mecanismo genético, no contexto actual a terapêutica é apenas paliativa. Contudo a importância deste conhecimento é enorme no aconselhamento genético para futuras gravidezes, abrindo novos horizontes para uma terapia génica no futuro.

Agradecimentos

Ao Dr. António Levy (Consultor em Neuropediatria da Maternidade Dr. Alfredo da Costa) pelo apoio prestado durante o internamento na UCIN. Ao Dr. Melo Pires (Unidade de Neuropatologia do Hospital de Santo António) pelo contributo determinante à orientação diagnóstica deste caso.

Referências

1. North K, Goebel HH. Congenital Myopathies. In: Jones HR, De Vivo DC, Danna BT. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence: a clinician's approach*. 1ª ed. Butterworth and Heinemann, Philadelphia 2003; p.613-17.
2. Mandel JL, Laporte J, Buj-Bello A, Sewry C, Wallgren-Pettersson C. X-linked myotubular myopathy. In: Karpati G. *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. World Federation of Neurology. Lawrence KS. ISN Neuropath Press, Allen Press, 2002; p.124-9.
3. Wallgren-Pettersson C, Thomas NST. Report on the 20th ENMC sponsored international workshop: myotubular/centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:71-4.
4. Cabello A, Ricoy-Campo JR. Miopáticas congénitas. *Rev Neurol* 2003;37:779-86.
5. Laporte J, Biancalana V, Tanner SM, Kress W, Schneider V, Wallgren-Pettersson C et al. MTM1 mutations in X-linked myotubular myopathy. *Human Mutation* 2000;15:393-409.
6. Laporte J, Guiraud-Chaumeil C, Vicent MC, Mandel JL, Tanner SM, Liechti-Gallati S et al. Mutations in the MTM1 gene implicated in X-linked myotubular myopathy. *Human Molecular Genetics* 1997;6:1505-11.
7. Riggs JE, Bodensteiner JB, Schochet SS. Congenital myopathies/dystrophies. *Neurol Clin N Am* 2003;21:779-94.
8. Wagner KR. Genetic diseases of muscle. *Neurol Clin N Am* 2002;20:645-78.
9. Krajewski KM, Shy ME. Genetic testing in neuromuscular disease. *Neurol Clin* 2004;22:481-508.



Doença de McArdle – caso clínico

Georgeta Oliveira, Cláudia Ferraz, Paulo Coutinho, Helena Sá Couto, Carlos Sousa, Armanda Dulce Rainho, Célia Barbosa

Serviço de Pediatria do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos

Resumo

A doença de McArdle é uma doença autossómica recessiva resultante da deficiência da miofosforilase, uma enzima essencial para a degradação do glicogénio. Manifesta-se habitualmente na adolescência ou início da idade adulta e cursa com mialgias, câibras e, por vezes, mioglobínúria, após exercício intenso. Apresenta-se o caso de um adolescente de treze anos que se apresentou com um quadro de mioglobínúria após exercício físico. Na sequência da investigação etiológica foi identificada a mutação R49X no gene da miofosforilase, que conduziu ao diagnóstico definitivo da doença de McArdle. Chama-se a atenção para uma patologia rara, mas provavelmente subdiagnosticada.

Palavras-Chave: Doença de McArdle, deficiência de miofosforilase, doença de armazenamento do glicogénio tipo V, rabdomiólise, mioglobínúria, intolerância ao exercício.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):165-7

McArdle disease – case report

Summary

McArdle disease is an autosomal recessive disease caused by a deficiency of muscle phosphorylase, which normally initiates glycogen breakdown. Symptoms usually develop in adolescence or early adult life and are characterized by cramps, myalgia, and sometimes myoglobinuria, triggered by exercise. A thirteen years-old boy presenting with myoglobinuria after vigorous exercise is reported. After etiologic investigation, a R49X mutation in the myophosphorylase gene was identified, thus allowing the definitive diagnosis of McArdle disease. We report this case because of the rarity of the disorder, stressing that it is probably underdiagnosed.

Key-words: McArdle disease, myophosphorylase deficiency, glycogen storage disease type V, rhabdomyolysis, myoglobinuria, exercise intolerance.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):165-7

Introdução

A doença de McArdle ou doença de armazenamento do glicogénio tipo V é um distúrbio genético com hereditariedade autossómica recessiva, que foi descrito pela primeira vez em 1951 por Brian McArdle¹. A sua incidência exacta não é conhecida.

Deve-se a uma deficiência da miofosforilase, uma enzima que intervém na degradação do glicogénio em ácido láctico, removendo as unidades 1,4-glicosil da molécula do glicogénio com libertação de glicose-1-fosfato. A deficiência desta enzima limita a formação de ATP e resulta na acumulação anormal de glicogénio nos músculos, originando uma diminuição da tolerância ao exercício^{2,3}. O gene responsável (PYGM- *muscle glycogen phosphorylase*) foi localizado no cromossoma 11q13⁴.

Existem várias isoformas de fosforilase específicas de cada tecido- muscular, hepático e cerebral. O gene PYGM é responsável pela produção de apenas uma isoforma que constitui a totalidade da enzima muscular, metade da enzima no miocárdio, um terço no sistema nervoso central e zero no fígado⁵. Isto explica o motivo da sintomatologia da doença estar restrita ao músculo.

Têm sido descritos vários padrões de apresentação: 1) a forma neonatal, rapidamente fatal, caracterizada por hipotonia muscular generalizada, insuficiência respiratória e por vezes contracturas articulares congénitas; 2) a forma leve, com sintomatologia muito ténue, manifestada apenas como cansaço ou falta de resistência; 3) a forma com início tardio, caracterizada por fraqueza muscular progressiva na sexta ou sétima décadas de vida, sem história prévia de câibras ou mioglobínúria; e 4) a forma clássica (mais comum) com início na adolescência ou no adulto jovem, cursando com intolerância ao exercício, mialgias, câibras e crises recorrentes de mioglobínúria secundária à rabdomiólise^{5,6}. Nesta última forma, os sintomas musculares são geralmente precipitados por esforços breves que requerem contração isométrica (p.ex.: levantar um objecto pesado) ou por exercício aeróbio sustentado (p.ex: subir escadas ou caminhar em subidas)⁶. Muitos doentes relatam um fenómeno característico de “segundo fôlego”, isto é, referem

Recebido: 03.01.2006

Aceite: 07.06.2006

Correspondência:

Georgeta Oliveira
Serviço de Pediatria do Hospital Pedro Hispano
Rua Dr. Eduardo Torres
4454-509 Matosinhos
Telefone: 229 391 000
E-mail: gioliveira@portugalmail.pt

uma melhoria das suas queixas após um curto período de repouso, podendo retomar a actividade. Nalguns casos pode ocorrer insuficiência renal aguda associada à mioglobínúria intensa ^{4,6}. A hiperuricemia é frequente após o exercício, e pode levar à gota ou a cálculos renais ⁷.

Caso Clínico

Adolescente de treze anos, sexo masculino, caucasiano, natural e residente em Matosinhos, admitido no Serviço de Urgência por mialgias intensas e urina avermelhada. É o terceiro de cinco filhos de pais não consanguíneos, aparentemente saudáveis. Sem história de doenças heredo-familiares conhecidas. Antecedentes patológicos irrelevantes. Crescimento estaturó-ponderal e desenvolvimento psicomotor adequados, e imunizações actualizadas. Aparentemente saudável, aos treze anos teve um episódio de dores musculares e urina avermelhada após exercício intenso, que não valorizou. Seis meses depois iniciou um quadro semelhante após a prática de desporto na escola, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência. Foi negada a possibilidade de ingestão medicamentosa, alcoólica ou de drogas de abuso. Na admissão apresentava bom estado geral e nutricional e o exame físico era irrelevante.

A análise de urina revelou hemoglobínúria sem eritrocitúria, e o estudo bioquímico do sangue evidenciou níveis muito elevados de CK (104450 UI/l), LDH (5524 UI/l), TGO (619 UI/l) e TGP (228 UI/l), pelo que se decidiu internamento para estudo. No primeiro dia de internamento foi submetido a ecografia renopélvica, que não revelou qualquer alteração, e estudo analítico com doseamento da mioglobina sérica, que evidenciou igualmente níveis elevados desta proteína (1307 ng/ml). O estudo da coagulação, o lactato sérico, o ionograma com doseamento de cálcio e a função renal estavam dentro dos parâmetros normais. Não foram doseados nem a amónia nem o ácido úrico séricos. As sucessivas determinações laboratoriais confirmaram a persistência de valores aumentados da mioglobina, LDH, CK e aminotransferases, embora progressivamente decrescentes, pelo que foi pedido o doseamento de carnitina total e livre no plasma, e a investigação molecular da doença de McArdle. Teve alta hospitalar ao fim de cinco dias, mantendo elevação da CK e LDH, mas com normalização dos restantes parâmetros séricos e urinários.

O diagnóstico definitivo da doença de McArdle foi estabelecido após identificação da mutação R49X em homozigotia no gene da miofosforilase.

Foi transmitida e explicada esta informação à família, tendo sido sugerido o rastreio genético dos pais e irmãos para esta doença, que foi recusado.

Após três anos de acompanhamento, mantém-se sem queixas, e não teve recorrência da mioglobínúria.

Discussão e Conclusões

O caso clínico descrito ilustra a forma de apresentação mais típica da doença. Nestes casos, a intolerância ao exercício começa habitualmente na infância, as câibras e a mioglobi-

núria surgem numa idade mais avançada. Por esta razão, o diagnóstico na infância é raro (excepto se houver história familiar conhecida da doença) e a maioria dos doentes é diagnosticada na segunda ou terceira década de vida. Pensa-se, contudo, que existem muitos casos não diagnosticados devido à inespecificidade dos sintomas musculares, muitas vezes interpretados como má condição física. Alguns casos são confundidos com poliomiosite, atendendo ao amplo espectro de apresentação desta última doença⁸.

Alguns testes podem sugerir o diagnóstico da doença de McArdle, nomeadamente testes laboratoriais, electromiografia ou espectroscopia por ressonância magnética de fósforo (³¹P-RMN). No entanto, o diagnóstico definitivo implica a realização de biopsia muscular ou de estudo genético para identificação das mutações mais frequentes no gene da miofosforilase.

A ausência de elevação da lactacidemia e o aumento exagerado da amoniemia após o exercício são indicadores importantes das glicogenoses musculares, e portanto, constituem um teste rápido para as miopatias metabólicas. Aliás, também o ácido úrico, a inosina e a hipoxantina aumentam excessivamente após o exercício, nestes doentes. O padrão electromiográfico durante o exercício anaeróbio demonstra caracteristicamente ausência de actividade eléctrica nos músculos contraídos, mas em repouso pode ser normal ou miopático não específico. A espectroscopia por ressonância magnética de fósforo (³¹P-RMN) mostra ausência de acidificação citoplasmática e excessiva redução da fosfocreatina durante o exercício anaeróbio ^{2,3,6}. Caracteristicamente, o tecido muscular destes doentes evidencia depósitos subsarcolémicos de glicogénio (de estrutura normal) entre as miofibrilas e actividade indetectável da miofosforilase ⁶.

As técnicas de biologia molecular tornaram possível o diagnóstico através da análise de algumas mutações mais frequentes no gene da PYGM que codifica a miofosforilase. Apesar da heterogeneidade genética da doença, a mutação R49X-substituição de uma citosina por timina no codão 49 no exão 1 com introdução de um codão STOP (X) no lugar do codão correspondente ao aminoácido arginina (R)- é a mutação predominante em caucasianos, permitindo o estudo do DNA genómico do sangue antes de se considerar a biópsia muscular. Em estudos realizados com doentes norte-americanos, britânicos e espanhóis, esta mutação foi identificada, respectivamente, em 81%, 63% e 55% dos alelos patológicos ⁹.

Neste caso, o diagnóstico foi considerado na sequência da investigação etiológica do quadro de rabiomiólise, uma vez excluídas as principais causas adquiridas. A deficiência de carnitina-palmitoil-transferase II (CPT II), outra causa hereditária importante de rabiomiólise recorrente, foi igualmente considerada no diagnóstico diferencial. O perfil plasmático de acilcarnitinas não foi estudado neste doente, mas sublinhamos que a deficiência de acil-coenzima A desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD) seria outra condição a ter em mente perante este quadro clínico.

Têm sido propostas várias terapêuticas que visam aumentar a resistência à fadiga e ultrapassar o bloqueio metabólico mediante o aporte de substratos ao músculo - glicose, frutose,

vitamina B6, glucagon, dietas hiperproteicas ou aminoácidos de cadeia ramificada. No entanto, a maioria destes tratamentos têm tido resultados inconsistentes¹⁰. A prevenção das crises assenta na evicção de exercício físico extenuante, no entanto parece ser útil uma actividade física regular submáxima⁷. A terapia génica experimental poderá ser uma solução no futuro⁶. A esperança média de vida destes doentes não está habitualmente diminuída^{7,8}.

Em conclusão, chama-se a atenção para uma patologia rara, mas provavelmente sub-diagnosticada, que se sugere deva ser investigada em todos os doentes com intolerância ao exercício e/ou mioglobinúria recorrente.

Agradecimento

À Dr.^a Laura Vilarinho e ao Dr. Hugo Rocha, do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães, pela colaboração na orientação diagnóstica deste caso.

Referências

1. McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951;10:13-33.
2. Swaiman KF. Diseases associated with primary abnormalities in carbohydrate metabolism. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Pediatric Neurology- Principles and Practice*. 3ª ed. Mosby, St Louis, Missouri, 1994. p.419-37.
3. Tein I. Metabolic Myopathies. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Pediatric Neurology- Principles and Practice*. 3ª ed. Mosby, St Louis, Missouri, 1994. p.1264-89.
4. Lebo RV, Anderson LA, DiMauro S, Lynch E, Hwang P, Fletterick R. Rare McArdle disease locus polymorphic site on 11q13 contains CpG sequence. *Hum Genet* 1990;86:17-24.
5. Adams R, Maurice V, Ropper A. The metabolic and toxic myopathies. *Principles of Neurology*. 6ª ed. McGraw-Hill, New York, 1997; p.1267-8.
6. with different physiopathologic mechanism. *Neurologia* 2000;15: 147-51.
7. Smith GPA, Fernandes J. The glycogen storage disease. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Bergh, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Springer-Verlag, Berlin, New York, 2000. p86-101
8. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8ª ed. McGraw-Hill, New York, 2001. p.1521-52.
9. Dimaur S, Andreu AL, Bruno C, Hadjigeorgiou GM. Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle disease). *Curr Mol Med* 2002;2:189-9
10. Haller RG. Treatment of McArdle disease. *Arch Neurol* 2000;57: 923-4.



Analgesia e sedação no recém-nascido

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Resumo

A dor é causa de numerosas alterações fisiológicas no recém-nascido. Todos os procedimentos invasivos produzem uma resposta desagradável de dor ou desconforto, que pode ser eliminada ou atenuada pelo uso adequado de analgesia e sedação. Apesar do grande número de analgésicos e sedativos existentes, a maioria não foi ainda estudada no recém-nascido. O conhecimento exacto dos mecanismos de acção dos analgésicos e sedativos torna-se difícil no recém-nascido de termo e de pré-termo e muitas das suas interacções permanecem ainda desconhecidas.

Neste Consenso são descritos os principais analgésicos e sedativos usados no recém-nascido. São também sugeridos alguns conselhos e sugestões práticas para o tratamento da dor associada a procedimentos invasivos e sedação.

Palavras-chave: analgesia; sedação; recém-nascido.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):168-73

Analgesia and sedation in the newborn

Abstract

Pain causes numerous physiological changes in neonates. All invasive procedures induce undesirable stress responses that can however be eliminated or reduced by a judicious use of analgesia and sedation. Even though a large number of analgesics and sedatives are currently available, most of them have not been studied in the neonate. At present, a precise understanding of the pharmacological mechanisms of analgesics and sedatives is difficult because many interactions still remain unknown in the term and premature neonate.

This Consensus describes the main analgesics and sedative agents used in the neonate. Some practical advices and suggestions for the treatment of procedure-induced pain and sedation are given.

Key-words: analgesia; sedation; newborn.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):168-73

I - ANALGESIA NO RECÉM-NASCIDO

A Associação para o Estudo da Dor define dor como uma experiência emocional e sensorial devida a agressão tecidual actual ou potencial ¹.

Durante muito tempo pensou-se que o recém-nascido, nomeadamente o pré-termo, por imaturidade neurológica, não sentiria dor ². No entanto, estudos de neurofisiologia efectuados nas últimas décadas demonstraram que as vias nociceptivas e as respostas neurofisiológicas a estímulos estão presentes desde as 24 semanas de gestação. Estes estudos evidenciaram também que as vias inibitórias descendentes, anatomicamente formadas mas provavelmente não totalmente funcionais nos primeiros tempos, podem tornar os prematuros mais sensíveis à dor ³.

A avaliação da dor no pré-termo e recém-nascido gravemente doente colocam problemas particulares, uma vez que as manifestações da dor podem ser confundidas com alterações próprias do seu estado clínico ou neurológico ⁴. Também acontece não se valorizar a dor em recém-nascidos com disfunção cerebral, supondo-os não sensíveis ou indiferentes a esta ⁴. Estes e outros motivos, levaram o *International Evidence-Based Group for Neonatal Pain* a elaborar princípios gerais para prevenção e tratamento da dor ⁵. A Academia Americana de Pediatria publicou, em 2000, as suas recomendações para prevenção e tratamento da dor no RN ⁶.

Avaliação da dor

Na avaliação da dor devem ser utilizadas escalas com utilidade clínica, de fácil execução e que demonstraram credibilidade. As escalas de dor devem ser sensíveis e específicas para recém-nascidos de diferentes idades gestacionais e/ ou com dor aguda, contínua ou recorrente ⁵ (Quadro I).

A *Premature Infant Pain Profile* (PIPP) é actualmente a escala mais validada ^{7,8} (Quadro I).

Recebido: 24.06.2006

Aceite: 11.07.2006

Correspondência:

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria
Serviço de Neonatologia / Unidade Autónoma de Gestão
da Mulher e da Criança
Hospital de São João, Piso 2
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4202-451 Porto
E-mail: gusrocha@oninet.pt

Quadro I – Escalas frequentemente utilizadas na avaliação da dor no recém-nascido. (Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80).

	Premature Infant Pain Profile (PIPP) ^{7,8}	Neonatal Facial Coding Scale (NFCS) ^{9,10}	Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) ¹¹	CRIES Score ¹²	Échelle Douleur Inconfort Nouveau-né (EDIN) ¹³
Variáveis avaliadas	Idade gestacional Comportamento Frequência cardíaca Saturação de O ₂ Expressão facial	Expressão facial	Expressão facial Choro Padrão de ventilação Braços e pernas Estado de alerta	Choro Requerimento aumentado de O ₂ Sinais vitais Expressão <i>Sleeplessness</i> (alerta)	Expressão facial Movimentos corporais Qualidade do sono Interação Reconforto
Fiabilidade	Inter e intra-avaliador >0,93	Inter e intra-avaliador >0,85	Inter-avaliador >0,92	Inter-avaliador >0,72	Inter-avaliador 0,69
Utilidade	Exequível à cabeça do doente; termo e pré-termo	Exequível à cabeça do doente	Não estabelecida	Escala mais bem aceite pelos enfermeiros; não utilizável no pré-termo <32 semanas	Exige tempo de contacto com o RN; termo e pré-termo

Legenda: **RN** – recém-nascido.

Indicações para analgesia

O recém-nascido, particularmente o que está em cuidados intensivos, está sujeito a múltiplas e, por vezes, repetidas agressões (estímulos visuais, auditivos, tácteis, punções, intubação endotraqueal, ventilação mecânica, aspiração de secreções), para além da dor que deriva da sua própria patologia (processos inflamatórios, enterocolite necrosante, hipertensão

intracraniana). Embora a dor sirva como aviso à existência de agressão, e este é o seu aspecto positivo, os efeitos da dor são sempre nefastos para o recém-nascido do ponto de vista do comportamento, metabolismo e fisiologia.

Os Quadros IIA e B apresentam os vários procedimentos dolorosos efectuados em recém-nascidos, nas unidades de cuidados intensivos e enfermaria, com indicação para analgesia ⁵.

Quadro II A – Procedimentos com indicação para analgesia mais frequentes no recém-nascido hospitalizado. (Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80).

Procedimento	Analgesia
Punção venosa periférica Colocação de catéter venoso periférico	Chupeta com sacarose Imobilização EMLA (<i>Eutectic Mixture Local Anesthetics</i>) se não urgente (em casos particulares, considerar opióide se existe acesso venoso)
Punção arterial Colocação de catéter arterial periférico Colocação de catéter epicutâneo	Chupeta com sacarose Imobilização EMLA se não urgente (considerar infiltração subcutânea com lidocaína)
Colocação de catéter venoso central	Anestesia geral sempre que possível Chupeta com sacarose EMLA se não urgente Considerar infiltração SC com lidocaína Considerar infusão EV lenta com opióide
Colocação de catéteres umbilicais	Chupeta com sacarose Imobilização Evitar suturas e pinças hemostáticas na pele em redor do coto umbilical
Punção lombar	Chupeta com sacarose EMLA se não urgente (considerar infiltração subcutânea com lidocaína)
Punção do calcanhar	Considerar punção venosa periférica no RN de termo e pré-termo "mais maduro" Chupeta com sacarose Imobilização Considerar contacto cutâneo com a mãe Manipulação suave (a compressão do calcanhar é a parte mais dolorosa) Preferir dispositivos mecânicos e não lanceta EMLA, paracetamol e aquecimento do calcanhar são ineficazes
Injecções SC e IM	Preferir a via EV Chupeta com sacarose Imobilização EMLA se não urgente (estudos em crianças mas não no RN)

Legenda: **EV** – endovenoso; **IM** – intra-muscular; **HTP** – hipertensão pulmonar; **RN** – recém-nascido; **SC** – subcutâneo.

Quadro II B – Procedimentos com indicação para analgesia mais frequentes no recém-nascido hospitalizado. (Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80).

Procedimento	Analgesia
Intubação endotraqueal (IET)	Grande variação institucional, sem evidência de superioridade de algum dos métodos: 1 – morfina ou midazolam; 2 – combinação de atropina, morfina ou fentanil e relaxante muscular (pancurónio, vecurónio ou rocurónio); 3 – combinação de atropina, tiopental e succinilcolina; 4 – outras combinações de fármacos são frequentes. Considerar spray tópico com lidocaína IET sem analgesia – apenas na reanimação na sala de partos e situações de emergência.
Aspiração endotraqueal (sobretudo se HTP)	Chupeta (considerar sacarose) Imobilização Considerar perfusão de opióide (morfina) ou doses intermitentes EV lento (fentanil, meperidina, alfentanil)
Colocação de sonda gástrica (oro ou naso gástrica)	Chupeta com sacarose Imobilização Lubrificação da sonda Técnica suave
Colocação de dreno torácico	Eventual necessidade de entubação e uso de ventilação mecânica, no RN em ventilação espontânea Chupeta com sacarose Considerar infiltração local com lidocaína Considerar morfina ou fentanil em perfusão Outras abordagens incluem anestésicos de curta duração Não se recomenda o uso de midazolam
Desbridamento vascular (arterial ou venoso periférico)	Chupeta com sacarose Imobilização EMLA local Considerar infiltração subcutânea de lidocaína Considerar opióide se acesso vascular disponível
Punção supra-púbica	Chupeta com sacarose EMLA
Manipulação em ventilados	Considerar opiáceo em dose extra
Tratamento de retinopatia	Morfina ou fentanil em bólus
Procedimentos de rotina	Chupeta (considerar sacarose) Imobilização Morfina ou fentanil (perfusão de baixa dose no RN ventilado) Considerar paracetamol Medidas ambientais

Legenda: **EV** – endovenoso; **IM** – intra-muscular; **HTP** – hipertensão pulmonar; **RN** – recém-nascido; **SC** – subcutâneo.

Prevenção da dor e analgesia

A. Medidas gerais:

O conforto do recém-nascido, a prevenção do stress e da dor são objectivos importantes nas unidades neonatais^{6, 14, 15}.

B. Medidas ambientais:

- a presença dos pais;
- a redução do ruído (não superior aos 80dB preconizados pela *Occupational Safety and Health Administration*)⁶;
- a protecção da luz intensa, quer pela utilização de focos de intensidade regulável (600 Lux são suficientes para a maioria dos procedimentos), quer pela utilização de coberturas para as incubadoras;
- a promoção de ciclos dia/noite.

C. Medidas comportamentais:

- monitorização não invasiva;

- posição confortável (posição flectida e uso de “ninho”);
- suporte postural;
- manipulação mínima e movimentos suaves;
- concentração de cuidados;
- minimização das colheitas de sangue e dos procedimentos invasivos;
- utilização de lanceta apropriada para picada do calcanhar;
- aspiração endotraqueal só se indicada;
- uso de analgesia adequada antes de procedimentos invasivos.

Fármacos utilizados para analgesia

No Quadro IIIA e B encontram-se as doses terapêuticas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no recém-nascido.

Quadro III A – Doses farmacológicas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no RN^{16,19,21}.

Fármaco	Doses habituais e vias de administração	Limitações e complicações
Sacarose 12% – 24%	Vias: Solução oral 2 minutos antes do procedimento Doses: RN termo – 2 ml RN pré-termo 0,1 - 0,4 ml	Hiperglicemia
Paracetamol	Vias: PO; rectal Doses: 10 - 15 mg/Kg PO 20 - 30 mg/Kg rectal Intervalos: PT<32 semanas q12h PT≥32 semanas q8h Termo q6h	Toxicidade hepática em doses excessivas. Rash, febre, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia foram documentados em crianças
EMLA (com lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%)	Via: tópica (sob penso oclusivo) Doses: 0,5 g (PT) a 1 - 2 g (T) máximo 2 g/dia	Efeito cerca de 60-80 min após. Não aplicar se há lesão cutânea. Usar no RN de termo e pré-termo com idade gestacional superior a 32 semanas com mais de 7 dias de vida. Eritema, formação de bolha, exantema petequial. Evitar doses repetidas, pelo risco de metahemoglobinemia, especialmente se associado ao paracetamol.
Lidocaína	Via: tópica Doses: 2 - 5 mg/kg SC; 0,5-1 mg ET	Toxicidade neurológica (convulsões recorrentes), cardíaca (bloqueio cardíaco) e depressão respiratória podem surgir no uso sistémico – via endovenosa, mas não com uso tópico; Hematoma no local da injeção.
Midazolam	Via: EV, IN; IM; SL; PO. Doses: bólus EV lento (5 minutos) – 0,05 - 0,15 mg/kg/dose (também pode ser IM), q2-4h perfusão contínua – 10 - 60 mcg/kg/hora IN e SL – 0,2 - 0,3 mg/kg/dose PO – 0,3 - 0,5 mg/kg/dose	Depressão do centro respiratório; hipotensão e mioclonias. Tolerância, pode ser necessário aumentar as doses ao fim de alguns dias de utilização. Quando associado à morfina ou ao fentanil a dose deverá ser ajustada, devendo ser diminuída.
Hidrato de cloral	Vias: rectal; PO Dose: 25 - 75 mg/kg, cada 6-8 horas.	Início de acção: 10 - 15 minutos. Útil na sedação para realização de exames como TAC e RM. Irritação gástrica e excitação paradoxal, podendo ocorrer após a primeira dose administrada. Os efeitos tóxicos foram relatados apenas em doentes em que se utilizaram múltiplas doses com um curto intervalo ou no excesso de dose numa toma única. Incluem depressão do SNC, respiratória ou miocárdica, arritmias, atonia vesical e íleus.

Legenda: **EMLA** – *Eutectic Mixture Local Anesthetic*; **ET** – endotraqueal; **EV** – endovenoso; **IM** – intra-muscular; **IN** – intra-nasal; **mg** – miligrama; **mcg** – micrograma; **PO** – per os; **PT** – pré-termo; **RM** – ressonância magnética; **SC** – subcutâneo; **SL** – sublingual; **SNC** – sistema nervoso central; **T** – termo; **TAC** – tomografia axial computadorizada.

Embora a maioria dos opiáceos não tenha recebido aprovação formal da FDA (*Food and Drug Administration*) para uso pediátrico, o seu uso está indicado no tratamento de procedimentos dolorosos, como adjuvante na anestesia geral, cirurgia, analgesia pós-operatória, em procedimentos dolorosos e tratamento da dor associada a problemas médicos¹⁶. O analgésico mais usado no RN é a morfina. O fentanil e a meperidina são utilizados habitualmente como alternativa.

O risco da ocorrência de complicações (Quadro III) relaciona-se directamente com a dose total administrada e/ou ritmo de infusão, interação com outras medicações (ex: benzodiazepinas aumentam o risco de hipotensão e depressão respiratória) e condição clínica. Para minimizar estes riscos aconselha-se a administração de bólus de pequenas doses e/ou infusão prolongada^{17,18}.

No tratamento das complicações utiliza-se um antagonista dos opiáceos (naloxona 0,1 mg/kg/dose, endovenoso, que pode ser repetido cinco minutos após) ou relaxante muscular no caso de rigidez (pancurónio ou vecurónio 0,1 mg/kg/dose) (nota: no caso de rigidez também se pode usar a naloxona) (Quadro IV)¹⁹.

O uso crónico de opiáceos associa-se a tolerância, com a necessidade de aumento progressivo da dose para obter o efeito analgésico desejado. Este efeito pode sentir-se ao fim de alguns dias após o início da terapêutica. A tolerância é mais frequente em doentes submetidos a infusão contínua e uso de opiáceos sintéticos¹⁹.

A síndrome de abstinência aguda (convulsões, hipertensão, alterações gastrointestinais, entre outras) pode surgir quando se interrompe o tratamento prolongado com opiáceos (superior a quatro dias) ou é utilizado um antagonista. Para evitar esta síndrome, alguns autores preferem um “desmame” gradual. Nos tratamentos de curta duração aconselha-se diminuir, diariamente, 25% a 50% da dose, durante dois ou três dias. Nos tratamentos prolongados, a diminuição diária de 10% a 20% da dose original e a substituição dos regimes de infusão por bólus, parece adequado¹⁹.

Os efeitos dos opiáceos a longo prazo não foram ainda bem estabelecidos. O único estudo sobre o efeito dos opiáceos no recém-nascido não mostrou consequências no comportamento, coeficiente intelectual e actividade motora, aliás os recém-nascidos submetidos a morfina no período neonatal apresentaram melhores resultados¹⁹.

Quadro III B – Doses farmacológicas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no RN ^{16,19,21}.

Fármaco	Doses habituais e vias de administração	Limitações e complicações
Morfina	Vias: EV, SC; IM Bólus: 0,05 - 0,2 mg/kg/dose EV lento (5 minutos), IM ou SC pode-se repetir q 4 horas Infusão contínua: 0,01 - 0,04 mg/kg/hora, após uma dose de carga de 0,1 mg/kg	Depressão respiratória; hipotensão (raro no RN); íleus/obstipação e atraso no esvaziamento gástrico; retenção urinária; convulsões podem ocorrer em RN que recebem bólus + infusão; tolerância; miose; sonolência/ sedação; bradicardia; libertação de histamina; sudorese.
Fentanil	Vias: EV Doses: analgesia – bólus – 1 - 4 mcg/kg/dose q2-4h. Infusão contínua – 1 - 5 mcg/kg/h. anestesia – cirurgia major – 25 - 50 mcg/kg/dose, cirurgia minor – 2 - 10 mcg/kg/dose sedação – bólus – 2 mcg/kg/dose q2-4h. Infusão contínua 0,5 - 1 mcg/kg/h	Depressão respiratória com doses anestésicas (>5 mcg/kg); bradicardia; hipotensão; hipotermia; convulsões; rigidez muscular com diminuição da compliance torácica ou apneia; broncoconstrição; laringospasmo.
Meperidina	Vias: EV; IM; SC; PO Doses: 0,5 - 1,5 mg/kg/dose, máximo 2 mg/kg/dose EV, IM, SC e 4 mg/kg/dose PO	Tremores; mioclonias; convulsões.
Diamorfina	Via: EV Doses: Bólus – 50 mcg/kg Infusão – 15 mcg/kg/h, após bólus de carga	Idênticos aos da morfina, mas menor efeito hipotensor. Experiência limitada no RN.

Legenda: **EV** – endovenoso; **IM** – intra-muscular; **IN** – intra-nasal; **mg** – miligrama; **mcg** – micrograma; **SC** – subcutâneo; **SL** – sublingual; **PO** – per os; **PT** – pré-termo; **SNC** – sistema nervoso central; **T** – termo.

Quadro IV – Fármacos utilizados nas complicações do tratamento com opiáceos ^{16,19,21}.

Fármaco	Doses habituais e vias de administração	Limitações e complicações
Naloxona	Vias: EV, IM, SC, ET. Ação: início após 1-2 min se via EV e 15 min se IM. Duração de ação 45 minutos a 4 horas. Dose: 0,1 mg/kg (concentração 0,4 mg/ml). Pode ser repetido após 3-5 minutos.	Contra-indicado no filho de mãe toxicod dependente.
Pancurónio	Via: EV Ação: início após 30-60 segundos, duração ~ 40-60 minutos. Doses: 0,1 mg/kg (0,04 - 0,15 mg/kg)	Taquicardia e alterações tensionais; hipoxemia; sialorreia.
Vecurónio	Via: EV Doses: 0,1 mg/kg (0,03 - 0,15 mg/kg)	Hipoxemia. Efeitos cardiovasculares menos acentuados que o pancurónio.
Flumazenil	Via: EV Doses: 10 µg/kg/dose	Náuseas, vômitos, <i>flushing</i> , ocasionalmente convulsões.

Legenda: **EV** – endovenoso; **IM** – intra-muscular; **SC** – subcutâneo; **ET** – endotraqueal.

II - SEDAÇÃO NO RECÉM-NASCIDO

Entende-se por sedação a diminuição do nível de consciência, mantendo ou não os reflexos protectores, a percepção da dor, a capacidade de manter a permeabilidade das vias aéreas e a ventilação espontânea ²⁰. O *stress* é definido como um factor físico, químico ou emocional, causador de tensão física ou mental, podendo causar doença ²⁰.

Controlo do desconforto e stress

A. Medidas não farmacológicas:

Uma vez detectado que o recém-nascido está com desconforto e agitado, devemos tentar controlá-lo, utilizando as medidas ambientais e comportamentais atrás referidas, e quando estas não forem suficientes, recorreremos às medidas farmacológicas.

B. Medidas farmacológicas:

A sedação tem por objectivos a redução da morbidade ligada ao stress e a melhoria das condições de segurança (diminuição

das extubações acidentais, arrancamento de catéteres, desadaptação do ventilador), uma vez que também provoca diminuição da actividade motora.

Os sedativos são frequentemente qualificados como “co-analgésicos” mas a grande maioria não tem qualquer actividade antálgica.

São sedativos as benzodiazepinas, os opiáceos, os barbitúricos, o hidrato de cloral e a cetamina. As benzodiazepinas e os opiáceos são os mais usados em neonatologia.

As benzodiazepinas, além de sedativos, têm também propriedades hipnóticas, ansiolíticas e relaxantes musculares. Neste grupo, o midazolam é o mais utilizado na sedação do RN (Quadro III). Estas substâncias induzem tolerância quando utilizadas prolongadamente, e podem provocar síndrome de abstinência, daí que o desmame das mesmas deva ser gradual. Têm como antídoto o flumazenil (10 µg/kg/dose, ev).

Na presença de estímulo doloroso, as benzodiazepinas podem provocar hiperalgesia e agitação e nestes casos podem ser combinadas com opióides. Devido ao efeito analgésico e segurança tóxica-terapêutica, vários autores utilizam a morfina como sedativo de primeira escolha. No entanto, devido à rápida tolerância, a sedação por períodos prolongados exige a associação ou escolha de outro agente sedativo.

Consenso aprovado nas XXXI Jornadas de Neonatologia da Secção de Neonatologia da SPP - Consensos Nacionais de Neonatologia - Guimarães, 27 a 29 de Novembro de 2003.

Relatores:

Gustavo Rocha - Serviço de Neonatologia, Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança, Hospital de São João, Porto.

Paula Cristina Fernandes - Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos, Hospital Geral de Santo António, Porto.

Elisa Proença - Serviço de Neonatologia, Maternidade Júlio Dinis, Porto.

Ana Cristina Matos - Serviço de Neonatologia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Teresa Costa - Serviço de Neonatologia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Helena Carreiro - Serviço de Neonatologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora.

Augusta Areias - Serviço de Neonatologia, Maternidade Júlio Dinis, Porto.

Referências

- Merskey H. Pain specialists and pain terms. *Pain* 1996;64:205-9.
- Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and foetus. *N Engl J Med* 1987;317:1321-9.
- Anand KJS, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns, infants, and children. *Ped Clin North Am* 1989;36:795-822.
- Craig KD, Korol C, Pillai R. Challenges of judging pain in vulnerable infants. *Clin Perinatol* 2002;29:445-57.
- Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80.
- Committee on fetus and Newborn, Canadian Pediatric Society, American Academy of Pediatrics: Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000;105:454-61.
- Stevens B, Johnston CC, Petryshen P, Taddio A. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22.
- Ballantyne M, Stevens B, McAllister M. Validation of the Premature Pain Profile in the clinical setting. *Clin J Pain* 1999;15:297-303.
- Grunau RVE, Oberlander TF, Holsti L. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998;76:277-86.
- Guinsburg R, Berenguel RC, Xavier RC, Almeida MFB, Kopelman BL. Are behavioral scales suitable for preterm and term pain assessment? In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. Seattle, Wash: International Association for the Study of Pain; 1997. p893-902.
- Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Network* 1993;12:59-66.
- Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score; initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995;5:53-61.
- Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny J-F, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;85:F36-F41.
- Frank LS, Lawhon G. Environmental and Behavioral Strategies to Prevent and Manage Neonatal Pain. *Semin Perinatol* 1998;22:434-43.
- Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child* 1995;72:47-8.
- Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. 4th ed. Appleton and Lange. Stamford Connecticut; 1999. p289-92.
- Sabatino G, Quartulli L, Di Fabio S, Ramenghi LA. Hemodynamic effects of intravenous morphine infusion in ventilated preterm babies. *Early Hum Dev* 1997;47:263-70.
- Tholl DA, Wager MS, Sajous CH, Myers TF. Morphine use and adverse effects in a neonatal intensive care unit. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2801-3.
- Taddio A. Opioid Analgesia for Infants in the Intensive Care Unit. In: Stevens B, Grunau RE, editors. *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002. p 493-509.
- American College of Emergency Physicians: Pediatric analgesia and sedation. *Ann Emerg Med* 1994;23:237-50.
- Young TE, Mangum OB. *Neofax: A Manual of Drugs Used in Neonatal Care*. 15th ed. Acorn Publishing. Raleigh, North Carolina, USA; 2002.



Reflexões sobre oncologia pediátrica

Carta recebida a 24.06.2006

Exmo. Colega:

No nº 2 do Vol. 37 da Acta Pediátrica Portuguesa é publicado um Artigo intitulado Reflexões sobre Oncologia Pediátrica, da autoria dos actuais Responsáveis pelos Serviços de Oncologia Pediátrica nacionais, e já apresentado oralmente em Sessão efectuada em Lisboa, no Dia Mundial da Criança com Cancro.

De há muito tenho defendido a concentração destas patologias, raras, mas graves e de tratamento intensivo, exigindo experiência acumulada. No entanto o trabalho apresentado tem omissões, umas mais, outras menos, graves.

1. Esquece que nenhum Serviço de Oncologia (embora devendo ser a base do tratamento destes doentes), tem condições para possuir uma Unidade de Cuidados Intensivos. Por esse facto, nunca nenhum Serviço de Oncologia poderá ser totalmente autónomo, devendo possuir sempre um Protocolo Oficial de cooperação com uma Unidade de Cuidados Intensivos de um Hospital Pediátrico.
2. Omite a existência, para nós essencial e já internacionalmente reconhecida como necessária, de Cirurgiões Pediatras com dedicação específica (nomeadamente no que se refere à terapêutica dos tumores sólidos da criança), parte integrante da Equipa Multidisciplinar, e que levou aos Congressos simultâneos das Sociedades Internacionais de Oncologia Pediátrica (SIOP) e Oncologia Pediátrica Cirúrgica (IPSO).
3. Embora se afirme que se pretende analisar o presente e o futuro, não deixa de se referir "...que as crianças com doença oncológica há mais de vinte anos são referenciadas para um número limitado de Serviços..." Parece assim esquecer-se que a primeira Unidade Multidisciplinar (nomeadamente Médico-Cirúrgica), a nível mundial, nasceu no IPOFG, em Lisboa, em 1960 (com 12 camas), passando a Serviço, independente, 6 anos depois (é bem sabido que, quer em Paris quer em Boston, os tratamentos ditos médicos eram feitos no Sidney Farber Cancer Institute e, em Paris, no Institut Gustave Roussy, sendo os doentes operados nos Hospitais Pediátricos).
4. Não se vê, estranhamente, na bibliografia (e por isso talvez parte das imprecisões e omissões), qualquer referência à Conferência Inaugural do Congresso Mundial de Oncologia Pediátrica, feita em Vila da Feira, em 2002, referente à "História da Luta contra o Cancro em Portugal, com particular referência ao Cancro Pediátrico" (à qual, certamente, os três autores assistiram e conhecem).

Com os meus melhores cumprimentos e os desejos de bom trabalho do Colega,

António Gentil Martins

RESPOSTA

Resposta recebida a 18.09.2006

Exmo. Sr. Director:

A leitura da carta do Doutor António Gentil Martins, cujo contributo agradecemos, merece-nos três comentários.

- 1- O nosso propósito, definido logo no início do artigo, era analisar a situação actual e reflectir sobre o futuro da nossa sub-especialidade. Se tivéssemos pretendido fazer a história da Oncologia Pediátrica no nosso País, não deixaríamos de nos socorrer de toda a informação contida na interessante conferência proferida pelo Doutor Gentil Martins na sessão inaugural do Annual Meeting da SIOP, realizada em Setembro de 2002 em Santa Maria da Feira, nem de salientar o papel crucial que desempenhou na criação da primeira Unidade Oncológica Multidisciplinar do País em 1960.
- 2- Tem toda a razão quando afirma que nenhum Serviço de Oncologia poderá ser totalmente autónomo, e a nossa experiência confirma-o através de uma profícua ligação a outros Hospitais e Serviços de Pediatria que nos dão um inestimável apoio no dia a dia, e não apenas na prestação de cuidados intensivos aos nossos doentes.
- 3- Particularmente interessante é o ponto dois da sua carta, com o qual estamos de inteiro acordo. Mas parece-nos que será precisamente aos "Cirurgiões Pediatras com dedicação específica (nomeadamente no que se refere aos tumores sólidos da criança)" que competirá reflectir, não só sobre a sua real importância, mas também sobre a necessidade da sua atempada formação e como conseguiu-la. Será sem dúvida uma mais valia para este debate.

Com os nossos melhores cumprimentos,

*Mário Chagas
Lucília Norton
Rui Batista*



Calendário de Eventos Nacionais e Internacionais

JULHO 2006

- **XXVIII Simpósio Minhoto-Galaico de Pediatria Extra-Hospitalar.** Esposende, 1/7/06 (Secretariado – Paula Coelho, tel. 253209069, e-mail: henedina@clix.pt)
- **Curso de Pós-Graduação Mental Retardation: from clinic to gene and back.** Braga, 3-7/7/06 (Secretariado – Sónia Cruz, tel. 253604859, fax 253604841, e-mail: secpg@ecsaude.uminho.pt, endereço na internet: <http://www.ecsaude.uminho.pt/postgrad>)
- **CIPP VII - 7th International Congress on Pediatric Pulmonology.** Montreal, Canadá, 8-11/7/06 (Secretariado - endereço na internet: <http://www.cipp-meeting.com>)
- **Chlamydia trachomatis infections. Trachoma in Nepal: Deciphering the links to disease pathogenesis (Conferência).** Lisboa, 20/7/06 (Secretariado - João Paulo Gomes, tel. 217519241 ext. 1241/1228, fax 217526400, endereço na internet: <http://www.insarj.pt>)

AGOSTO 2006

- **Semana Mundial de Aleitamento Materno.** Algarve, 1-7/8/06 (Secretariado – ARS Algarve)

SETEMBRO 2006

- **12º Congresso Europeu de Adolescência “Obesity and eating disorders in young people: bio-psycho-social approaches”.** Atenas, Grécia 21-23/9/06 (Secretariado – PRC Congress & Travel, tel. +302107711673, fax +302107711289, e-mail: IAAH2006@prctravel.gr)
- **Curso de Verão para Internos da SPP: Urologia.** 22-24/9/06 (Secretariado – e-mail: secretariado.spp@sapo.pt)
- **17º Congresso da Sociedade Europeia de Pediatria Ambulatória e 9ª Reunião da Secção de Pediatria Ambulatória da SPP.** Coimbra, 29-30/9/06 (Secretariado – Acrópole, tel. 226199680, fax 226199689)

OUTUBRO 2006

- **Europaediatrics.** Barcelona, 7-10/10/06 (Secretariado – e-mail: europaediatrics@kenes.com, endereço na internet: www.kenes.com/europaediatrics)
- **XXVII Reunião Anual da SPAIC e Reunião Anual da Secção de Imunoalergologia Pediátrica da SPP. O desafio da doença alérgica: presente e futuro.** Lisboa, 11-14/10/06 (Secretariado – e-mail: spaic@sapo.pt, endereço na internet: <http://www.spaic.pt>)
- **XIII Jornadas de Pediatria de Évora “Neuropediatria”.** Évora, 12-13/10/06 (Secretariado – Serviço de Pediatria do Hospital Espírito Santo de Évora, tel. 266740100, fax 266707912, e-mail: pedevora@hotmail.com)
- **IV Congresso de Epidemiologia. Gripe: a caminho de uma pandemia?** 12-13/10/06 (Secretariado – Luís Pires, e-mail: luis.p@leading.pt, endereço na internet: <http://www.ape.org.pt>)
- **X Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica de Lisboa.** Lisboa, 12-13/10/06 (Secretariado – Merck Sharp & Dohme, tel. 214465728, fax 214465729)

- **Dislexia: teoria, diagnóstico e intervenção (Workshop).** Lisboa, 14/10/06 (Secretariado – Oficina Didáctica, tel. 213872458, e-mail: info@oficinadidactica.pt, endereço na internet: <http://www.oficinadidactica.pt>)
- **3º Curso de ventilação mecânica no recém-nascido: ventilação sincronizada, com pressão de suporte e volume garantido.** Lisboa, 16-17/10/06 (Secretariado – Carla Oliveira / Susana Cruz, tel. 213596441, fax 213596439, e-mail: cfpi@hdestefania.min-saude.pt)
- **Jornadas de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Dona Estefânia: Criança e Adolescente com Diabetes.** Lisboa, 19-20/10/06 (Secretariado – Carla Pereira, Rosa Pina, Unidade de Endocrinologia do Hospital Dona Estefânia)
- **XXXIV Jornadas Nacionais de Pediatria.** Aveiro, 19-21/10/06 (Secretariado – SPP, e-mail: spp.mail@ptnetbiz.pt, endereço na internet: <http://www.spp.pt>)
- **O prematuro após a alta; icterícia neonatal. 3º Curso de Formação Contínua em Pediatria do Hospital Geral de Santo António.** Porto, 20/10/06 (Secretariado – Ana Rita Lopes, tel. 222077500 – ext.1040, e-mail: secretariado@hgsa.min-saude.pt, endereço na internet: www.encontro6feira@no.sapo.pt)
- **Second Expert Meeting on Prader-Willi Syndrome.** Toulouse, França, 26-27/10/06 (Secretariado – e-mail: congres-pws2006@chu-toulouse.fr, endereço na internet: <http://www.congrex.com/pws2006>)
- **Aconselhamento genético em cuidados de saúde primários (Curso pós-graduado).** Porto, 26-28/10/06 (Secretariado – António Pinheiro ou Ana Margarida, tel. 225070180, fax 225070179 e-mail: antonio.pinheiro@nortemedico.pt)

NOVEMBRO 2006

- **II Simpósio sobre Obesidade Pediátrica Prevenção e Tratamento Multidisciplinar.** Porto, 2-4/11/06 (Secretariado – Skyros Congressos, e-mail: neonatologia@skyros-congressos.com)
- **Conference on Congenital CMV Infection.** Orvieto, Itália, 5-7/11/06 (Secretariado – Congress Team Project, tel. +39038222650, fax +39038233822, e-mail: CMV@congressteam.com, endereço na internet: <http://www.congressteam.com>)
- **XIII Jornadas de Pediatria do Hospital de Santa Maria “Caminhar para o Futuro sem esquecer o Passado – Da Pediatria básica à Pediatria avançada”.** Lisboa, 8-11/11/06 (Secretariado – Margarida Vales, tel. 217805202, e-mail: gomes.pedro@hsm.min-saude.pt)
- **XVIII Reunião do Hospital de Crianças Maria Pia: “Desafios e Controvérsias em Pediatria”.** Porto, 6-8/11/06 (Secretariado – Hospital de Crianças Maria Pia, tel. 226089988, fax 226089910, e-mail: reuniaoanual@mariapia.min-saude.pt)
- **XXI Jornadas da Secção de Nefrologia da SPP e XII Reunião do Serviço de Pediatria do Hospital de São Teotónio: Cuidados Integrados em Nefrourologia Pediátrica.** Viseu, 9-11/11/06 (Secretariado – Isabel Miranda e Fernanda Lopes, e-mail: pediatria@hstviseu.min-saude.pt)
- **XXXV Jornadas da Secção de Neonatologia da SPP e II International Meeting on Neonatology: “The Better Practices in Neonatology - 20 years of the Neonatal Branch of the Portuguese Society of Paediatrics”.** Lisboa, 16-17/11/06 (Secretariado – Skyros Congressos, e-mail: neonatologia@skyros-congressos.com, endereço na internet: <http://www.lusoneonatologia.net>)

- **Curso Básico sobre Perturbações do Desenvolvimento Infantil.** Lisboa, 22-24/11/06 (Secretariado – Teresa Condeço, tel. 960016880, e-mail: nasturtium@appt21.org.pt, endereço na internet: http://appt21.org.pt/agenda/programa_curso_basico_pdi/)
- **Cardiologia: Reuniões Mensais sobre Temas Pediátricos do Hospital de São Francisco Xavier.** Lisboa, 24/11/06 (Secretariado – Núcleo de Formação, tel. 213000356, fax 213000559, e-mail: formacao@hsfxavier.min-saude.pt)
- **XIV Jornadas de Pediatria de Leiria e Caldas da Rainha.** Leiria, 24-25/11/06 (Secretariado – Serviço de Pediatria do Hospital St.º André, tel. 244817053, e-mail: ped.ucep@hsaleiria.min-saude.pt)

DEZEMBRO 2006

- **5º Encontro de Infeciologia Pediátrica.** 15/12/06 (Secretariado – Secção de Infeciologia da SPP)
- **Reunião Temática da SPP “A Criança e o Dia”.** Lisboa, 16/12/06 (Secretariado – SPP, e-mail: spp.mail@ptnetbiz.pt, endereço na internet: <http://www.spp.pt>)

MAIO 2007

- **25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases: Infection and Immunity.** Porto, 2-4/5/07 (Secretariado – Kenes International/ ESPID 2007, tel. +41229080488, fax +41227322850, e-mail: espid@kenes.com, endereço na internet: <http://www.kenes.com/espid>)

JULHO 2007

- **4th Cornelia de Lange Syndrome World Conference.** Niagara Falls, Ontario, Canada, 25-29/7/07 (Secretariado – e-mail: cdls@bellnet.ca, endereço na internet: <http://www.cdlsworld.org> e <http://www.cdlsCanada.ca/>)



Cursos de Formação Contínua em Pediatria

- **3º Curso de Formação Contínua em Pediatria do Hospital Geral de Santo António: “Encontros à Sexta-Feira”.** Porto, 13/10/06 a 1/6/2007 (Secretariado – Ana Rita Lopes, tel. 222077500 – ext. 1040, e-mail: secretariado@hgsa.min-saude.pt, endereço na internet: <http://www.encontro6feira@no.sapo.pt>)

- **Curso de Nutrição Infantil do Instituto de Educação Médica da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa.** Lisboa, 18/10/06 a 29/11/06 (Secretariado – Instituto de Educação Médica, tel. 218853079, fax 218853464, e-mail: iem@iem.pt, endereço na internet: <http://www.iem.pt>)
- **Reuniões Mensais sobre Temas Pediátricos do Hospital de São Francisco Xavier.** Lisboa, 27/10/06 a 29/4/07 (Secretariado – Núcleo de Formação, tel. 213000356, fax 213000559, e-mail: formacao@hsfxavier.min-saude.pt)



Eventos da Sociedade Brasileira de Pediatria

(e-mail: fsbp@sbp.com.br, endereço na internet: <http://www.sbp.com.br>)

- **XXXIII Congresso Brasileiro de Pediatria.** Recife, 6-11/10/06
- **Congresso Integrado de Pediatria.** Maceió, 28-31/8/07
- **Congresso Brasileiro de Adolescência.** Foz do Iguaçu, 13-16/9/07
- **Congresso Nacional de Pediatria.** Goiânia, 9-10/10/07
- **Congresso Brasileiro de Terapia Intensiva.** Curitiba, 30/10-2/11/07
- **Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia Pediátrica.** Florianópolis, 14-17/11/07
- **Congresso Brasileiro de Perinatologia.** Fortaleza, 24-28/11/07



Prémio Milte de Pediatria Ambulatória Dr. Nicolau da Fonseca e Bolsas de Participação

Na 9ª Reunião da Secção de Pediatria Ambulatória da Sociedade Portuguesa de Pediatria, reunião conjunta com o 17º Congresso da Sociedade Europeia de Pediatria Ambulatória (SEPA) que se realizará em Coimbra a 29 e 30 de Setembro de 2006, será entregue um Primeiro Prémio de 1250 € e 2 Menções Honrosas. O Primeiro Prémio, patrocinado pela Milte, será atribuído ao melhor trabalho apresentado na Reunião sobre um tema de pediatria ambulatória ou com projecção na actividade pediátrica ambulatória. Os resumos dos trabalhos deverão ser enviados até 20 de Julho, preferencialmente por e-mail (susanapacheco@acropole-servicos.pt), para o Secretariado do Congresso: Acrópole – R. de Gondarém, 956, r/c, 4150-375 Porto, tel. 226199680, fax 226199689.

A Secção de Pediatria Ambulatória da Sociedade Portuguesa de Pediatria também atribui 20 bolsas a Médicos do Internato de Pediatria, para assistirem ao 17º Congresso da SEPA.

Mais informações em http://www.spp.pt/conteu/spp_cont/age_eventos/ev_set_06_29c.html



I - Indicações Gerais aos Autores

A Acta Pediátrica Portuguesa (APP) aceita artigos sobre qualquer tema pediátrico e materno-fetal, nas múltiplas dimensões científicas, sociais e culturais relacionadas com a saúde e educação da criança e do adolescente. Aceita também estudos experimentais no animal que contribuam para o melhor conhecimento da fisiologia e fisiopatologia infantil e fetal na espécie humana.

São bem-vindos artigos provenientes de todos os Países de Língua Oficial Portuguesa. Podem ser aceites, pela sua relevância, textos escritos noutras línguas, de reconhecida divulgação internacional.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Os manuscritos submetidos devem estar de acordo com os requisitos de submissão de manuscritos a revistas biomédicas, elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", disponível em URL: www.icmje.org e em *N Engl J Med* 1997; 336: 309-15).

Os manuscritos são inicialmente avaliados por membros da equipa editorial e os considerados adequados são submetidos ao parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores rejeitar, aceitar sem modificações ou propor alterações de conteúdo ou de forma, condicionando a publicação do artigo às mesmas. Os pareceres da equipa editorial e dos revisores são comunicados ao(s) autor(es).

A propriedade editorial dos artigos publicados é da APP. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados textualmente ou em forma semelhante noutros locais, mesmo noutro idioma, sem o consentimento da APP. O(s) autor(es) mantém os direitos de autor da sua obra, o que lhes permite:

- publicar em parte ou na sua totalidade este artigo em livro escrito ou editado pelo(s) autor(es), com a necessária referência à presente publicação;
- utilizar selecções de figuras, tabelas e textos deste artigo em outros trabalhos escritos pelo(s) autor(es), com a necessária referência à presente publicação;
- incluir este artigo em compilações de textos para ensino, sempre que sejam distribuídos gratuitamente pelos estudantes ou disponibilizados em suporte informático de acesso livre, com intuito de ensino ou formação.

Apesar dos editores e dos revisores envidarem esforços para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo é dos autores, aos quais pertence a propriedade intelectual dos artigos.

II - Tipos de artigos publicados na Acta Pediátrica Portuguesa

A APP prevê a publicação de vários tipos de artigos:

1) Artigos de investigação original.

Contendo o resultado de investigação original, qualitativa ou quantitativa. O texto, organizado em introdução, métodos, resultados, discussão (e eventualmente conclusão), deve ser limitado a 3000 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de seis tabelas e/ou figuras (total) e até 30 referências. Devem incluir resumos estruturados em português e em inglês, com um limite de 300 palavras cada um.

2) Publicações breves.

Contendo resultados preliminares ou achados novos. O texto, organizado em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusão, deve ser limitado a 1500 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de duas tabelas e/ou figuras (total) e até quinze referências. Devem incluir resumos estruturados em português e em inglês, respectivamente com um limite de 250 palavras cada um.

3) Casos clínicos.

Casos clínicos de facto exemplares, devidamente estudados e discutidos. O texto deve incluir uma breve introdução, a descrição do(s) caso(s), a discussão sucinta que incluirá uma conclusão sumária. O texto deve limitar-se

a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de duas tabelas e/ou figuras (total) e até dez referências. Os casos clínicos devem incluir resumos em português e em inglês, com um limite de 120 palavras cada um, estruturados em introdução, relato dos casos e discussão (eventualmente conclusão).

4) Séries de casos (Casuísticas).

Contendo a descrição de séries de casos, numa perspectiva de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico. O texto, incluindo uma breve introdução, a descrição dos casos, a discussão sucinta contendo uma conclusão, deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas. O texto deve estar organizado em introdução, métodos, resultados e discussão (eventualmente conclusão), com um máximo de duas tabelas e/ou figuras (total) e até quinze referências. As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um limite de 250 palavras cada um.

5) Artigos de revisão ou actualização.

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da Pediatria, com interesse prático para profissionais de saúde dedicados a crianças e adolescentes. Este tipo de artigos de revisão é geralmente solicitado pelos editores. Contudo, serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia. O texto deve ser limitado a 3000 palavras, excluindo referências e tabelas, incluir um máximo de cinco tabelas e/ou figuras (total) e até 40 referências. As revisões quantitativas (metanálises) devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão (incluindo conclusões). Os artigos devem incluir resumos em português e em inglês, com um limite de 250 palavras cada um, devendo ser estruturados no caso de serem revisões quantitativas.

6) Artigos sobre Educação Médica.

Artigos de revisão ou opinião sobre a formação médica contínua, geral ou pediátrica, dirigidos a profissionais de saúde que se dedicam a crianças e adolescentes, particularmente a responsáveis pela formação pré e pós-graduada. Estes tipos de artigos são submetidos sem solicitação prévia.

O texto deve ser limitado a 3000 palavras, excluindo referências e tabelas, incluir um máximo de três tabelas e/ou figuras (total) e até 20 referências. Os artigos devem incluir resumos em português e em inglês, com um limite de 250 palavras cada um, devendo ser estruturados no caso de serem estudos originais.

7) Críticas de livros ou software.

Críticas de livros, *software* ou sítios da *internet*. O texto deve ser limitado a 600 palavras, excluindo tabelas e figuras, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até quatro referências bibliográficas, incluindo a referência bibliográfica completa do objecto da revisão. As revisões de livros ou *software* não devem conter resumos.

8) Artigos de opinião.

Incidem em comentários, ensaios, análises críticas ou enunciados de posição acerca de tópicos de interesse nas áreas da Pediatria e Saúde Infantil, políticas de saúde e educação médica. O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até cinco referências. Os comentários e enunciados de posição não devem conter resumos.

9) Cartas ao Director.

Comentários sucintos a artigos publicados na APP ou relatando de forma muito breve e objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem publicação mais extensa. O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até seis referências. As cartas ao director não devem apresentar resumos.

III – Submissão de Manuscritos.

Os manuscritos submetidos à APP devem ser preparados de acordo com as recomendações abaixo indicadas e acompanhados de uma carta de apresentação.

A carta de apresentação deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito; justificação de número elevado de autores (mais de seis), se tal ocorrer;
- 3) Especificação do tipo de artigo, de acordo com a classificação da APP;
- 4) Fontes de financiamento, incluindo bolsas e patrocínios comerciais;
- 5) Explicitação de conflitos de interesse ou da sua ausência;
- 6) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e de que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 7) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 8) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (spp.mail@pnet-biz.pt). O manuscrito e a carta de apresentação devem ser enviados em ficheiros separados. Deve ser enviada por correio ou por fax (217 577 617) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail, esta pode ser efectuada por correio, com o envio do suporte digital (CD ou disquete), para o endereço:

Acta Pediátrica Portuguesa
Sociedade Portuguesa de Pediatria
Rua Amílcar Cabral, 15, R/C I
1750-018 Lisboa, PORTUGAL

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

IV – Formatação dos Manuscritos.

A formatação dos artigos submetidos para publicação deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”. Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido em coluna única, a dois espaços, com letra de dimensão 11, e tabelado à esquerda.

Aconselha-se a utilização dos formatos de letra *Times*, *Times New Roman*, *Courier*, *Helvetica* e *Arial*; *Symbol*, para caracteres especiais.

Em todo o manuscrito as quatro margens devem ser de 2,5 cm.

Todas as páginas devem ser numeradas, incluindo a página do título.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção do manuscrito.

Não conter cabeçalhos nem rodapés.

Apenas serão publicadas citações, tabelas ou ilustrações cuja origem esteja sujeita a direitos de autor, com citação completa da fonte e/ou com autorização do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida - Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas - Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização, devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto. O seu significado deve também ficar explícito no resumo, nas tabelas e figuras, excepto no caso das unidades de medida. Quando usados mais do que seis acrónimos ou abreviaturas, recomenda-se a inclusão de um quadro com a lista completa dos mesmos.

Nomes de medicamentos - Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Local do estudo - A filiação institucional dos autores deve ser referida na página do título. Não deve ficar explícita, no texto ou no resumo, a identificação da instituição onde decorreu o estudo, de modo a manter o duplo anonimato da revisão. Se essa referência for necessária, deve ser feita em termos de caracterização genérica do nível de diferenciação e local geográfico da instituição (ex: “hospital universitário de nível III” ou “centro de saúde em área rural”).

Secções do manuscrito - O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

- 1 – Título (em português e inglês), autores, instituições, agradecimentos, autor e endereço para correspondência;
- 2 - Resumos e Palavras-chave (em português e inglês);
- 3 - Texto;
- 4 - Referências;
- 5 - Legendas;
- 6 - Figuras;
- 7 - Tabelas.

1 - PÁGINA DO TÍTULO.

Na primeira página do manuscrito devem constar:

- 1) O título (conciso e descritivo, em português e inglês);
- 2) Um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) Os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) A filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado (deve figurar apenas na página do título; casos excepcionais devem ser justificados);
- 5) A contribuição de cada autor para o trabalho;
- 6) O nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço postal e telefone, fax ou e-mail;
- 7) Os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 8) Contagem de palavras, respectivamente para cada resumo e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

Autoria - Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) Concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) Redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) Aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar a contribuição de cada autor para o trabalho. Sugere-se a seguinte discriminação:

- (a) Desenho do estudo.
- (b) Recolha de dados.
- (c) Análise estatística.
- (d) Interpretação dos dados.
- (e) Preparação do manuscrito.
- (f) Pesquisa bibliográfica.
- (g) Recolha de fundos.

Nos manuscritos assinados por mais de seis autores (três autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada. É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos - Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

2 - RESUMO E PALAVRAS-CHAVE.

Resumo - Deverá ser redigido em português e inglês, não ultrapassando as 300 palavras para os trabalhos originais e 120 para os casos clínicos, mas suficientemente informativo e elaborado segundo um formato estruturado contendo os seguintes itens:

- a) Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves e revisões quantitativas devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.
- b) Nos casos clínicos e séries de casos, devem ser estruturados em introdução, relato do(s) caso(s), discussão (incluindo a conclusão); a conclusão deve destacar os aspectos que justificam a publicação do caso ou serie de casos.
- c) Os resumos de manuscritos referentes a revisões não sistemáticas e artigos de opinião não são estruturados segundo as secções referidas na alínea anterior.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem limitar-se ao mínimo.

Palavras-chave - Devem ser indicadas logo a seguir ao resumo até seis palavras-chave, em português e em inglês, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não incluem resumos, as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

3 - TEXTO.

O texto poderá ser apresentado em português ou inglês (poderá ser excepcionalmente considerada a submissão de textos noutras línguas, de reconhecida divulgação internacional).

Os números de um a quinze devem ser escritos por extenso, excepto quando têm decimais ou se usam para unidades de medida. Números superiores a quinze são escritos em algarismos, salvo no início de uma frase.

Introdução - Deve conter essencialmente os argumentos científicos que fundamentam o objectivo. Deve por fim explicitar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização. Esta secção deve apenas conter as referências bibliográficas indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos - Esta secção poderá denominar-se, consoante a natureza do estudo, como “Métodos”, “Material e Métodos”, “Amostra e Métodos”, “População e Métodos”, ou simplesmente “Metodologia”. Nesta secção devem descrever-se:

- 1) A amostra ou a população em estudo;
- 2) A localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) Os métodos de recolha de dados;
- 4) Os métodos de análise dos dados: Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente de modo a possibilitar a reprodução dos resultados apresentados. Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de *p*, que não fornecem informação quantitativa importante. Deve ser mencionado o *software* utilizado na análise dos dados.

As **considerações éticas** devem figurar no final desta secção. Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação foi realizada, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net). Nesta secção deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, se aplicável.

Resultados - Os resultados devem ser apresentados no texto, assim como em tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica. Não deve ser fornecida informação redundante, aparecendo em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras. (*vide infra* as recomendações sobre tabelas e figuras).

Discussão - Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção de Resultados. A discussão deve incidir nas limitações do estudo, na relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações, devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam. Nesta secção apenas devem ser incluídas as referências indispensáveis para discutir os resultados do estudo.

Conclusão - Esta secção pode surgir separada da Discussão ou incluída no final da mesma. É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem evitar-se afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação realizada.

4 - ILUSTRAÇÕES.

As Ilustrações devem ser anexadas após as referências bibliográficas. As Figuras devem ser anexas após os Quadros.

Cada Quadro ou Figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com os respectivos título e as notas explicativas.

Os Quadros e Figuras devem ser numeradas separadamente (numeração romana para Quadros e numeração árabe para Figuras) de acordo com a ordem com que são apresentadas no texto.

Devem ser mencionadas no texto todos os Quadros e Figuras.

Cada Quadro ou Figura deve ser acompanhado de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito. Se a ilustração possui uma tabela ou gráfico que inclua o resultado da análise estatística, devem ser referidos o teste estatístico usado e o seu nível de significância (no caso do cálculo do risco relativo ou do *odds ratio*, devem ser incluídos os seus intervalos de confiança).

Nos Quadros, o título e notas explicativas encimam a tabela; nas Figuras, o título e notas explicativas colocam-se por baixo da ilustração.

Para as notas explicativas dos Quadros ou Figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As Figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais, devem ser formatadas em computador ou digitalizadas.

Nos gráficos, as legendas dos eixos devem ser preferencialmente escritas paralelamente aos eixos das ordenadas e das abcissas, indicando as unidades de medida. Esses eixos devem ter marcas correspondentes aos valores.

Quando digitalizadas, as legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações correspondentes. Os símbolos, setas ou letras devem contrastar suficientemente com o fundo de fotografias ou ilustrações.

As ilustrações que incluam fotografias de doentes, deverão ser acompanhadas pela autorização do doente, ou seu responsável legal, permitindo a sua publicação, devendo ter os olhos tapados ou desfocados digitalmente, de modo a impedir a sua identificação.

A dimensão das ilustrações é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as mesmas e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi. Uma vez que a impressão final da Acta é maioritariamente a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão conter cores. A submissão de imagens a cores deve ser reduzida ao mínimo necessário, dado o número limitado de páginas a cores possível em cada número da Acta. O excesso de imagens a cores poderá atrasar a data de publicação até haver disponibilidade editorial.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais, como películas de raios-X. As figuras criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser preferencialmente inseridas no ficheiro do manuscrito.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as Ilustrações nos formatos mais adequados para a sua reprodução na revista.

5 - REFERÊNCIAS.

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas sequencialmente, pela ordem de citação no texto e com o mesmo formato de letra com que figura no texto.

No texto, os números das referências devem ser apresentados em expoente, antes de vírgulas ou pontos finais (ex.: “segundo alguns autores^{3,5,7}, (...)”). Não deve ser utilizado *software* para numeração automática das referências. Deve evitar-se a citação de referências secundárias (textos que fazem referência às publicações originais), resumos e comunicações pessoais (estas serão referidas no texto como tal).

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, “ICMJE - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”, pode ser encontrada em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html ou em <http://www.icmje.org>.

Citamos apenas alguns tipos de referenciação:

a) **Artigo de revista:** Relação de todos os autores - apelido seguido das iniciais dos primeiros nomes (se mais de seis, constarão os seis primeiros seguidos de “*et al*”). Título do artigo. Nome da revista (abreviada e em itálico), ano de publicação seguido de ponto e vírgula, número do volume seguido de dois pontos, e primeira e última páginas (exemplo 1). Em muitas revistas, os artigos que não têm estrita natureza científica têm numeração romana (exemplo 2). Se a paginação se inicia em cada número dentro do mesmo volume, o número deve figurar entre parêntesis logo a seguir ao volume (exemplo 3); na maioria das revistas médicas a paginação é contínua ao longo de todo o volume e neste caso o número deve ser omitido. Quando se trata de um suplemento deve figurar logo a seguir ao volume, com indicação da numeração do suplemento se este for o caso (exemplo 4). No caso de carta ao editor ou resumo, deve ser assinalado em parêntesis recto logo a seguir ao título do artigo (exemplo 5).

Exemplos:

1. Levy ML. Adolescência e adolescentes. *Acta Pediatr Port.* 1995;5:255-8.
2. Chadwick R, Schuklenk U. The politics of ethical consensus finding. *Bioethics.* 2002;16:iii-v.
3. Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40:679-86.
4. Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.
5. Tor M, Turker H. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy [letter]. *Eur Respir J.* 2002;20:242.

Artigo em publicação electrónica:

1. Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

2. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3p.]. Acessível em: <http://www.nursing-world.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

b) Livro: Nome(s) - apelido seguido das iniciais dos primeiros nomes do(s) autor(es). Título do livro em itálico e iniciais maiúsculas. Edição. Cidade: nome da casa editora; ano de publicação.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

c) Capítulo de livro: Nome(s) - apelido seguido das iniciais dos primeiros nomes do(s) autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Nome(s) - apelido seguido das iniciais dos primeiros nomes do(s) editor(es) médico(s), eds. Título do livro em itálico e iniciais maiúsculas. Número da edição. Cidade: nome da casa editora; ano de publicação. Número da primeira e última páginas.

Arvin AN. Infection control. In: Beharman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p1027-8.

d) Comunicação em jornadas, congressos e similares: Nome(s) - apelido seguido das iniciais dos primeiros nomes do(s) autor(es) da comunicação. Título da comunicação. In: Nome(s) - apelido seguido das iniciais dos primeiros nomes do(s) editor(es), eds. Livro de publicação das comunicações; data e local da reunião. Cidade e nome da casa editora; ano de publicação. Número da primeira e última páginas.

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

e) Página web:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002

Jul 9]. Acessível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

V – Autorizações.

Antes de submeter um manuscrito à APP, os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorização dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

VI – Revisão de Manuscritos Aceites.

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo indicado pela APP.

No momento da aceitação, os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

As provas tipográficas serão enviadas aos autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da APP. A revisão deve ser aprovada por todos os autores. Nesta fase apenas aceitam-se modificações que decorram da correcção de gralhas. A correcção deve ser efectuada em documento à parte, referindo a página, coluna, parágrafo e linha na qual se pretende que se proceda às correcções.

O não respeito do prazo desobriga aceitar a revisão pelos autores, podendo a mesma ser efectuada exclusivamente pelos serviços da APP.

Juntamente com a correcção das provas tipográficas, deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para APP, assinada por todos os autores (documento fornecido pela APP).

VII – Separatas.

Após publicação de cada número da APP, os artigos publicados serão enviados em formato PDF pelo Secretariado da APP ao primeiro autor. Poderá ser solicitado ao Secretariado da APP o envio em formato PDF de artigos publicados recentemente, enquanto não estiverem disponíveis na página electrónica da Sociedade Portuguesa de Pediatria (www.spp.pt).



Sociedade Portuguesa de Pediatria

PROPOSTA DE NOVO SÓCIO

ACTUALIZAÇÃO DE MORADA

Nome: _____

Morada: _____

Cód. Postal _____ - _____ Telef.: _____

Instituição: _____

Telef.: _____

e-mail: _____ @ _____

Enviar a:

Sociedade Portuguesa de Pediatria
Rua Amílcar Cabral, 15 r/c I, 1750-018 Lisboa
Tel.: 217 547 680 – Fax: 217 577 617
e-mail: spp.mail@ptnetbiz.pt

Notas:

- Esta proposta de novo sócio deverá ser acompanhada por um cheque de € 7,50 que se destinará ao pagamento da primeira anualidade.
- Em caso de pretender mudança de morada deverá indicar-nos qual a antiga para que se processe a actualização da mesma.



**INSCRIÇÃO DE NOVO NOTIFICADOR
OU ACTUALIZAÇÃO DE CONTACTOS**

Nome: _____

Morada: _____

_____ - _____ , _____

Instituição: _____

Especialidade: _____

Telefone: _____

e-mail: _____ @ _____

Enviar para:

Unidade de Vigilância Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria
Rua Amílcar Cabral, 15 r/c I, 1750-018 Lisboa – Tel.: 217 547 680 – Fax: 217 577 617
e-mail: uvp-spp@ptnetbiz.pt





RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO – 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: Aerius 5 mg comprimidos revestidos por película

Aerius 0,5 mg/ml xarope 2. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido contém 5 mg de desloratadina. Cada ml de xarope contém 0,5 mg de desloratadina. Excipientes, ver secção 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos revestidos por película Xarope 4. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS – 4.1 Indicações terapêuticas:** Aerius está indicado para o alívio dos sintomas associados a: rinite alérgica (RA), urticária crónica idiopática (UCI).

4.2 Posologia e modo de administração: Comprimidos Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos): um comprimido uma vez por dia, tomado com ou sem uma refeição. Xarope Aerius pode ser tomado independentemente do horário das refeições. O médico deve ter em consideração que a maioria dos casos de rinite em crianças com menos de 2 anos de idade é de origem infecciosa (ver secção 4.4) e que não existem dados que suportem a utilização de Aerius no tratamento da rinite infecciosa. Crianças com idade entre 1 e 5 anos: 2,5 ml (1,25 mg) de Aerius xarope uma vez por dia. Crianças com idade entre 6 e 11 anos: 5 ml (2,5 mg) de Aerius xarope uma vez por dia. Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos): 10 ml (5 mg) de Aerius xarope uma vez por dia. **4.3 Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer dos excipientes ou à loratadina. **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:** A eficácia e segurança de Aerius comprimidos em crianças com menos de 12 anos de idade não se encontram ainda estabelecidas. A eficácia e segurança de Aerius xarope em crianças com menos de 1 ano de idade não se encontram ainda estabelecidas. Aerius deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 5.2). Nas crianças com menos de 2 anos de idade é particularmente difícil distinguir um diagnóstico de RA de outras formas de rinite. Para tal, devem ser considerados a ausência de infecções do tracto respiratório superior ou de anomalias estruturais, bem como a anamnese do doente, exames físicos e os testes laboratoriais e cutâneos apropriados. Aproximadamente 6% dos adultos e crianças dos 2 aos 11 anos de idade possuem um fenotipo que se caracteriza por uma metabolização ineficiente da desloratadina, apresentando uma exposição elevada (ver secção 5.2). A segurança de Aerius xarope em crianças com idades entre os 2 e os 11 anos com metabolização ineficiente é idêntica à observada em crianças que metabolizam normalmente. Os efeitos de Aerius xarope em metabolizadores ineficientes com menos de 2 anos de idade não foi estudada. Aerius xarope contém sacarose e sorbitol; assim, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, de deficiente absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção:** Em ensaios clínicos efectuados com desloratadina comprimidos nos quais foram co-administrados eritromicina ou cetoconazol não se observaram quaisquer interacções clinicamente relevantes (ver secção 5.1). Num ensaio clínico farmacológico, Aerius comprimidos administrado concomitantemente com o álcool, não potenciou os efeitos negativos desta substância sobre o rendimento psicomotor (ver secção 5.1). **4.6 Gravidez e aleitamento:** Em estudos realizados em animais a desloratadina não foi teratogénica. Não foi estabelecida a segurança da utilização deste fármaco durante a gravidez. Assim, não se recomenda a utilização de Aerius durante a gravidez. Dado que a desloratadina é excretada no leite materno, não se recomenda a utilização de Aerius por mulheres a amamentar. **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:** Em ensaios clínicos sobre a capacidade de conduzir, não ocorreu diminuição dessa capacidade em doentes que receberam desloratadina. Contudo, deve-se informar os doentes de que, muito raramente, algumas pessoas sofreram sonolência, o que poderá afectar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. **4.8 Efeitos indesejáveis:** Em ensaios clínicos realizados em várias indicações terapêuticas que incluíram adultos e adolescentes, incluindo RA e UCI, na dose recomendada de 5 mg por dia, foram descritos efeitos indesejáveis com Aerius em mais 3% dos doentes comparativamente com aqueles que receberam placebo. Os acontecimentos adversos mais frequentes, reportados em excesso comparativamente com o placebo foram fadiga (1,2%), xerostomia (0,8%) e cefaleias (0,6%). Em ensaios clínicos realizados numa população pediátrica, Aerius xarope foi administrado a um total de 246 crianças com idades entre os 6 meses e os 11 anos. A incidência global de eventos adversos em crianças entre os 2 e os 11 anos foi semelhante para os grupos de doentes que receberam Aerius xarope e placebo. Em crianças com idades entre os 6 e os 23 meses, os eventos adversos mais frequentes reportados em excesso comparativamente com o placebo foram diarreia (3,7%), febre (2,3%) e insónia (2,3%). Outros efeitos indesejáveis reportados muito raramente durante o período pós-comercialização estão mencionados na tabela seguinte. Doenças do sistema nervoso: Vertigens, sonolência, insónia; Cardiopatia: Taquicardia, palpitações; Doenças gastrointestinais: Dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia, diarreia; Afectões hepatobiliares: Subidas das enzimas hepáticas, bilirrubina aumentada, hepatite; Afectões musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Mialgia; Perturbações gerais: Reações de hipersensibilidade (tais como anafilaxia, angioedema, dispnea, prurido, exantema e urticária); **4.9 Sobre-dosagem:** Caso se verifique sobre-dosagem, deve considerar-se a adopção de medidas padrão para remover a substância activa não absorvida. Recomenda-se a utilização de um tratamento sintomático e de suporte. Com base num ensaio clínico com doses múltiplas, no qual se procedeu à administração de uma dose até 45 mg de desloratadina (nove vezes a dose clínica), não se observaram quaisquer efeitos clinicamente relevantes. A desloratadina não é eliminada por hemodialise; desconhece-se se é eliminada por diálise peritoneal. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

– 5.1 Propriedades farmacodinâmicas: Grupo farmacoterapêutico: anti-histamínicos – antagonista H1, código ATC: R06A X27 A desloratadina é um antagonista da histamina de acção prolongada, não sedativo, com actividade antagonista, selectiva para os receptores H1 periféricos. Após a administração oral, a desloratadina bloqueia selectivamente os receptores H1 periféricos da histamina, visto que a substância não consegue penetrar no sistema nervoso central. A desloratadina tem demonstrado propriedades anti-alérgicas em estudos in vitro. Estas incluem a inibição da libertação das citoquinas pró-inflamatórias como, por exemplo, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 de mastócitos/basófilos humanos, bem como a inibição da expressão da molécula de aderência selectina-P nas células endoteliais. A relevância clínica destas observações permanece por confirmar. A eficácia de Aerius xarope não foi investigada em ensaios pediátricos efectuados separadamente. A segurança de Aerius xarope foi demonstrada em três ensaios pediátricos. Crianças com idades entre 1-11 anos, candidatas a terapêutica anti-histamínica, receberam uma dose diária de desloratadina de 1,25 mg (entre 1 e 5 anos de idade) ou 2,5 mg (entre 6 e 11 anos de idade). O tratamento foi bem tolerado de acordo com os dados dos testes laboratoriais clínicos, sinais vitais e dados de ECG, incluindo o intervalo QTc. Nas doses recomendadas, as concentrações plasmáticas da desloratadina (ver secção 5.2) foram comparáveis nas populações de doentes adultos e pediátricos. Assim, uma vez que o decurso de RA/UCI e o perfil da desloratadina são semelhantes em doentes adultos e pediátricos, os dados de eficácia da desloratadina em adultos podem ser extrapolados para a população pediátrica. Num ensaio clínico de doses múltiplas em adultos e adolescentes, em que foram administradas diariamente doses até 20 mg de desloratadina durante 14 dias, não foram observados efeitos cardiovasculares clinicamente ou estatisticamente relevantes. Num ensaio de farmacologia clínica em que a desloratadina foi administrada numa dose diária de 45 mg (nove vezes a dose clínica) durante dez dias, não foi descrito qualquer prolongamento do intervalo QTc. Não foram observadas quaisquer alterações clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas da desloratadina em ensaios de interacção com o cetoconazol e a eritromicina nos quais foram utilizadas doses múltiplas. A desloratadina não penetra rapidamente no sistema nervoso central. Em ensaios clínicos controlados, na dose recomendada de 5 mg por dia, não foi referida uma maior incidência de sonolência em comparação com o placebo. Aerius não demonstrou afectar o rendimento psicomotor em ensaios clínicos quando administrado numa única dose diária de 7,5 mg. Num estudo de dose única efectuado em adultos, a desloratadina 5 mg não afectou as medidas padrão da capacidade de pilotar um avião incluindo a exacerbação de sonolência subjectiva ou tarefas relacionadas com a pilotagem. Os ensaios de farmacologia clínica revelaram que a administração concomitante com álcool não potenciou a diminuição do rendimento psicomotor induzida pelo álcool nem aumentou a sonolência. Não foram observadas diferenças significativas nos resultados dos testes psicomotores entre os grupos da desloratadina e do placebo, quando o fármaco foi administrado isoladamente ou em combinação com álcool. Nos doentes com RA, Aerius foi eficaz no alívio de sintomas como espirros, descarga nasal e prurido, bem como prurido ocular, lacrimeiração e vermelhidão, e prurido do palato. Aerius controlou efectivamente os sintomas durante 24 horas. A eficácia não foi claramente demonstrada em doentes com idades compreendidas entre os 12-17 anos (comprimidos) ou entre 1 e 17 anos de idade (xarope). Em dois ensaios controlados com placebo com a duração de seis semanas em doentes com UCI, Aerius foi eficaz no alívio do prurido e na diminuição do tamanho e número das pápulas de urticária no final do intervalo da primeira dose. Em cada ensaio, os efeitos foram mantidos ao longo do intervalo de dosagem de 24 horas. Tal como com outros ensaios efectuados com anti-histamínicos na UCI, foram excluídos uma minoria de doentes identificados como não respondedores aos anti-histamínicos. Observou-se uma melhoria de mais de 50% no prurido em 55% dos doentes tratados com desloratadina comparativamente com 19% dos doentes tratados com placebo. A terapêutica com Aerius também reduziu significativamente a interferência com o sono e a actividade diária, tal como medido pela escala de quatro graus utilizada para avaliar estas variáveis. Aerius comprimidos foi eficaz no alívio de diversos sintomas associados a rinite alérgica sazonal (RAS) conforme foi demonstrado pela avaliação global do questionário da qualidade de vida relativo a rino-conjuntivite. A melhoria mais importante foi observada no domínio dos problemas práticos e actividades quotidianas limitadas pelos sintomas. doses múltiplas. **5.2 Propriedades farmacocinéticas:** As concentrações plasmáticas de desloratadina são detectáveis no período de 30 minutos após a administração. A desloratadina é bem absorvida, sendo atingida a concentração máxima cerca de 3 horas após a administração; a semi-vida da fase terminal é de aproximadamente 27 horas. O grau de acumulação da desloratadina foi consistente com a sua semi-vida (aproximadamente 27 horas) e com um regime posológico de uma dose diária. A biodisponibilidade da desloratadina foi proporcional à dose no intervalo posológico de 5 mg a 20 mg. A desloratadina liga-se moderadamente (83% - 87%) às proteínas plasmáticas. Não existe qualquer evidência de acumulação do fármaco, clinicamente relevante, após a administração de uma dose diária única de desloratadina (5 mg a 20 mg) durante 14 dias. Num ensaio de doses únicas em que foi utilizada uma dose de 7,5 mg de desloratadina, não foi evidenciado qualquer efeito dos alimentos (pequeno almoço hipercalórico, com elevado teor em gorduras) sobre a distribuição da desloratadina. Num outro estudo, o sumo de toranja não teve qualquer efeito na distribuição da desloratadina. Comprimidos – Num ensaio farmacocinético no qual a demografia dos doentes foi comparável com a da população com RAS em geral, 4% dos indivíduos alcançaram uma concentração maior de desloratadina. Esta percentagem pode variar

consoante o perfil étnico. A concentração máxima de desloratadina foi cerca de 3 vezes superior após aproximadamente 7 horas, com uma semi-vida terminal de aproximadamente 89 horas. O perfil de segurança destes indivíduos não foi diferente do da população em geral. A enzima responsável pelo metabolismo da desloratadina não foi, por enquanto, identificada, pelo que não podem ser completamente excluídas algumas interacções com outros fármacos. A desloratadina não inibe o CYP3A4 *in vivo*, e estudos *in vitro* demonstraram que o fármaco não inibe o CYP2D6 e não é nem um substrato nem um inibidor da P-glicoproteína. Xarope – Numa série de ensaios farmacocinéticos e clínicos, 6% dos indivíduos atingiram uma concentração mais elevada de desloratadina. A prevalência deste fenotipo, caracterizado por metabolização ineficiente, foi comparável em adultos (6%) e crianças entre os 2 e os 11 anos de idade (6%) e maior entre Negros (18% em adultos, 16% em crianças) do que em Caucásianos (2% em adultos, 3% em crianças) em ambas as populações. Num estudo farmacocinético de doses múltiplas, realizado com a formulação comprimidos em voluntários saudáveis, verificou-se que quatro destes indivíduos eram metabolizadores ineficientes de desloratadina. Estes indivíduos apresentaram uma concentração C_{max} cerca de 3-vezes superior às 7 horas, aproximadamente, e apresentaram uma fase de semi-vida terminal de, aproximadamente, 89 horas. Foram observados parâmetros farmacocinéticos semelhantes num estudo farmacocinético de doses múltiplas realizado com a formulação xarope em crianças metabolizadoras fracas entre os 2 e os 11 anos de idade, com diagnóstico de rinite alérgica. A exposição (AUC) da desloratadina foi cerca de 6 vezes superior e a C_{max} foi cerca de 3 a 4 vezes mais elevada às 3-6 horas, observando-se uma semi-vida terminal de, aproximadamente, 120 horas. A exposição foi idêntica em adultos e crianças metabolizadoras ineficientes quando tratados com doses apropriadas à idade. O perfil geral de segurança nestes indivíduos não foi diferente do observado na população em geral. Os efeitos de Aerius xarope em metabolizadores ineficientes com menos de 2 anos de idade não foi estudado. Num ensaio de doses únicas, cruzado, com desloratadina, foi evidenciado que as formulações de comprimidos e xarope são bioequivalentes. Em ensaios de dose única efectuados separadamente, nas doses recomendadas, os doentes pediátricos tiveram valores de AUC e C_{max} de desloratadina comparáveis aos dos adultos que tomaram uma dose de 5 mg de xarope de desloratadina. A enzima responsável pelo metabolismo da desloratadina não foi ainda identificada, pelo que algumas interacções com outros medicamentos não podem ser completamente excluídas. A desloratadina não inibe o CYP3A4 *in vivo*, e estudos *in vitro* demonstraram que o fármaco não inibe o CYP2D6 e não é nem um substrato nem um inibidor da P-glicoproteína. **5.3 Dados de segurança pré-clínica** A desloratadina é o principal metabolito activo da loratadina. Os estudos pré-clínicos realizados com a desloratadina e a loratadina demonstraram a ausência de diferenças qualitativas ou quantitativas entre o perfil de toxicidade da desloratadina e da loratadina quando os níveis de exposição à desloratadina eram comparáveis. Os dados pré-clínicos obtidos com a desloratadina não revelam qualquer perigo especial para os humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução. Foi demonstrada ausência de potencial carcinogénico em estudos realizados com loratadina. **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS – 6.1 Lista dos excipientes:** Comprimidos – Núcleo do comprimido: hidrogeno-fosfato de cálcio dihidratado, celulose microcristalina, amido de milho, talco. Revestimento do comprimido: película de revestimento (contendo lactose monohidratada, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400, indigotina (E132)), revestimento transparente exterior (contendo hipromelose, macrogol 400), cera de carnaúba, cera branca. Xarope: Propileno-glicol, sorbitol, ácido cítrico anidro, citrato de sódio, benzoato de sódio, edetato dissódico, água purificada, sacarose, essência natural e artificial (pastilha elástica) corante cor de laranja E110. **6.2 Incompatibilidades:** Não aplicável. **6.3 Prazo de validade:** 2 anos **6.4 Precauções especiais de conservação:** Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem. **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente:** Comprimidos: Aerius é fornecido em blisters de dose unitária constituídos por películas laminadas com folha de cobertura. Os materiais do blister consistem numa película de polioctilfluoretileno (PCTFE)/Cloroto de Polivinil (PVC) (superfície de contacto com o produto) com uma película de alumínio contendo um revestimento de vinilo selado a calor (superfície de contacto com o produto). Embalagens de 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 100 comprimidos. Xarope: Aerius xarope é fornecido em frascos de vidro âmbar do tipo III com a capacidade de 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225, e 300 ml fechados com tampas de segurança para as crianças de polipropileno. A superfície das tampas em contacto com o produto possui um revestimento de polietileno de baixa densidade (LDPE), espuma de polietileno, etilenovinilacetato (EVA), e cloroto de polivinilideno (PvDC). O LDPE é a superfície em contacto com o produto. O frasco é fornecido com uma colher medida de poliestireno, rígida, transparente calibrada para 2,5 ml e 5 ml. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. **6.6 Instruções de utilização e manipulação:** Não existem requisitos especiais. **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** SP Europe Rue de Stalle 73 B-1180 Bruxelles Bélgica B. **NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Comprimidos: EU/1/00/160/001-013 Xarope: EU/1/00/160/014-021 9. **DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** 15 de Janeiro de 2001 10. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** 10 de Janeiro de 2005.

Medicamento sujeito a receita médica obrigatória.

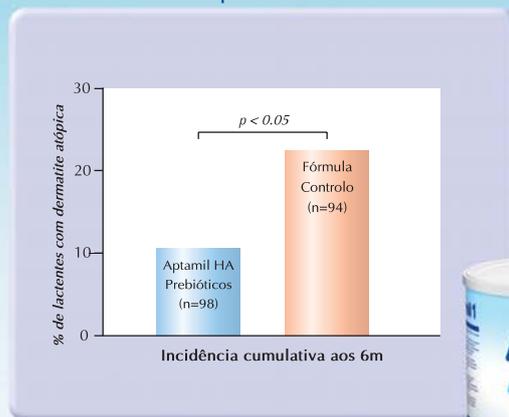


AERIOUS®	P.V.P.	Reg. Geral 40%		Reg. Especial 55%	
		Estado	Utente	Estado	Utente
5 mg 20 comprimidos	8,07 €	3,23 €	4,84 €	4,44 €	3,63 €
Xarope 100 ml – 0,5mg/ml	7,16 €	0	7,16 €	–	–

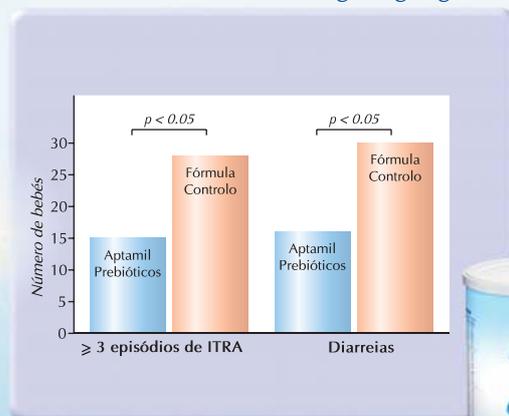
Pela 1ª vez, evidências clínicas demonstram o reforço do sistema imunitário do bebé.



REDUÇÃO DE 50%
na incidência de Diarreias e Infecções do Tracto Respiratório Alto (ITRA).



REDUÇÃO DE 50%
na incidência da Dermatite Atópica e nos biomarcadores da alergia (IgE/IgG4).



mitupa
Aptamil

CLINICAMENTE PROVADO QUE APTAMIL REFORÇA NATURALMENTE O SISTEMA IMUNITÁRIO DO BEBÉ



BRAVOO₂!

Seja testemunha
da **excelente**
actuação do
Fluimucil 2%

Na patologia aguda, **Fluimucil 2%**:

- **Actua** melhorando a sintomatologia
- **Protege** o pulmão do doente, evitando complicações
- Tem todas as vantagens de ser a **NAC original**.

Fluimucil[®] 2%

Acetilcisteína

A solução que actua e protege na síndrome catarral

Fluimucil® 2%

Acetilcisteína

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO 1. **DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO:** FLUIMUCIL 2% solução oral 2. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Acetilcisteína 20 mg/ml. Excipientes ver 6.1. 3. **FORMA FARMAC UTICA:** Solução oral.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS: **4.1. Indicações terapêuticas:** O FLUIMUCIL está indicado no tratamento de processos patológicos do aparelho respiratório, agudos ou crónicos, que evoluem com hipersecreção e mucoestase tais como bronquite aguda, enfisema, bronquite crónica, bronquite asmática, bronquiectasia. Também está indicado como fluidificante das secreções mucosas e mucopurulentas em casos de otites catarrais, catarros tubáricos, sinusites, rinofaringites, laringotraqueítes. Profilaxia e tratamento das complicações obstrutivas e infecciosas por traqueotomia, preparação para broncoscopias, broncografias e broncoaspirações. Pelas suas características, atenua o esforço de expectoração e facilita manobras de broncoaspiração em anestesia e no pós-operatório. **4.2. Posologia e modo de administração:** O FLUIMUCIL 2% solução oral administra-se por via oral. **Adultos e crianças maiores de 12 anos:** 200 mg (10 ml) FLUIMUCIL 2% solução oral, 3 vezes por dia. **Crianças entre os 6 e 12 anos:** 100 mg (5 ml) de FLUIMUCIL 2% solução oral, 3 vezes por dia. **Crianças até aos 6 anos:** 100 mg (5 ml), 2 ou 3 vezes por dia a estabelecer segundo critério médico. **4.3. Contra-indicações:** A Acetilcisteína está contra-indicada em pacientes que sejam alérgicos a este composto ou no caso de úlcera gastroduodenal. **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização:** O FLUIMUCIL 2% solução oral não contém sacarose, pelo que pode ser administrado a diabéticos. **4.5. Interações medicamentosas e outras:** A administração de acetilcisteína com medicamentos contendo sais de ouro, cálcio ou ferro deve ser realizada a horas diferentes, devido a uma possível interacção. A acetilcisteína pode também interagir (diminuindo a biodisponibilidade) com antibióticos do grupo das cefalosporinas, pelo que a administração deve ser efectuada a horas diferentes. O FLUIMUCIL 2% solução oral não interacciona com antibióticos tais como a amoxicilina, eritromicina, doxiciclina ou bacampicilina, assim como a associação amoxicilina + ác. clavulânico. **4.6. Gravidez e aleitamento:** **Gravidez:** Embora não se tenha demonstrado que a Acetilcisteína possua acção teratogénica, recomenda-se a sua administração com precaução durante a gravidez. **Lactação:** Embora não se tenha demonstrado que a Acetilcisteína se dissolva no leite materno, recomenda-se a sua administração com precaução durante a lactação. **4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:** Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. **4.8. Efeitos indesejáveis:** Ocasionalmente podem produzir-se alterações digestivas (náuseas, vómitos e diarreias) raramente apresentam-se reacções de hipersensibilidade, como urticária e broncoespasmos. Sobretudo nos asmáticos existe a possibilidade de se produzir broncoconstrição. Nestes casos deve interromper-se o tratamento e consultar um médico. **4.9. Sobredosagem:** A Acetilcisteína foi administrada ao homem em doses de até 500 mg/kg sem que tenha provocado sintomas de sobredosagem. No caso de se produzirem reacções como as já mencionadas, após doses elevadas, considera-se suficiente a administração de um tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS **5.1. Propriedades farmacodinâmicas:** Grupo farmacoterapêutico: VI-4 - Fluidificantes, antitússicos e expectorantes. Código ATC: R05C B01 - Mucolíticos. A Acetilcisteína é um aminoácido sulfurado que se caracteriza pela sua acção fluidificante sobre as secreções mucosas e mucopurulentas nas patologias do aparelho respiratório que se caracterizam por evoluírem com hipersecreção e mucoestase. A sua acção farmacológica traduz-se por uma redução da viscosidade das secreções e pela melhoria da funcionalidade mucociliar. Pelo seu carácter antioxidante, a Acetilcisteína exerce uma acção citoprotectora no aparelho respiratório face aos fenómenos tóxicos que se desencadeiam pela libertação de radicais livres oxidantes de diversa etiologia. **5.2. Propriedades farmacocinéticas:** A Acetilcisteína é absorvida na sua totalidade após a sua administração por via oral, alcançando a concentração máxima ao fim de aproximadamente 1 hora e meia. Distribui-se no organismo com rapidez, 80% em forma de metabolitos e 20% na forma inalterada, predominantemente a nível pulmonar, secreção traqueo-brônquica, fígado e rim. O metabolismo da Acetilcisteína realiza-se a nível do intestino e excreta-se principalmente pela urina, com menos de 1% da dose inicial excretada na forma inalterada. A sua semi-vida de eliminação é de 60 minutos após a sua administração por via oral. **5.3. Dados de segurança pré-clínica:** **6. INFORMAÇÕES FARMAC UTICAS:** **6.1. Lista de excipientes:** Para-hidroxibenzoato de metilo, Benzoato de sódio, Edetato de sódio, Carboximetilcelulose sódica, Sacarina sódica, Aroma de framboesa, Hidróxido de sódio, Água purificada. **6.2. Incompatibilidades:** Não aplicável. **6.3. Prazo de validade:** 2 anos. Após abertura do frasco 15 dias. **6.4. Precauções particulares de conservação:** Conservar à temperatura ambiente (15°C-25°C). **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente:** Embalagem contendo 1 frasco de vidro tipo III, cor âmbar, com volumes nominais de 109 ml ou 225 ml para as apresentações de 75 ml e 200 ml respectivamente. O frasco é fechado com tampa de plástico, roscada, com selo elastomérico de clorobutil. A embalagem contém ainda um copo medida, transparente, de polipropileno, com marcas para administração de 2,5; 5 e 10 ml de solução. **6.6. Instruções de utilização e manipulação:** Dosear a quantidade indicada com o copo de medição que se encontra na embalagem. **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Zambon, Produtos Farmacêuticos, Lda.; Rua Comandante Enrique Maya, nº 1; 1500-370 Lisboa. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** FLUIMUCIL 2% solução oral, frasco contendo 75 ml - 3311081; FLUIMUCIL 2% solução oral, frasco contendo 200 ml - 3311180. **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** 19 de Setembro de 2000 **10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO:** Agosto 2000. **MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA MÉDICA. PREÇOS E PARTICIPAÇÕES:** Fluimucil 2% solução oral - frasco com 200 ml PVP (IVA incluído) 2,98 €; **Regime geral - Estado** 1,19 €, **Utente** 1,79 €; **Regime especial - Estado** 1,64 €, **Utente** 1,34 €.




D'AVEIA *Higiene, Hidratação, e Protecção Dermatológica.*



No equilíbrio da natureza, a saúde da sua pele.

D'AVEIA é uma linha constituída por uma associação sinérgica de cereais: Aveia Coloidal, Farinha Integral de Arroz e Amido de Milho. A Aveia coloidal é reconhecida pelas suas propriedades hidratante, emolientes, protectoras e anti-irritantes. Além disso a sua estrutura de microesponja natural, confere-lhe a capacidade de limpeza, através de um mecanismo físico - absorção e adsorção. D'AVEIA, ao incorporar, além da Aveia Coloidal, Farinha Integral de Arroz e Amido de Milho, permite uma sinergia a nível de composição, reforçando e complementando a concentração em proteínas, aminoácidos, polissacáridos, ácidos gordos essenciais e anti-oxidantes. A acção da Aveia Coloidal, é assim optimizada e complementada, conferindo a D'AVEIA uma maior capacidade hidratante, anti-irritante, preservando e restabelecendo o equilíbrio fisiológico e o pH cutâneo. D'AVEIA, é constituída por produtos destinados à Higiene Específica, Higiene do Couro Cabeludo, à Hidratação e Protecção.





Nova gama NESTLÉ com cereais integrais.

CEREAIS INTEGRAIS EM TODA A GAMA DE CEREAIS DE PEQUENO-ALMOÇO NESTLÉ

Cada vez mais se ouve falar sobre os benefícios dos cereais integrais para a saúde. Neste contexto, a Nestlé Portugal começa 2006 com uma grande inovação: agora toda a gama de cereais de pequeno-almoço NESTLÉ contém cereais integrais. Esta iniciativa vem proporcionar aos consumidores uma opção de alimentação saudável e reforçar a importância da primeira refeição do dia, o pequeno-almoço.

De CHOCAPIC a FITNESS, a NESTLÉ está a proporcionar às famílias uma forma fácil de garantir que estão a ingerir os nutrientes necessários. Os cereais de pequeno-almoço NESTLÉ, com o bom sabor de sempre, trazem agora todos os benefícios que os cereais integrais proporcionam. O novo logótipo de cereais integrais da NESTLÉ aparecerá em todas as embalagens permitindo a fácil identificação dos cereais de pequeno-almoço que contêm cereais integrais.

A importância de um pequeno-almoço equilibrado com cereais.

Tratando-se de uma refeição muito importante, e muitas vezes esquecida, um pequeno-almoço completo e equilibrado é essencial para toda a família e especialmente para as crianças. Os cereais integrais pelas suas características, são uma boa opção do ponto de vista nutricional para um pequeno-almoço completo.

Benefícios dos cereais integrais para a saúde... Mais do que fibra.

À semelhança do que acontece com a fruta e os vegetais, os cereais integrais contêm naturalmente uma forte combinação de nutrientes como vitaminas, minerais, fibras e proteínas que proporcionam muitos benefícios para a saúde. Para além disso, os hidratos de carbono complexos, fibra e proteínas que podemos encontrar nos cereais integrais ajudam a atrasar a libertação de energia no organismo, ajudando a manter a actividade e a concentração durante toda a manhã. Os cereais integrais ajudam também a controlar o peso. As pessoas que consomem alimentos com cereais integrais tendem a ter um peso

O que são os cereais integrais?

O grão de cereal integral é composto por três partes: o gérmen (camada interior), que contém os nutrientes como vitaminas B, E e outros antioxidantes; o endosperma (camada intermédia), tecido nutritivo rico em hidratos de carbono e proteínas; e o farelo (casca), a camada externa do grão que é rica em fibra, vitaminas B e minerais. Por isso é tão importante o consumo de cereais integrais, uma vez que estes mantêm as três componentes do grão preservando desta forma todo o seu valor nutricional.



"Existe uma preocupação cada vez maior com a alimentação e com os alimentos que ingerimos e de como eles contribuem para uma vida mais saudável. Há cada vez mais estudos na área da nutrição e nutricionistas que defendem que uma alimentação rica em cereais integrais contribui para uma melhor saúde e pode ajudar a manter um peso equilibrado."

Dra. Ana Leonor Perdigão
Nutricionista da Nestlé

mais equilibrado¹. Mas, os benefícios da ingestão dos cereais integrais não se ficam por aqui, uma vez que o con-

sumo regular de cereais integrais pode reduzir os riscos de diabetes, doenças coronárias e certos tipos de cancro².



[1] Liu S et al. Relation between changes in intakes of dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women. American Journal of Clinical Nutrition: 78 (5) : 920-27, November 2003; Koh-Banerjee P et al. Changes in whole-grain, bran, and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. American Journal of Clinical Nutrition: 80 (5) :1237-45, Nov. 2004 [2] 2005 U.S. Dietary Guidelines Advisory Committee Report, August 2004. [2] Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ and Willett WC. Vegetable, fruit and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. Journal of the American Medical Association 1996; 275: 447-45; American Diabetes Association: Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications (Position Statement) Diabetes Care 25:148-198, 2002; Jacobs DR, Marquart L, Slavin JL. Whole grain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. Nutrition and Cancer 1998; 30: 85-96

Tonimer®

Água do mar
enriquecida com
extractos de algas



do mar
uma dádiva
natural



Hidrata, descongestiona e reforça as defesas naturais

Rico em substâncias de origem marinha, Tonimer está indicado em situações de secura da mucosa nasal / orofaríngea, associada à sensação de ardor, devido à poluição, ao fumo, ao ar condicionado, ao clima seco e frio e à administração de determinadas terapêuticas.

GeL Nasal Hidratante

Limita e evita a utilização de vasoconstritores

Na secura da mucosa nasal mesmo acompanhada de crostas e epistaxis

Spray Hidratante da Mucosa Oral

Limita a utilização de fármacos

Hidrata a mucosa oral da criança com tosse seca associada ao decubito

INDICADO NA UTILIZAÇÃO FREQUENTE E PROLONGADA
HIPOALERGÉNICO ■ CLÍNICA E MICROBIOLÓGICAMENTE TESTADO



Dermoteca

Produtos químicos e dermatológicos, SA - Est. Nacional 117, Ed. Azevedos - Alfragide - 2610-282 Amadora
Telef.: 21 471 83 22 - Fax: 21 471 83 31 - E-mail: dermail@dermoteca.com - FUTURAS INSTALAÇÕES: Rua Castilho, Nº 59, 1250-068 Lisboa

ISTITUTO GANASSINI S.p.A.
di Ricerche Biochimiche - Milano
QUALITY HAS A NAME



Alimentar o futuro

NOVO **Enfalac Premium** com *DHA e ARA*



Começar bem ...



... Continuar melhor!

Os DHA e ARA são Ácidos Gordos Polinsaturados de Cadeia Longa, importantes no desenvolvimento dos tecidos do sistema nervoso central e desempenham um papel importante tanto no desenvolvimento neurológico como no da acuidade visual.^{1,2}

"As mulheres grávidas ou mães de recém-nascidos devem ser informadas das vantagens do aleitamento materno.

As mães devem ser orientadas sobre como amamentar e saberem que a decisão de evitar ou interromper a amamentação pode ser irreversível. A introdução parcial de um leite dietético por biberão pode ter efeitos negativos sobre o aleitamento materno."

Código Internacional dos Substitutos do Leite Materno

MeadJohnson
Nutritionals



A Bristol-Myers Squibb Company

Edifício Fernão de Magalhães • Quinta da Fonte • 2780-730 Paço de Arcos
Tel: 21 440 70 89 • Fax: 21 440 70 97 • www.meadjohnson.com

1. Birch, E., Uauy, R., et al. A Randomized Controlled Trial of Early Dietary Supply of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Mental Development in Term Infants. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000, 42: 174-81.
2. Birch, E., Uauy, R., et al. Visual Acuity and the Essentiality of Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid in the Diet of Term Infants. *Pediatric Research* 1998, 44: 201-209.

Clavamox DT[®] 24 comp.

amoxicilina + ácido clavulânico 875/125 mg

Clavamox DT[®] 400

amoxicilina + ácido clavulânico 400/57 mg



-  **Garantia de sucesso clínico**
-  **Antibiótico bactericida**
Menor número de recidivas
-  **Não contribui para o fenômeno crescente das resistências bacterianas**
-  **Comodidade posológica**

**Só assim
vence as
resistências...**



Laboratórios **Bial**

