



Órgão da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Vol. 37, n.º 5
Setembro / Outubro 2006

ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

Revista de Medicina da Criança e do Adolescente

EDITORIAL	
<i>Daniel Virella</i>	LXXIII
NOTA EDITORIAL	
AGRADECIMENTO AO PROF. DR. ANTÓNIO GENTIL MARTINS <i>João M. Videira Amaral</i>	LXXIV
ARTIGOS DE OPINIÃO	
CENTRO MATERNO-INFANTIL DO NORTE. DIVIDIR PARA ORGANIZAR? <i>Jorge Amil Dias</i>	LXXV
PODEM COMERCIALIZAR-SE DOENÇAS? <i>Daniel Virella</i>	LXXVI
ARTIGOS ORIGINAIS	
AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE MUITO BAIXO PESO <i>Gustavo Rocha, António Guerra, Lucía Hermida, Carla Dias, Paula Guerra, Maria Margarida Faria, Emília Patrício, Carla Lopes, Maria Beatriz Guedes, Hercília Guimarães</i>	175
PODEM AS ESCALAS PREDITIVAS DE MORTALIDADE SER UTILIZADAS PARA PREVER A OCORRÊNCIA DE SEQUELAS NOS SOBREVIVENTES DE CUIDADOS INTENSIVOS? <i>Paulo Oom</i>	181
DIAGNÓSTICO PRECOCE: RESULTADOS PRELIMINARES DO RASTREIO METABÓLICO ALARGADO <i>Laura Vilarinho, Hugo Rocha, Ana Marcão, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Mário Bogas, Rui Vaz Osório</i>	186
CASOS CLÍNICOS	
HOMOCISTINÚRIA ASSOCIADA A ACIDÚRIA METILMALÓNICA <i>Teresa Pontes, Henedina Antunes</i>	192
PANCREATITE AGUDA LITIÁSICA – CASO CLÍNICO <i>Margarida Chaves, Cristina Silvério, Anabela Brito, Helena Oliveira, Ascensão Santos, Nuno Lynce</i>	197
ARTIGO DE ACTUALIZAÇÃO	
DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DOS MEMBROS DOS VERTEBRADOS E SUAS MALFORMAÇÕES CONGÉNITAS <i>Susana Pascoal, Isabel Palmeirim</i>	200
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA – CONSENSOS E RECOMENDAÇÕES	
MALÁRIA – PROTOCOLO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO <i>Secção de Infeciologia Pediátrica</i>	205
ÉTICA	
ALEITAMENTO MATERNO E ÉTICA <i>Maria do Carmo Vale</i>	210
COMENTÁRIO	
DUAS REALIDADES AGORA... PARA FUTUROS NÃO MUITO DIFERENTES! A PROPÓSITO DO ARTIGO "TIMOR - QUELUZ: DUAS REALIDADES GEOGRÁFICAS, CULTURAIS E ECONÓMICAS. QUE DIFERENÇAS NO ESTADO NUTRICIONAL?" <i>Carla Rego</i>	214
CARTAS AO DIRECTOR	
AVALIAÇÃO DA COMPETÊNCIA CLÍNICA NOS CONCURSOS: OS VELHOS E OS NOVOS CRITÉRIOS <i>António Levy Gomes</i>	216
PANENCEFALITE ESCLEROSANTE SUBAGUDA: DE NOVO UMA VELHA DOENÇA <i>H. Carmona da Mota</i>	218
NOTÍCIAS	LXXIX
NORMAS DE PUBLICAÇÃO	LXXXII

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 Nº 5 Setembro – Outubro 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

Conselho Editorial

Aguinaldo Cabral

Ana Medeira

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

Manuel Salgado

Maria do Carmo Vale

Paolo Casella

Rosa Gouveia

Sílvia Álvares

(Sociedade Portuguesa de D. Metabólicas)

(Sociedade Portuguesa de Genética Humana)

(Sociedade Portuguesa de Neuropediatria)

(Secção de Gastroenterologia e Nutrição)

(Secção de Infecçologia)

(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)

(Sociedade de Reumatologia)

(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

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

Jaime Salazar de Sousa

António Marques Valido

João Gomes-Pedro

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

Daniel Virella LXXIII

NOTA EDITORIAL

Agradecimento ao Prof. Dr. António Gentil Martins

João M. Videira Amaral LXXIV

ARTIGOS DE OPINIÃO

Centro Materno-Infantil do Norte. Dividir para organizar?

Jorge Amil Dias LXXXV

Podem comercializar-se doenças?

Daniel Virella LXXXVI

ARTIGOS ORIGINAIS

Avaliação nutricional de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso

Gustavo Rocha, António Guerra, Lucía Hermida, Carla Dias, Paula Guerra, Maria Margarida Faria, Emília Patrício, Carla Lopes, Maria Beatriz Guedes, Hercília Guimarães 175

Podem as escalas preditivas de mortalidade ser utilizadas para prever a ocorrência de sequelas nos sobreviventes de cuidados intensivos?

Paulo Oom 181

Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado

Laura Vilarinho, Hugo Rocha, Ana Marcão, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Mário Bogas, Rui Vaz Osório 186

CASOS CLÍNICOS

Homocistinúria associada a acidúria metilmalónica

Teresa Pontes, Henedina Antunes 192

Pancreatite aguda litiasica – caso clínico

Margarida Chaves, Cristina Silvério, Anabela Brito, Helena Oliveira, Ascensão Santos, Nuno Lynce 197

ARTIGO DE ACTUALIZAÇÃO

Desenvolvimento embrionário dos membros dos vertebrados e suas malformações congénitas

Susana Pascoal, Isabel Palmeirim 200

SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA – CONSENSOS E RECOMENDAÇÕES

Malária – Protocolo Diagnóstico e Terapêutico

Secção de Infeciologia Pediátrica 205

ÉTICA

Aleitamento materno e ética

Maria do Carmo Vale 210

COMENTÁRIO

Duas realidades agora... para futuros não muito diferentes! A propósito do artigo “Timor - Queluz:

Duas realidades geográficas, culturais e económicas. Que diferenças no estado nutricional?”

Carla Rego 214

CARTAS AO DIRECTOR

Avaliação da competência clínica nos concursos: os velhos e os novos critérios

António Levy Gomes 216

Panencefalite esclerosante subaguda: de novo uma velha doença

H. Carmona da Mota 218

NOTÍCIAS LXXIX

NORMAS DE PUBLICAÇÃO LXXXII

ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

EDITORIAL

Daniel Virella LXXIII

EDITORIAL NOTE

Acknowledgement to Dr. António Gentil Martins

João M. Videira Amaral LXXIV

OPINION

Mother and Child Centre of the North. Divide to organize?

Jorge Amil Dias LXXV

Can diseases be marketed?

Daniel Virella LXXVI

ORIGINAL ARTICLES

Nutritional assessment of very low birth weight premature newborns

Gustavo Rocha, António Guerra, Lucía Hermida, Carla Dias, Paula Guerra, Maria Margarida Faria, Emília Patrício, Carla Lopes, Maria Beatriz Guedes, Hercília Guimarães 175

Can mortality predictive scales be used to predict morbidity in pediatric intensive care survivors?

Paulo Oom 181

Expanded newborns screening in Portugal: preliminary results

Laura Vilarinho, Hugo Rocha, Ana Marcão, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Mário Bogas, Rui Vaz Osório 186

CASE REPORTS

Combined Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria

Teresa Pontes, Henedina Antunes 192

Acute gallstone pancreatitis – a case report

Margarida Chaves, Cristina Silvério, Anabela Brito, Helena Oliveira, Ascensão Santos, Nuno Lynce 197

REVIEW ARTICLE

Vertebrate limb bud embryonic development and linked congenital malformations

Susana Pascoal, Isabel Palmeirim 200

PORTUGUESE PAEDIATRIC SOCIETY: GUIDELINES AND CONSENSUS

Malaria – Diagnostic and Therapeutic Protocol

Paediatric Infectious Diseases Section 205

ETHICS

Breastfeeding and ethics

Maria do Carmo Vale 210

COMMENT

Two contemporary realities... for not so different futures! Comment to the article “Timor - Queluz:

Two distinct geographic, cultural and economic realities. What differences in nutritional status?”

Carla Rego 214

LETTERS TO THE DIRECTOR 216

NEWS LXXIX

GUIDELINES FOR THE AUTHORS LXXXII



Mais um número da nova época da Acta Pediátrica Portuguesa (APP) chegou às mãos dos seus potenciais leitores, em Portugal e no estrangeiro. Honramo-nos de conseguir manter um bom nível dos conteúdos, para o qual têm contribuído o constante envio de manuscritos de elevado interesse clínico e científico, o trabalho árduo dos revisores editoriais e das especialidades, assim como a abertura dos autores à política de maior intervenção editorial.

Continuamos a expandir a abrangência do Conselho Editorial da APP aos representantes designados pelas Secções da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP) e pelas Sociedades parceiras da SPP. Agradecemos à recém criada Secção de Reumatologia da SPP, à Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas e à Sociedade Portuguesa de Genética Humana terem aceite participar no Conselho Editorial, pelo que damos as boas vindas a mais três elementos, respectivamente: o Dr. Manuel Salgado, o Dr. Aguiñaldo Cabral e a Dr.^a Ana Medeira. São três pediatras de reconhecido mérito que certamente contribuirão para o desenvolvimento da APP através do cumprimento das funções que são atribuídas aos membros do Conselho Editorial: indicar revisores especializados das áreas que representam, promover a publicação na APP de Normas, Consensos e Recomendações emanadas pelas suas sociedades científicas e incentivar a publicação de manuscritos originais na APP. Brevemente, mais Sociedades científicas da área pediátrica passarão a fazer parte do Conselho Editorial, permitindo alargar o número e âmbito profissional especializado dos revisores da APP, o que se irá reflectir em melhores revisões dos manuscritos e melhores artigos publicados.

Neste ano de 2006, a APP apresentou à SPP e às suas Secções, assim como às Sociedades parceiras, a possibilidade de publicar em Suplemento o programa e os resumos das comunicações apresentadas na suas principais reuniões científicas anuais. cremos que esta iniciativa é proveitosa para as Sociedades e as suas Secções, os autores e a própria APP. A publicação de Suplementos de Resumos em revistas científicas internacionais é frequente. Incentiva a qualidade dos resumos submetidos às reuniões, perpetua e difunde o trabalho científico apresentado, aumenta o impacto da publicação principal e pode contribuir para o currículo científico dos autores. A Secção de Neonatologia da SPP é a primeira a usufruir deste serviço, publicando um Suplemento à APP, distribuído a todos os assinantes.

Neste número, agradecemos publicamente ao Prof. Dr. António Gentil Martins a colaboração de longas décadas na APP (e suas

antecessoras) no momento em que se despede da actividade de revisor especializado. Poderemos certamente continuar a contar com a sua valiosa participação a outros níveis.

Três artigos originais de vulto, de áreas muito diferentes da Pediatria, enriquecem o conteúdo deste número. A equipa do Instituto de Genética Médica do Porto apresenta os dados preliminares da expansão do programa de rastreio metabólico neonatal, mostrando como a evolução tecnológica abre caminho para uma mais eficaz intervenção nesta área. O Doutor Paulo Oom publica o último de uma série de artigos provenientes do seu extenso estudo sobre a aplicação de escalas de gravidade clínica em cuidados intensivos pediátricos. O Serviço de Neonatologia do Hospital de São João mostra-nos os resultados da avaliação do seu protocolo de intervenção nutricional em recém nascidos de muito baixo peso.

A Secção de Infecçiology Pediátrica da SPP publica uma muito útil proposta de diagnóstico, terapêutica e prevenção da malária em idade pediátrica, numa iniciativa em que participaram médicos com grande experiência na área. Num momento em que o fluxo migratório e as viagens a países endémicos são crescentes, este Protocolo é de particular actualidade.

Um artigo de actualização escrito pela equipa da Doutora Isabel Palmeirim ajuda-nos a compreender a génese das anomalias congénitas dos membros através da embriologia comparada. Uma abertura da APP às ciências básicas com aplicação à Pediatria, que desejamos continue. De ressaltar que este é o primeiro artigo de Isabel Palmeirim publicado na APP em muitos anos, após um longo período em que apenas podíamos acompanhar o seu trabalho através das suas publicações nas grandes revistas internacionais de genética e embriologia.

A Dr.^a Carla Rego responde ao convite da APP para comentar um dos artigos originais publicados no número anterior da Acta, escrevendo um muito interessante artigo sobre a importância da nutrição e da sua avaliação nas populações pediátricas. Por fim, num artigo de Ética, a Dr.^a Maria do Carmo Vale apresenta-nos uma visão diferente das razões para promover o aleitamento materno.

Daniel Virella
Coordenador de Edição

Correspondência:

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



Agradecimento ao Prof. Dr. António Gentil Martins

O Prof. Dr. António Gentil Martins manifestou à equipa editorial da Acta Pediátrica Portuguesa (APP) o desejo de se retirar da actividade de revisor. Embora considerando que de tal decisão resultará uma grande lacuna, respeitamos a sua decisão e as razões invocadas.

Nesta perspectiva, cabe à actual Direcção da APP agradecer publicamente a sua inestimável contribuição ao longo de décadas, a qual muito contribuiu para a qualidade desta revista com reflexos muito positivos na Pediatria portuguesa.

Cabe salientar que deixamos, infelizmente, de poder contar com a dedicada e eficiente colaboração editorial de muitos anos duma figura de referência e grande prestígio, com projecção internacional, não apenas na Cirurgia Pediátrica e na Pediatria, mas da própria Medicina portuguesa.

Como eminente clínico, o Prof. Dr. António Gentil Martins tem a sua marca pessoal nas áreas às quais mais se dedica: a Cirurgia Pediátrica (nas suas vertentes mais amplas) e a Oncologia Pediátrica. Devemos-lhe grandes avanços técnicos e de organização. Pioneiro em técnicas cirúrgicas ainda hoje fora do alcance de muitos, é o cirurgião-pediatra que no mundo tem mais experiência em separação de gémeos siameses, expandiu a área de actuação da Cirurgia Pediátrica, criou a primeira unidade de Oncologia Pediátrica do País, fundou a Sociedade Portuguesa de Cirurgia Pediátrica, etc.

No âmbito académico, demonstrando a sua vocação para o ensino, foi durante muitos anos professor associado convidado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, pugnando pela autonomia duma disciplina de Cirurgia Pediátrica.

Como cidadão interventivo, tem sido um grande defensor dos direitos da criança, chamando a atenção, em momentos chave

da vida portuguesa, para problemas éticos e de deontologia profissional.

Do seu currículo de grande riqueza em humanismo e ciência, salienta-se a presidência da Associação Médica Mundial e o seu papel marcante de Bastonário da Ordem dos Médicos, num momento delicado do País.

Como cientista, o seu espírito empreendedor, arrojado e inovador, tem permitido oferecer às crianças portuguesas (e de todo o Mundo) novas abordagens terapêuticas validadas pela evidência, mesmo em tempos em que a “Medicina Baseada na Evidência” era conceito em fase embrionária.

Todos beneficiamos da profícua divulgação das suas actividades clínica e científica, quer em reuniões nacionais e internacionais quer nas páginas da APP (e das suas antecessoras), o que muito nos honra. Foi membro do Conselho Editorial da APP, um revisor diligente e rigoroso de manuscritos, sempre com uma perspectiva didáctica e pedagógica, que também transparece nas inúmeras Cartas ao Director que continua a enviar.

Por fim, como pessoa, é um exemplo de cosmopolitismo, abertura de horizontes, dinamismo, abnegação e espírito de missão. Sempre “um jovem inquieto”, cujo comportamento estimula os outros a superarem-se.

É nosso desejo, certamente partilhado pelos leitores da APP, que possamos continuar com a sua colaboração em moldes diversos dos que cultivou até então.

Os agradecimentos sinceros e as saudações amigas da Acta Pediátrica Portuguesa e de toda a Equipa Editorial.

João M. Videira Amaral
Director da APP

Correspondência:

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



Centro Materno-Infantil do Norte. Dividir para organizar?

Jorge Amil Dias

Está aberta a discussão pública sobre o “Centro Materno-Infantil” do Porto. Como é sabido, as opções para a reorganização da Pediatria no Porto foram politicamente condicionadas pela decisão ministerial de que o projecto seria necessariamente ligado ao Hospital de S. António e Maternidade Júlio Dinis, com recusa expressa do projecto anterior que contemplava uma construção anexa ao Hospital de S. João, e de um estudo da ARS Norte que também apontava essa como uma das soluções preferenciais.

Esperar-se-ia então que o anúncio do projecto “final” o enquadrasse na reorganização dos cuidados de saúde à criança e adolescente do Norte de Portugal, já que se promete a construção de uma nova estrutura e não um mero remendo ou acrescento de um ou dois corredores. Esta expectativa é tanto mais legítima quando assistimos ao encerramento de numerosas estruturas de Saúde (Maternidades, SASU’s, Urgências) em nome da rentabilização de recursos, melhoria de eficácia, sinergias, etc. Como entender então que se proponha a construção dum “Centro Materno-Infantil” e se ignore a existência de serviços já competentes nas mesmas áreas, promovendo desnecessária redundância sem que se esclareça a população da bondade da proposta. É certamente interessante saber que a Sala de Jogos dos doentes terá uma mesa de matraquilhos e vidros inquebráveis, canal interno de televisão etc. Mas há seguramente questões bem mais relevantes nesta fase do processo. É verdade que numerosos médicos foram ouvidos na fase de preparação do processo mas é pouco provável que essa audição tenha servido para mais do que uma pública declaração de que “foram ouvidos todos os interessados”.

A dimensão e a população do Porto justificariam a existência dum grande Serviço de Pediatria que reunisse todos os profi-

ssionais e que se integrasse na rede hospitalar de Serviços do Norte do País. E este seria o momento certo para o fazer, pela oportunidade de criar algo de novo de raiz. Não é, infelizmente, isso que se promete... Se acreditarmos que o presente projecto é coerente com a linha de actuação do Ministério da Saúde no planeamento global dos serviços, então a situação torna-se altamente preocupante por sugerir que possa existir uma “agenda oculta” para os actuais serviços sem que isso seja anunciado...

Sobre a estrutura física proposta, faz sentido que seja fisicamente ligada a um Hospital geral para partilha de recursos, mas este modelo divide o Centro em três Unidades consideravelmente afastadas umas das outras. O argumento de que são “próximas” (e nem interessa quantas centenas de metros) é falacioso porque não é viável levar os doentes dum Bloco ao outro sem intervenção de transporte motorizado. A partir do momento em que a ambulância é necessária para o transporte, torna-se irrelevante tratar-se de 200m ou 10km.

Pelas razões apontadas, não parece que o actual projecto sirva os interesses e necessidades de assistência Pediátrica no Norte de Portugal mas, pelo contrário, que contribua para a manutenção e agravamento da pulverização de serviços e recursos que tem existido.

De facto, não existe um mas dois projectos de plano funcional, ambos elaborados por directivas de Governos legítimos. Seria então mais prudente compará-los e definir um “caderno de encargos” das necessidades estruturadas de Assistência Pediátrica no Porto, seguido de prazo para que cada instituição interessada apresentasse uma proposta de concretização e respectivos custos. Um júri independente decidiria então qual dos projectos seria adjudicado.

Correspondência:

Jorge Amil Dias
E-mail: jamildias@netcabo.pt



Podem comercializar-se doenças?

Daniel Virella

Há dias, chamou-me a atenção a primeira página da edição europeia The Wall Street Journal. O destaque da edição era um artigo intitulado “How Glaxo marketed an ailment”¹. Como veria pouco depois, o título da edição americana era ainda mais veemente². A leitura dos artigos não me revelou nada de essencialmente novo, mas nunca tinha encontrado o assunto exposto de uma forma tão crua. As empresas farmacêuticas são um alvo fácil para a crítica pública do Marketing, da Indústria e do Capital. No entanto, é fácil cair na leviandade.

Vemos frequentemente notícias criticando acintosamente a forma como a indústria farmacêutica tenta aumentar as vendas dos seus produtos, alegadamente gastando verbas que nos fazem pensar quanto é preciso ganhar em retorno para compensá-las. Não menos raramente, noticia-se que as empresas farmacêuticas são corresponsáveis pela disseminação de doenças no Mundo, por comercializarem a preços “exorbitantes” os medicamentos necessários para as tratar ou controlar, ao mesmo tempo que se exaltam as virtudes dos medicamentos genéricos e da produção de outros pirateados no Terceiro Mundo.

Infelizmente, é raro ler, particularmente fora da imprensa mais especializada, quanto se incrementou nas últimas décadas o custo do desenvolvimento de novos fármacos. Há cem anos atrás, quando o armamento farmacológico disponível era escasso, de qualidade incerta e eficácia muito duvidosa, não faltavam doenças para as quais não existia cura. Nesses tempos, para desenvolver um fármaco industrial investigavam-se os medicamentos tradicionais, reviam-se os conhecimentos crescentes da fisiologia e fisiopatologia e avaliava-se a eficácia ou a efectividade do produto comparando-o com a ausência de intervenção. Neste contexto, os ensaios clínicos eram simples, pequenos, rápidos e baratos, a produção era relativamente pouco onerosa, a protecção de direitos industriais e intelectuais débil. A indústria farmacêutica floresceu e as empresas multiplicaram-se.

No final do século XX, poucas eram já as doenças para as quais não existiam no Mercado mais do que duas opções terapêuticas com maior ou menor eficácia. Muitos medicamentos de uso corrente perdiam sucessivamente a protecção de direitos e começavam a ser produzidos como genéricos por

empresas que não os tinham desenvolvido. As grandes empresas com capacidade de investigação procuravam novos e melhores fármacos que substituíssem os seus antigos produtos exclusivos para as mesmas doenças. No entanto, os processos de produção tornaram-se mais complexos e a verificação da eficácia dos fármacos mais regulamentada e exigente. A Declaração de Helsínquia estabeleceu regras éticas para a investigação humana³. Os ensaios clínicos passaram a validar a eficácia dos novos fármacos face aos já existentes, de eficácia comprovada, exigindo ensaios mais longos, com mais participantes e mais onerosos. A vigilância de efeitos acessórios e indesejáveis aumentou, potencializada pelo incremento da polimedicação. Tempo e dinheiro passaram a poder ter maior probabilidade de serem investidos em vão.

Como resultado, a indústria farmacêutica teve que desenvolver estratégias cada vez mais criativas para tentar garantir a rentabilidade dos seus investimentos.

O artigo focado aborda a história da comercialização do ropinirol, um agonista da dopamina de administração oral, desenvolvido pela multinacional GlaxoSmithKlein (GSK) como terapêutica alternativa ou associada à “velha” alfa-metil-dopa para o controlo da doença de Parkinson, oferecendo boa eficácia com menores efeitos secundários a médio e longo prazo. Quando a empresa se apercebeu de que alguns clínicos prescreviam o fármaco *off-label*, para outras condições, suspeitou que poderia haver uma oportunidade para expandir o mercado do ropirinol. A condição em questão era uma entidade obscura, pouco conhecida pelos clínicos e, principalmente, pelo público, o *restless-legs syndrome*⁴.

A GSK debruçou-se sobre esta entidade, estudou-a, contribuiu para defini-la melhor, e usou os seus meios de marketing para a divulgar primeiro na classe médica e depois entre o público em geral, transformando uma situação até então praticamente desconhecida, de cuja existência real se duvidava, num problema de saúde para o qual era preciso encontrar uma solução. Feito este trabalho de campo, apresentou a petição de utilização do ropirinol no tratamento da “síndrome das pernas inquietas”, nos Estados Unidos da América. A autorização foi conseguida e a campanha de divulgação do fármaco e da síndrome foi incrementada, através de anúncios na imprensa da especialidade, visitas a clínicos gerais, anúncios na tele-

Correspondência:

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

visão e bem desenhados *websites*^{4,5,6}. Em menos de dois anos, as vendas do ropirinol para a “síndrome das pernas inquietas” passaram a representar mais de metade das vendas do fármaco. Obviamente, as outras empresas que fabricam medicamentos para a doença de Parkinson (Pfizer, UCB), apresentaram logo pedidos para a utilização dos seus produtos nesta situação clínica.

Esta história não é única nem alheia ao mundo da Pediatria. Facilmente nos vem à memória a relativamente recente divulgação da síndrome de hiperactividade e défice de atenção e do seu tratamento com ritalina, sendo actualmente ambos (diagnóstico e tratamento) quase “exigidos” pela população. Veremos provavelmente mais casos no futuro.

Já Luigi Pirandello, escritor na altura considerado como futurista, escrevera em 1926 a peça “Seis personagens à procura de um autor”, onde o contraste entre a aparência e a realidade é fulcral. Foi esta obra que me veio à memória quando li a notícia.

Referências

1. Whalen J. How Glaxo marketed an ailment. The Wall Street Journal; European edition; Oct 25, 2006; pp 1&35.
2. Whalen J. How Glaxo marketed a malady to sell a drug. The Wall Street Journal; Eastern edition; Oct 26, 2006; B2.
3. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>. Acedido a 29 de Outubro de 2006.
4. Walters AS. International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
5. <http://www.requip.com/>. Acedido a 29 de Outubro de 2006.
6. http://us.gsk.com/products/assets/us_requip.pdf. Acedido a 29 de Outubro de 2006.
7. <http://www.restlesslegs.com/>. Acedido a 29 de Outubro de 2006.



Avaliação nutricional de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso

Gustavo Rocha¹, António Guerra², Lucía Hermida¹, Carla Dias², Paula Guerra², Maria Margarida Faria³, Emília Patrício³, Carla Lopes⁴, Maria Beatriz Guedes¹, Hercília Guimarães⁵

1 - Serviço de Neonatologia, Departamento de Pediatria, Hospital de São João (HSJ), Porto

2 - Unidade de Nutrição, Departamento de Pediatria, HSJ, Porto

3 - Serviço de Química Clínica, Departamento de Patologia Clínica, HSJ, Porto

4 - Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto

5 - Serviço de Neonatologia, Departamento de Pediatria, HSJ e FMUP, Porto

Resumo

Introdução: O objectivo da nutrição do recém-nascido de muito baixo peso (RNMBP) é permitir a aquisição de um crescimento e composição corporal idênticos aos do feto saudável da mesma idade gestacional.

Objectivos: Conhecer o estado nutricional de RNMBP durante a sua permanência na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) e pesquisar a relação entre o estado nutricional e a morbilidade observada.

Métodos: Estudo prospectivo histórico de RNMBP admitidos consecutivamente na UCIN de um HAPD, durante 24 meses, entre 2001 e 2003. A avaliação incluiu: registo diário dos suprimentos energético e em nutrientes; dados antropométricos; avaliação bioquímica.

Resultados: 40 RNMBP (F22/M18); idade gestacional 29,1±2,2 semanas; peso ao nascimento 1123,7±258,4 g; início de nutrição parentérica aos 2,8±1,5 dias de vida; alimentação total oral aos 32,8±17,3 dias; tempo de hospitalização de 55,5±21,9 dias. A perda ponderal foi de 15,1±6,8 % do peso ao nascimento; o peso mínimo foi registado aos 6,3±2,6 dias; a recuperação do peso ao nascimento ocorreu aos 17,4±6,0 dias; o crescimento semanal da estatura foi 0,8±0,3 cm e do perímetro cefálico de 0,7±0,1 cm. Registámos valores plasmáticos de proteína transportadora do retinol, pré-albumina, vitaminas A e E subnormais em significativo número de RNMBP. Os RNMBP afectados de morbilidade *major* (n = 28) apresentaram início de alimentação total oral mais tardio (39,5±15,8 dias vs 17,3±8,4 dias, p<0,001) e períodos mais prolongados de nutrição parentérica total (35±12,8 dias vs 14,6±8,4 dias, p<0,001) e de internamento (65,3±16,6 dias vs 32,8±15,2 dias, p<0,001), relativamente aos não afectados. Na alta 2 (5%) RNMBP eram eutróficos, 12 (30%) apresentavam má-nutrição ligeira e 26 (65%) moderada/ severa.

Conclusões: Confirmou-se a existência de défice nutricional nos RNMBP, durante toda a sua permanência na UCIN. A morbilidade *major* associou-se a início mais tardio de alimentação oral exclusiva e períodos mais prolongados de nutrição parentérica total e de internamento.

Palavras-Chave: avaliação nutricional; recém-nascido de muito baixo peso; proteína transportadora do retinol; pré-albumina; vitamina A; vitamina E.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):175-80

Nutritional assessment of very low birth weight premature newborns

Abstract

Introduction: The goal of the very low birth weight (VLBW) infant nutrition is to permit growth and acquisition of a body composition identical to those observed in the healthy fetuses of the same gestational age.

Objectives: To assess nutritional status of VLBW premature infants during neonatal intensive care unit stay and to analyse the association between nutritional status and neonatal morbidity.

Methods: A nonconcurrent prospective study of the VLBW infants consecutively admitted to a tertiary NICU during a 24 month period, between 2001 and 2003. Assessment included the record of: daily energy and nutrient intakes; anthropometrical data; biochemical evaluation.

Results: 40 VLBW (F22/M18); gestational age 29.1±2.2 weeks; birthweight 1123.7±258.4 g; parenteral nutrition begun by 2.8±1.5 days of life; total enteral feeding reached by 32.8±17.3 days; hospitalization 55.5±21.9 days. The body weight loss was 15.1±6.8 % of the birthweight; minimal body weight was registered by 6.3±2.6 days, regaining birthweight occurred by 17.4±6.0 days, weekly growth in crown-heel

Recebido: 22.06.2004

Aceite: 21.06.2006

Correspondência:

Gustavo Rocha

Serviço de Neonatologia

Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança

Hospital de São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro – 4202-451 Porto

E-mail: gusrocha@oninet.pt

length was 0.8 ± 0.3 cm and in head circumference was 0.7 ± 0.1 cm. Serum values of retinol binding protein, prealbumin, vitamins A and E were in the subnormal range in a significant number of VLBW newborns. Plasma albumin levels were 34.8 ± 4.0 g/L. Very low birth weight infants affected by major morbidity ($n = 28$) acquired full enteral nutrition later (39.5 ± 15.8 days vs 17.3 ± 8.4 days, $p < 0.001$) and presented longer periods of parenteral nutrition (35 ± 12.8 days vs 14.6 ± 8.4 days, $p < 0.001$) and hospitalisation (65.3 ± 16.6 days vs 32.8 ± 15.2 days, $p < 0.001$), than those not affected. At discharge 2 (5%) infants were euthrophic, malnutrition was mild in 12 (30%) infants and moderate/severe in 26 (65%).

Comments: This study confirmed nutritional deficit in the VLBW infants, during NICU stay. Major morbidity was associated to a later acquisition of full enteral feeding and longer periods of parenteral nutrition and hospitalisation.

Key-Words: nutritional assessment; very low birth weight infant; retinol binding protein; prealbumin; A vitamin; E vitamin.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):175-80

Introdução

O objectivo da nutrição do recém-nascido (RN) pré-termo é permitir o crescimento e a aquisição duma composição corporal idênticos à do feto saudável da mesma idade gestacional (IG) ¹. São factores que contribuem para a má-nutrição frequentemente observada no RN de muito baixo peso (RNMBP) a imaturidade fisiológica, nomeadamente a do aparelho digestivo, a patologia, a necessidade de restrições hídricas e/ou nutricionais, a intervenção terapêutica e uma inadequada intervenção nutricional ¹⁻³.

Neste grupo de RN, vários estudos salientam a importância a curto e a longo prazo duma nutrição adequada no desenvolvimento somático, neurocomportamental e intelectual ^{1,4,5}.

A avaliação nutricional no RNMBP deve incluir um plano de avaliação sistemática do estado nutricional e deve ter em conta, não só a imaturidade e situação clínica do RN, mas também, o conhecimento de que o crescimento quantitativo deve ser acompanhado dum crescimento qualitativo, isto é, em que a composição corporal seja tanto quanto possível idêntica à do feto da mesma IG ^{6,7}. Uma avaliação correcta permite identificar precocemente o défice nutricional, bem como a eficácia da intervenção nutricional. A avaliação nutricional habitualmente efectuada inclui a avaliação dos suplementos energético e em nutrientes, o exame clínico e as avaliações antropométrica e bioquímica ^{6,7}. Técnicas mais recentes permitem também a avaliação da composição corporal ⁷.

O presente estudo teve por objectivos conhecer o estado nutricional de RNMBP, durante a sua permanência na unidade de cuidados intensivos neonatais, e verificar a relação entre o estado nutricional e a morbidade observada.

Material e Métodos

Estudo prospectivo histórico através da revisão dos protocolos de avaliação nutricional de RN adequados à IG com

peso ao nascer (PN) igual ou inferior a 1500g, consecutivamente admitidos durante um período de 24 meses, entre 2001 e 2003. Foram excluídos os RN afectados por infecção do grupo “TORCH” na gravidez, anomalias congénitas *major* e/ou cromossómicas, doenças hereditárias do metabolismo e neuromusculares.

Foram registados dados relativos a aspectos perinatais, sexo, IG, intervenção nutricional (alimentação parentérica e entérica) morbidade observada e tempo de internamento na UCIN.

A IG foi calculada através da data da última menstruação (DUM), ou por ecografia obstétrica ⁸. Na ausência de índices obstétricos foi utilizada a avaliação clínica da IG usando a escala de Ballard modificada ⁹.

Avaliação antropométrica:

O protocolo incluiu a avaliação do peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento. O crescimento fetal em relação à IG foi avaliado ao nascimento, usando as curvas de Lubchenco, e os RN classificados em leves (LIG; PN < percentil (p) 10), adequados (AIG; PN = p10-90) ou grandes para a IG (GIG; PN > p 90) ^{10,11}.

Foi efectuado o registo diário do peso, em gramas, avaliado por balança electrónica SECA modelo 727. Foi efectuado o registo semanal do comprimento (avaliado por craveira) e do perímetro cefálico (avaliado por fita métrica), em centímetros ¹².

Foram calculados os índices antropométricos peso, comprimento e perímetro cefálico para a IG (P/IG, C/IG, PC/IG) em percentagem do percentil 50 das curvas fetais de Lubchenco ¹⁰, ao nascimento, no dia em que o peso atingiu o valor mínimo e na alta da UCIN.

A avaliação ponderal dos recém-nascidos resultantes de gestação múltipla foi efectuada usando as curvas de Lubchenco.

Foi definida a classificação em desnutrição em leve (P/IG 75% – 90%) e moderada / grave (P/IG < 75%) em relação ao p50 para o peso, na alta da UCIN ¹³.

Avaliação bioquímica:

A avaliação bioquímica faz parte do protocolo de avaliação nutricional do RNMBP, utilizado na UCIN e inclui a avaliação do estado proteico e dos níveis plasmáticos de vitaminas A e E.

O estado proteico foi avaliado através do doseamento plasmático de pré-albumina (transtiretina) e proteína transportadora do retinol, efectuado no início e fim do período em que o RN foi submetido a NP, e de albumina efectuado na quarta semana de vida. Os valores séricos considerados dentro da normalidade foram: albumina 21-36 g/L ¹⁴; pré-albumina 20-50 mg/dl ¹⁵ e proteína transportadora do retinol 3-6 mg/dl ¹⁶. A pré-albumina e a proteína transportadora do retinol foram doseadas por nefelometria ^{17,18}.

Foram doseados os níveis plasmáticos de vitaminas A (retinol) e E (α tocoferol), no início e fim do período em que o RN recebeu NP. O método utilizado para doseamento destas vitaminas foi a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) com detecção ultra-violeta ¹⁹. Os valores de vitamina A e E séricas considerados na normalidade foram 20-80 μ g/dl ²⁰ e 500-3000 μ g/dl ²¹, respectivamente.

Seguimos o seguinte protocolo de NP²²: início da sua utilização após estabilização dos parâmetros vitais; suprimento máximo de fluidos de 150-180 ml /kg/dia; suprimento de electrólitos (mmol/kg/dia): sódio = 2-4; cloro = 3-5; potássio = 1-2; fósforo = 1-2; cálcio = 1-3; magnésio = 0,25-4; aumento gradual do suprimento de glicose iniciando com 5,5-7 mg/kg/min até 12,5-14 mg/kg/min; início de um suprimento de aminoácidos de 0,5 g/Kg, com aumento diário de 0,5 g/Kg, até 3-3,5 g/Kg/dia; a solução proteica utilizada foi a Priméne®10%; um suprimento de lipídeos iniciando com 0,5 g/Kg, com aumento diário de 0,5 g/Kg até 3 g/Kg/dia, a solução lipídica utilizada foi a Lipofundina®; foi utilizada a mistura de vitaminas hidro e lipossolúveis Cernevit®, na dose de 1,25 ml / dia (1,25 ml contém 875 UI de vitamina A e 2,5 mg de vitamina E); a solução de oligoelementos utilizada foi a Peditrace®, na dose de 1 ml/kg/dia; os RN com PN < 1000g em NP superior a quatro semanas, receberam suplemento adicional de 150 µg/kg/dia de zinco.

A prevenção da anemia da prematuridade foi feita através da administração subcutânea de eritropoietina recombinante humana (r-HuEpo, Recormon 1000®) na dose de 250 U/Kg, três vezes por semana, a partir das duas semanas de vida e durante seis semanas, a todos os RN, associada à suplementação com ferro oral 3-6mg/Kg/dia (ou suplementação da NP com ferro, na dose de 1 mg/Kg, nos RN em pausa alimentar).

Os critérios utilizados para transfusão de concentrados de glóbulos rubros foram os do Colégio Americano de Patologistas – 1998²³.

A nutrição entérica foi iniciada logo que a condição clínica o permitiu, sendo utilizados o leite materno [com fortificante (Breast Milk Fortifier Cow & Gate®- Nutrícia) quando >100ml /Kg/dia] ou fórmula para RN pré-termo (Pre Nan®-Nestlé, com reconstituição a 16%), com aumento progressivo do volume até 150-200 ml/ Kg /dia, de acordo com a tolerância e situação clínica. Quando o RN atingiu a totalidade por via entérica foi feita suplementação com um complexo de vitaminas e minerais, Varimine®(18 gotas/dia), complementado com vitamina C (25mg/dia), vitamina D (600UI/dia), vitamina E (25 UI/dia), ácido fólico (5 mg/ semana) e ferro (3-6 mg/Kg/dia), até à alta da UCIN.

Procedeu-se ao registo da morbilidade neonatal *major* que ocorreu durante o período do estudo, nomeadamente a *sepsis* tardia, a doença pulmonar crónica da prematuridade, a hemorragia intra-ventricular graus 3 e 4 de Papile²⁴ e a enterocolite necrosante estadio ≥ 2 A de Bell²⁵.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Chi Quadrado e as variáveis contínuas pelo teste de Kruskal-Wallis. As diferenças foram consideradas para um valor de p inferior a 0,05. A análise estatística foi efectuada utilizando o programa SPSS, versão 11.

Resultados

De um total de 100 RNMBP admitidos na UCIN durante o período do estudo, 77 reuniram os critérios de inclusão. Destes, 40 (F = 22) completaram o estudo, tendo 12 falecido

e 25 sido transferidos para outros hospitais. Os recém-nascidos transferidos para outros hospitais foram excluídos por não terem cumprido o protocolo de avaliação nutricional, nomeadamente o segundo doseamento de vitaminas e proteínas.

A gestação foi vigiada (≥ 3 consultas) em 36 (90%) casos e múltipla em 13 (33%) (dupla = 9; quádrupla = 1; quádrupla = 3). A 33 (83%) RNMBP foi administrado corticosteróide antenatal. A IG média foi de $29,1 \pm 2,2$ semanas e o PN médio de $1123,7 \pm 258,4$ g.

Trinta e nove RN (98%) necessitaram de ventilação mecânica por um período médio de $29,8 \pm 22,1$ dias. A patologia mais frequente foi a doença das membranas hialinas (75%) seguida da *sepsis* tardia (63%) (Quadro I). O período de internamento médio foi de $55,5 \pm 21,9$ dias (14 – 102).

Quadro I – Morbilidade neonatal global (n = 40).

Morbilidade	n (%)
Doença das membranas hialinas	30 (75)
Doença pulmonar crónica da prematuridade (O ₂ às 36 semanas)	5 (13)
Dependência de O ₂ na alta	3 (8)
Patência de canal arterial	11 (28)
<i>Sepsis</i> precoce	1 (3)
<i>Sepsis</i> tardia	25 (63)
Enterocolite necrosante (estádio ≥ 2 A de Bell)	3 (8)
Hemorragia intra-ventricular (graus 3 e 4 de Papile)	5 (13)
Leucomalácia periventricular	3 (8)
Retinopatia da prematuridade	12 (30)

A NP foi iniciada aos $2,8 \pm 1,5$ dias e registou-se um início de alimentação oral total aos $32,8 \pm 17,3$ dias (Quadro II). As principais complicações ocorridas durante o período de NP foram a *sepsis* e a enterocolite necrosante.

Quadro II – Aspectos nutricionais da população estudada (n = 40).

	média \pm dp
Início de nutrição parentérica (dia de vida)	$2,8 \pm 1,5$
Início de nutrição entérica (dia de vida)	$3,6 \pm 1,3$
Nutrição entérica total (dia de vida)	$32,8 \pm 17,3$
Aporte calórico no sétimo dia de vida (Kcal/kg/dia)	$70 \pm 19,3$
Aporte calórico = 110 Kcal/kg (dia de vida)	$25,6 \pm 14,3$
Aporte calórico = 120 Kcal/kg (dia de vida)	$29,5 \pm 13,5$
Proteínas = 3g/kg (dia de vida)	$8,1 \pm 2,3$
Carga calórica na alta (Kcal/kg/dia)	$138 \pm 29,2$
Carga hídrica na alta (ml/kg/dia)	$168 \pm 21,9$

Legenda: dp – desvio padrão.

A perda ponderal máxima nas primeiras semanas de vida foi de $15,1 \pm 6,8$ % e o aumento ponderal após a recuperação do PN de $23,6 \pm 6,8$ g / dia ($17,2 \pm 4,6$ g/kg/dia) (Quadro III).

Quadro III – Idade gestacional e caracterização nutricional ao nascimento e durante o internamento.

	média ± dp
Idade gestacional (semanas)	29,1 ± 2,2
Peso ao nascer (g)	1123,7 ± 258,4
Peso mínimo (g)	950,9 ± 255,6
Perda ponderal (%)	15,1 ± 6,8
Dia de peso mínimo	6,3 ± 2,6
Dia de recuperação ponderal	17,4 ± 6
↑ ponderal após recuperação do PN (g/dia) (g/kg/dia)	23,6 ± 6,8 (17,2 ± 4,6)
Peso na alta (g)	2043,0 ± 257,8
↑ comprimento (cm / semana)	0,8 ± 0,3
↑ perímetro cefálico * (cm / semana)	0,7 ± 0,1

Legenda: dp – desvio padrão; PN – peso ao nascer.
* excluídos os 5 RN com hemorragia intra-ventricular com dilatação ventricular.

Apontam-se, no Quadro IV, os resultados referentes ao P e C expressos em % do p 50 das curvas de crescimento intra-uterino de Lubchenco, ao nascimento, no dia do peso mínimo e na alta.

Quadro IV – Parâmetros antropométricos, calculados em proporção do percentil 50 das curvas de crescimento intra-uterino de Lubchenco, ao nascimento, no dia do peso mínimo e na alta.

	Nascimento média ± dp	P mínimo média ± dp	Alta média ± dp
P/IG ≥ 100% (n = 15)	105,7 ± 7,6	80,5 ± 10,6	80,3 ± 15,3
P/IG < 100% (n = 25)	82,5 ± 7,1	63,7 ± 8	70 ± 8,4
C/IG ≥ 100% (n = 10)	101,6 ± 2,5	98,3 ± 3,2	94,2 ± 3,6
C/IG < 100% (n = 30)	93,2 ± 3,4	92,3 ± 3,3	89,9 ± 3,5
PC/IG ≥ 100% (n = 18)	102 ± 3	100,3 ± 2,7	97,5 ± 2,8 *
PC/IG < 100% (n = 22)	94,6 ± 2,5	93,1 ± 3	95,7 ± 3,6

Legenda: C/IG – comprimento para idade gestacional; dp – desvio padrão; P – peso; P/IG – peso para idade gestacional; PC/IG – perímetro cefálico para idade gestacional.
* - excluídos 5 RN com HIV 3 e 4.

Os valores obtidos nos doseamentos de proteínas e vitaminas encontram-se apresentados no Quadro V. O primeiro doseamento foi efectuado aos 2,8 ± 1,3 dias e o segundo aos 34,7 ± 17,2 dias. Registámos valores plasmáticos de proteína transportadora de retinol e pré-albumina sub-normais em 38 (95%) e 40 (100%) RN, respectivamente, no primeiro doseamento, e em 11 (28%) e 34 (85%) RN no segundo doseamento. O doseamento de albumina plasmática efectuado aos 30 dias demonstrou um valor médio de 34,8 ± 4,0 g/L.

Quadro V – Valores obtidos nos doseamentos de proteínas e vitaminas.

	1º doseamento média ± dp	2º doseamento média ± dp
Proteína Transportadora do Retinol (VN 3-6 mg/dl)	1,6 ± 0,9	3,2 ± 1,9
Pré-albumina (VN 20-50 mg/dl)	7,5 ± 1,6	10,4 ± 3,9
Vitamina A (VN 20-80 µg/dl)	17 ± 5,1	16,9 ± 5,5
Vitamina E (VN 500-3000 µg/dl)	567,4 ± 328,8	1283,4 ± 726,7

Legenda: dp – desvio padrão; VN – valor normal.

No Quadro VI é feita a comparação dos parâmetros avaliados nos RN com e sem morbilidade *major* (doença pulmonar crónica da prematuridade, sépsis tardia, HIV graus 3 e 4 de Papile e enterocolite necrosante estadio ≥ 2 A de Bell). Em nenhum dos casos de doença pulmonar crónica da prematuridade foi utilizada terapêutica com diuréticos e/ou corticosteróides.

Discussão

Exceptuando a *sepsis* tardia, a morbilidade neonatal documentada neste grupo de RNMBP encontra-se de acordo com a referida na literatura ^{26,27}.

Os valores respeitantes aos parâmetros antropométricos do RN, expressos em proporção do p50 das curvas de Lubchenco, revelam um acentuado atraso de crescimento pós-natal, que se mantém na data da alta hospitalar (Quadro IV).

É conhecido que o RN, nos primeiros dias de vida, apresenta uma perda ponderal “fisiológica”, que não é contemplada nas curvas de crescimento intra-uterino. O RN perde, habitualmente, 5% a 20% do PN, verificando-se as maiores perdas proporcionais nos mais imaturos, readquirindo o PN pelos 14 a 21 dias de vida e, depois, o aumento ponderal deve acompanhar o perfil de crescimento intra-uterino, que é de 15 a 20 g/kg/dia ². Refira-se que no presente estudo se registou um aumento ponderal de 23,6 ± 6,8 g por dia (17,2 ± 4,6 g/kg/dia) e um crescimento estatural de 0,8 ± 0,3 cm por semana. Num estudo efectuado por Ehrenkranz, em RNMBP, o aumento ponderal foi de 14,4 a 16,1 g/kg/dia, e o crescimento estatural de 0,9 cm por semana ²⁸.

O balanço proteico foi avaliado neste estudo através do doseamento plasmático de albumina, pré-albumina e proteína transportadora do retinol. Os RN pré-termo apresentam, até aos três meses de vida, um nível sérico destas proteínas inferior ao encontrado nos RN de termo ². Especula-se se por diminuição da síntese hepática, se por maior utilização ².

As proteínas séricas têm semi-vidas diferentes. A albumina tem uma semi-vida de 18 a 21 dias, pelo que não traduz o estado nutricional recente, isto é, a sua diminuição surge tardiamente no curso duma desnutrição. Não é um marcador sensível nem específico da má-nutrição aguda. A pré-albumina, proteína transportadora das hormonas tiroideias, apresenta uma semi-vida de 1,9-3 dias e a sua concentração sérica reflecte o suprimento recente de proteínas. É um parâmetro sensível na detecção de depleção ou repleção precoce. No RN gravemente doente a interpretação do seu valor torna-se limitada. De qualquer modo, a pré-albumina é o marcador conhecido mais específico do estado proteico e permite avaliar quer o estado nutricional, quer a resposta a um regime nutricional proteico, em RNMBP não doentes ¹³. A proteína transportadora do retinol tem uma semi-vida de 12 horas e reflecte, como a pré-albumina, a privação proteica aguda. A sua síntese está comprometida na deficiência de vitamina A e de zinco ²⁰.

Concentrações plasmáticas de vitamina A inferiores a 20 mg/dl são, geralmente, consideradas como indicadoras de deficiência ¹⁶, embora alguns autores tenham encontrado valores inferiores a 20 µg/dl no sangue do cordão de muitos RN ²⁹. Alguns estudos demonstraram associação entre níveis

Quadro VI – Comparação de parâmetros perinatais, antropométricos e nutricionais entre os RN sem morbidade *major* (doença pulmonar crônica da prematuridade, *sepsis* tardia, HIV graus 3 e 4 de Papile e enterocolite necrosante estágio \geq 2A de Bell) e os RN com morbidade *major*.

	RN sem morbidade <i>major</i> (n = 12)	RN com morbidade <i>major</i> (n = 28)	p
Corticóide pré-natal n (%)			
sem cs	1 (8,3%)	6 (21,4%)	0,016
ciclo incompleto	7 (58,3%)	4 (14,3%)	
ciclo completo	4 (33,3%)	18 (64,3%)	
IG (média \pm dp)	30,8 \pm 2,3	28,4 \pm 1,8	0,002
PN (média \pm dp)	1364 \pm 173,1	1020,7 \pm 218,3	< 0,001
Perda ponderal inicial (%)	11,9 \pm 6,3	16,5 \pm 6,8	NS
Dia de peso mínimo	5,5 \pm 1,6	6,7 \pm 2,8	NS
Dia de recuperação ponderal	16,9 \pm 6,2	16,7 \pm 6	NS
\uparrow ponderal (g/dia) após recuperação do PN (média \pm dp)	25 \pm 9,6	23,0 \pm 5,4	NS
\uparrow comprimento (cm/semana) (média \pm dp)	0,9 \pm 0,3	0,8 \pm 0,3	NS
\uparrow perímetro cefálico (cm/semana) (média \pm dp)	0,7 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	NS
P/IG (média \pm dp)			
nascimento	94,3 \pm 11,5	89,9 \pm 14,2	NS
peso mínimo	74,6 \pm 11,1	68 \pm 12,3	NS
alta	77,8 \pm 10,7	72,2 \pm 12,8	NS
Grau desnutrição alta			
ausente	1 (8,3%)	1 (3,6%)	NS
ligeira	4 (33,3%)	8 (28,6%)	
moderada / grave	7 (58,3%)	19 (67,9%)	
Proteína transportadora do retinol (média \pm dp)			
1º doseamento	1,3 \pm 0,1	1,7 \pm 1	0,036
2º doseamento	3,6 \pm 2,1	3,1 \pm 1,8	NS
Pré-albumina (média \pm dp)			
1º doseamento	6,8 \pm 0,5	7,9 \pm 1,8	0,005
2º doseamento	11,4 \pm 4,2	10,0 \pm 3,9	NS
Vitamina A (média \pm dp)			
1º doseamento	17 \pm 4,4	17 \pm 5,5	NS
2º doseamento	17 \pm 5,9	16,9 \pm 5,5	NS
Vitamina E (média \pm dp)			
1º doseamento	692 \pm 414,2	513,6 \pm 276	NS
2º doseamento	1276 \pm 640,2	1286,5 \pm 771,9	NS
Albumina (média \pm dp)	35,9 \pm 3,7	34,3 \pm 4,2	NS
Dias de NP (média \pm dp)	14,6 \pm 8,4	35 \pm 12,8	< 0,001
Idade de início alimentação oral exclusiva (média \pm dp)	17,3 \pm 8,4	39,5 \pm 15,8	< 0,001
Dias internamento (média \pm dp)	32,8 \pm 15,2	65,3 \pm 16,6	< 0,001

Legenda: C – comprimento; cs – corticoesteróide; dp – desvio padrão; GR – glóbulos rubros; IG – idade gestacional; NP – nutrição parentérica; NS – não significativo; PN – peso ao nascer; P/IG – peso para a idade gestacional, calculado em percentagem do percentil 50 das curvas de crescimento de *Lubchenko*; PN – peso ao nascer; RN – recém-nascido.

deficientes em vitamina A e o desenvolvimento de doença pulmonar crônica da prematuridade^{29,30}. Neste estudo, os doseamentos de vitamina A mostraram valores insuficientes em 28 (70%) RN no primeiro doseamento e em 29 (73%) no segundo doseamento, tendo por base o valor de 20 μ g/dl sugerindo um suprimento inadequado. Não se verificou diferença nos níveis séricos de vitamina A entre os RN com doença pulmonar crônica e os restantes RN.

A deficiência de vitamina E tem sido associada a maior incidência de doença pulmonar crônica da prematuridade, retinopatia da prematuridade e hemorragia intra-ventricular⁶. Neste estudo, foram encontrados valores inferiores a 500 μ g/dl em 17 (43%) RN no primeiro doseamento e em seis (15%) no segundo doseamento, indicando um suprimento adequado, na maioria dos casos.

Os RN com morbidade *major* apresentaram IG e PN em média inferiores, maior perda ponderal, períodos mais prolongados de nutrição parentérica e internamento. No entanto, a velocidade de crescimento estatura-ponderal e a idade de início da recuperação ponderal são idênticas nos dois grupos. Estes RN apresentaram também um P/IG ao nascimento e durante todo o internamento inferior, demonstrando um maior grau de desnutrição quando comparados com o feto saudável da mesma IG. Não se observaram diferenças significativas nos doseamentos séricos de proteínas e vitaminas entre os RN com e sem morbidade *major*.

Este estudo demonstrou-nos a existência de défice nutricional nos RNMBP avaliados, durante toda a sua permanência na UCIN, sobreponível aos descritos na literatura²⁷. Os níveis

plasmáticos de proteínas de semi-vida curta e vitamina A revelaram-se sub-normais na maioria dos RN, durante o período de nutrição parentérica.

A elevada incidência de *sepsis*, neste grupo de RN, muitas vezes associada a trombocitopenia, intolerância à glicose e digestiva, obrigou, em muitos casos, ao retrocesso na alimentação entérica e à diminuição do suprimento energético por via parentérica. Este facto explica porque muitos RN só conseguiram um aporte de 110-120 Kcal/kg/dia na terceira ou quarta semanas de vida, facto com repercussão negativa no já existente défice nutricional da primeira semana. No entanto, neste estudo, não foi calculado o impacto destes factores, nomeadamente da trombocitopenia, na nutrição dos RNMBP.

Actualmente, embora ainda usado apenas na investigação clínica, a absorvometria de raios X de dupla energia (DEXA) permite a avaliação da composição corporal, em massa magra, massa gorda e massa mineral óssea, em RN pré-termo com peso superior a 1000 g^{7,31}. A sua utilização futura na avaliação nutricional de RNMBP, poderá permitir uma intervenção mais atempada, melhorando o estado nutricional.

Conclusões

Este estudo confirmou existência de défice nutricional nos RNMBP avaliados, durante toda a sua permanência na UCIN. A morbilidade *major* associou-se a maior imaturidade (menor PN, IG e taxa de utilização de corticosteróide ante-natal), início mais tardio de alimentação oral exclusiva e períodos mais prolongados de nutrição parentérica total e internamento.

Referências

- Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman RE, eds. *Pediatric Nutrition Handbook*. 4th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1998; p55-88.
- Anderson DM. Nutritional assessment and therapeutic interventions for the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002;29:313-26.
- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: An Inevitable Consequence of Current Recommendations in Preterm Infants? *Pediatrics* 2001;107:70-3.
- Lucas A. Early nutrition and later outcome. In: Ekhard E Ziegler, Alan Lucas, Guido E Moro, eds. *Nutrition of the Very Low Birthweight Infant* (Nestlé Nutrition Workshop Series Paediatric Programme, vol 43). Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 1999; p1-18.
- Morley R. Early growth and later development. In: Ekhard E Ziegler, Alan Lucas, Guido E Moro, eds. *Nutrition of the Very Low Birthweight Infant* (Nestlé Nutrition Workshop Series Paediatric Programme, vol 43). Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 1999; p19-32.
- Georgieff MK. Nutrition. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG, eds. *Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 1999; p363-94.
- Rigo J, De Curtis M, Pieltain C. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. *Semin Neonatol* 2001;6:383-91.
- Mac Donald H and the Committee on Fetus and Newborn of the American Academy of Pediatrics. Perinatal care at the threshold of viability. *Pediatrics* 2002;110:1024-7.
- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23.
- Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth, length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1996;37:403-8.
- Fletcher MA. Physical assessment and classification. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG; eds. *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 1999; p301-20.
- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104:280-9.
- Cooper A, Heird WC. Nutritional assessment of the pediatric patient including the low birth weight infant. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1132-41.
- Green A, Keffler S. Neonatal biochemical reference ranges – Appendix 6. In: Janet M Rennie, NRC Robertson, eds. *Textbook of Neonatology*. 3th ed. London: Churchill Livingstone, 1999:140-14.
- Cox JM. Pediatric Nutritional Assessment. *J Pediatr Perinat Nutr* 1990;2:17-41.
- Shenai JP, Chytil F, Jhaveri A, Stahlman MT. Plasma vitamin A and retinol-binding protein in premature and term neonates. *J Pediatr* 1981;99:302-5.
- Rask L, Anundi H, Bohme J. The retinol-binding protein. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1980; 154:45-61.
- Bernstein LH, Laekhardt-Fairfield CJ, Pleban W. Usefulness of data on albumin and prealbumin concentrations in determining effectiveness of nutritional support. *Clin Chem* 1989;35:271-4.
- Nierenberg DW, Lester DC. Determination of vitamins A and E in serum and plasma using a simplified clarification method and high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1985;345:275-84.
- Shenai JP, Chytil F, Jhaveri A, Stahlman MT. Plasma vitamin A and retinol binding protein in premature and term neonates. *J Pediatr* 1981;99:302-5.
- Gutcher GR, Raynor WJ, Farrell PM. An evaluation of vitamin E status in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1078-89.
- Rigo J. Nutrition Parenterale du Nouveau-né et du Prématuré. In: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O; eds. *Traité de Nutrition Pédiatrique*. Paris, Maloine, 1993 ; p921-7.
- Simon TL, Alverson DC, Au Bochon J. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-8.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1500 g. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin N Am* 1986;33:179-201.
- Edwards W. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. *Semin Neonatol* 2002;7:325-33.
- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:280-9.
- Shenai JP, Chytil F, Stahlman M. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1985;19:185-8.
- Hustead VA, Gutcher GR, Anderson SA, Zachan RD. Relation of vitamin A (retinol) status to lung disease in preterm infant. *J Pediatr* 1984;105:610-5.
- Lafeber HN. Nutritional assessment and measurement of body composition in preterm infants. *Clin Perinatol* 1999;26:997-1005.



Podem as escalas preditivas de mortalidade ser utilizadas para prever a ocorrência de sequelas nos sobreviventes de cuidados intensivos?

Paulo Oom

Clínica Universitária de Pediatria, Hospital de Santa Maria - Lisboa

Resumo

Introdução: Não existem disponíveis escalas capazes de prever a ocorrência de sequelas nos sobreviventes de cuidados intensivos.

Objectivos: Foram objectivos deste estudo avaliar o desempenho das escalas preditivas de mortalidade na previsão da ocorrência de sequelas nas crianças que sobrevivem ao internamento em unidades de cuidados intensivos.

Métodos: Estudo prospectivo que decorreu numa unidade de cuidados intensivos de pediatria de um hospital universitário durante um período de 21 meses.

Resultados: Foram internadas 625 crianças com uma mortalidade de 5,3%. As escalas *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM), *Pediatric Index of Mortality* (PIM), *Pediatric Overall Performance Category* (POPC) e *Pediatric Cerebral Performance Category* (PCPC) foram obtidas em todas as crianças. As escalas PRISM e PIM mostraram um bom desempenho na previsão da mortalidade (SMR de 0,90 e 1,03; AUC de 0,91 e 0,92 para PRISM e PIM, respectivamente). Na previsão da ocorrência de sequelas físicas ou cognitivas, ambas as escalas mostraram um mau desempenho, com AUC sempre inferior a 0,81.

Conclusões: As escalas preditivas de mortalidade actualmente em uso nas unidades de cuidados intensivos pediátricos não apresentam uma capacidade discriminativa aceitável para a previsão de sequelas físicas ou cognitivas após a alta.

Palavras-chave: Cuidados intensivos pediátricos, mortalidade, morbidade, PRISM, PIM.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):181-5

Can mortality predictive scales be used to predict morbidity in pediatric intensive care survivors?

Abstract

Introduction: Until now there is no morbidity predictive scale to be used in children admitted in pediatric intensive care units.

Objectives: The objective of this work was to determine the performance of mortality-based severity of illness models in predicting morbidity in paediatric intensive care survivors.

Methods: In a multidisciplinary tertiary-care pediatric intensive care unit a prospective study was done including all children admitted to the pediatric intensive care unit during a 21 months period.

Results: Five hundred and eighty children were included. Mortality rate was 5,3%. Pediatric Risk of Mortality (PRISM), Pediatric Index of Mortality (PIM), Pediatric Overall Performance Category (POPC) and Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) were obtained for all children. PRISM and PIM showed good performance for mortality prediction (SMR of 0,90 and 1,03; AUC of 0,91 and 0,92 for PRISM and PIM, respectively). For cognitive and physical morbidity prediction both PRISM and PIM showed a weak discriminative power (AUC constantly less than 0,81).

Conclusion: Severity of illness mortality-based scores don't have an acceptable discriminative power in the prediction of morbidity of pediatric intensive care survivors.

Key-words: Paediatric intensive care, mortality, morbidity, PRISM, PIM.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):181-5

Introdução

A avaliação da gravidade da doença em cuidados intensivos pediátricos tem sido realizada em grande parte com o recurso a escalas preditivas de mortalidade, como a *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM)¹ e a *Pediatric Index of Mortality* (PIM)².

A quantificação da morbidade permite complementar esta avaliação, ao estender o estudo do impacto da doença aguda às lesões detectadas nos sobreviventes. As escalas *Pediatric Overall Performance Category* (POPC) e *Pediatric Cerebral Performance Category* (PCPC) representam dois instrumentos de grande utilidade na quantificação da morbidade em crianças e adolescentes internadas em cuidados intensivos³.

Recebido: 18.11.2004

Aceite: 21.09.2006

Correspondência:

Paulo Oom
Unidade de Cuidados Intensivos de Pediatria
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz – 1649-035 Lisboa
E-mail: paulo.oom@geracoes.net

Não existem ainda escalas capazes de prever a ocorrência de sequelas ou um agravamento do estado mórbido anterior ao internamento em cuidados intensivos. As escalas PRISM e PIM foram desenvolvidas exclusivamente para prever a mortalidade, pelo que a sua utilidade na previsão da morbilidade não está assegurada.

Foi objectivo deste estudo avaliar a capacidade discriminativa das escalas preditivas de mortalidade para prever a ocorrência de sequelas em crianças e adolescentes após o internamento em cuidados intensivos.

Doentes e métodos

O estudo decorreu na Unidade de Cuidados Intensivos de Pediatria (UCIP) de um hospital universitário. Foram incluídas todas os pacientes internados na UCIP excepto os que apresentavam algum critério para exclusão: a)- admissão não justificada, por se tratar de situações que não exigiam cuidados intensivos e que, por rotina, seriam tratadas em outros locais do Serviço de Pediatria, b)- tempo de internamento inferior a 2 horas, c)- admissão que ocorreu durante manobras de reanimação cardiopulmonar e tendo sido obtidos sinais vitais estáveis durante um período de, pelo menos, 2 horas. Foram obtidos de forma prospectiva e de cada criança os seguintes dados: idade, sexo, tipo de admissão (programada ou não programada), origem (enfermaria, outro hospital ou serviço de urgência), destino (enfermaria, outro hospital ou alta) e tempo de internamento.

Para o cálculo das escalas PRISM e PIM foram seguidas as instruções dos seus autores^{1,2}. Para avaliação do grau de coma foi utilizada a variante pediátrica da escala de coma de Glasgow,⁴ desenvolvida por Reilly⁵.

A morbilidade foi quantificada pela aplicação das escalas *Pediatric Overall performance Category* (POPC) e *Pediatric Cerebral Performance Category* (PCPC) a todas os pacientes no momento da admissão e da alta. A diferença entre os valores obtidos na alta e na admissão (coeficiente delta) representa o acréscimo de morbilidade provocado pela doença aguda e internamento em cuidados intensivos³.

Para a validação das escalas PRISM e PIM foram determinadas a sua calibração e poder discriminativo. A calibração foi testada pelo cálculo da razão de mortalidade padronizada (*standardized mortality rate*, SMR) e pela aplicação do teste de χ^2 *Goodness-of-fit* de Hosmer e Lemeshow^{6,7}. A discriminação foi testada pelo cálculo da área abaixo da curva ROC (*area under curve*, AUC) como proposto por Hanley e McNeil⁸.

Na avaliação da morbilidade os diferentes coeficientes delta foram agrupados em dois grupos: um correspondendo aos doentes sem agravamento ou com melhoria da sua condição de base (coeficientes 0 e -1) e outro correspondendo às crianças com sequelas físicas ou cognitivas (coeficientes 1 a 5).

A capacidade discriminativa das escalas de mortalidade para estimar a ocorrência de sequelas físicas (Δ POPC ≥ 1) ou cognitivas (Δ PCPC ≥ 1) foi avaliada através da construção de curvas ROC. Foi também analisada a distribuição dos pacientes com coeficientes Δ POPC e Δ PCPC positivos ao

longo de diferentes intervalos de risco definidos pelas escalas de mortalidade.

A análise estatística foi efectuada utilizando o programa Stata versão 7.0 para Windows (Stata Corporation, College Station, TX). Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Este estudo teve o parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Clássica de Lisboa e da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Santa Maria.

Resultados

Durante o período do estudo foram internadas na UCIP 625 crianças e adolescentes. Destas, apresentavam um ou mais critérios de exclusão 45 pelo que foram analisados os dados respeitantes a 580 internamentos.

As características desta amostra estão discriminadas no Quadro I. A idade variou entre os 2 dias de vida e os 19 anos com uma mediana de 2,6 anos. O tempo de internamento variou entre 1 e 113 dias, com uma mediana de 2 dias. Faleceram 31 pacientes correspondendo a 5,3% dos internamentos.

Quadro I – Características da amostra (n=580). Resultados expressos em número absoluto (percentagem). Os doentes cirúrgicos representam as crianças admitidas provenientes do bloco operatório.

Sexo	Masculino	338 (58,3)
	Feminino	242 (41,7)
Admissão	Não programada	386 (66,6)
	Programada	194 (33,4)
	Readmissões	110 (19,0)
Doentes médicos		371 (64,0)
Doentes cirúrgicos		209 (36,0)
Origem	Enfermaria	306 (52,8)
	Outro hospital	182 (31,4)
	Serviço de Urgência	92 (15,8)
Destino	Enfermaria	469 (80,9)
	Outro hospital	51 (8,8)
	Alta	29 (5,0)
	Falecido	31 (5,3)

As escalas PRISM e PIM mostraram uma boa calibração e poder discriminativo na avaliação da mortalidade, como se pode observar no Quadro II.

Quadro II – Calibração e poder discriminativo das escalas PRISM e PIM.

	SMR (IC 95%)	χ^2 (p)	AUC (IC 95%)
PRISM	0,90 (0,61 e 1,27)	0,62	0,91 (0,86 – 0,96)
PIM	1,03 (0,70 - 1,46)	0,30	0,92 (0,88 – 0,96)

Legenda: SMR-*standardized mortality ratio*; χ^2 -teste de Hosmer-Lemeshow; AUC-área sob a curva ROC; IC 95%-intervalos de confiança de 95%

As escalas POPC e PCPC foram aplicadas a todas as crianças na admissão e na altura da alta da unidade. Os valores dos coeficientes delta, resultantes da diferença entre os valores na admissão e na alta estão discriminados no Quadro III. Verifi-

Quadro III – Coeficientes delta (Δ) obtidos nas escalas POPC e PCPC. Resultados expressos em número absoluto (percentagem).

	-1	0	1	2	3	4	5
Δ POPC	37 (6,4)	429 (74,0)	53 (9,1)	28 (4,8)	14 (2,4)	3 (0,5)	16 (2,8)
Δ PCPC	2 (0,3)	521 (89,8)	13 (2,2)	8 (1,4)	8 (1,4)	6 (1,0)	22 (3,8)

Legenda: POPC-Pediatric Overall Performance Category; PCPC-Pediatric Cerebral Performance Category

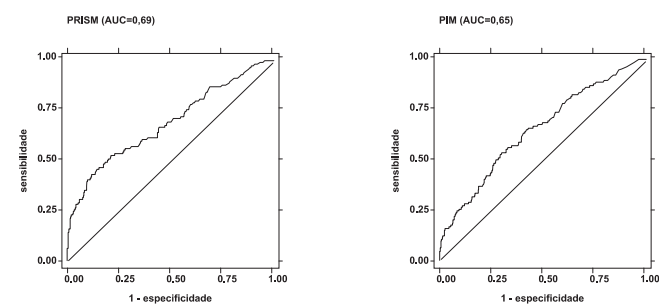
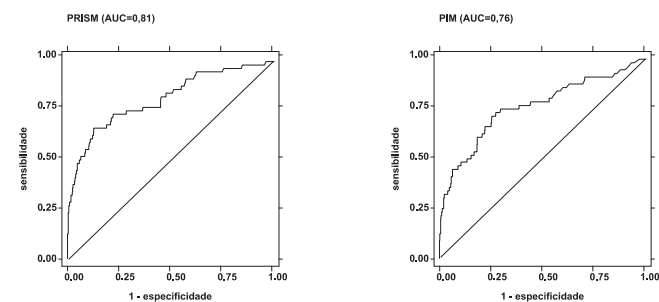
ca-se assim que na maioria dos casos não ocorreu agravamento nos desempenhos físico (80,4%) ou cognitivo (90,1%) em consequência da doença aguda e internamento na unidade de cuidados intensivos. No entanto, a ocorrência de agravamento em qualquer dos desempenhos considerados (respectivamente 19,6% e 9,9%) foi superior à taxa de mortalidade observada (5,3%).

A capacidade das escalas de mortalidade para discriminar, na altura da admissão, entre as crianças que vão ter alta sem sequelas ou melhoradas (coeficientes delta nulos ou negativos) e as que vão falecer ou apresentar sequelas físicas ou cognitivas (coeficientes delta positivos) foi avaliada através da construção de curvas ROC (Quadro IV e Figuras 1 e 2).

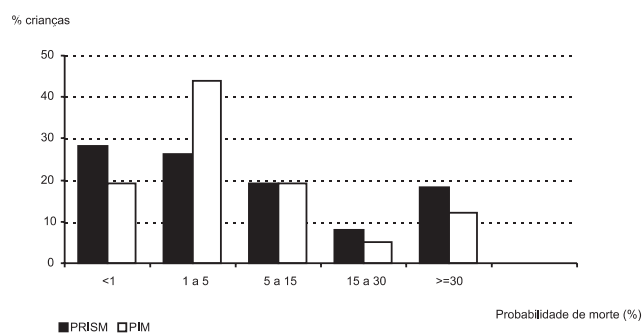
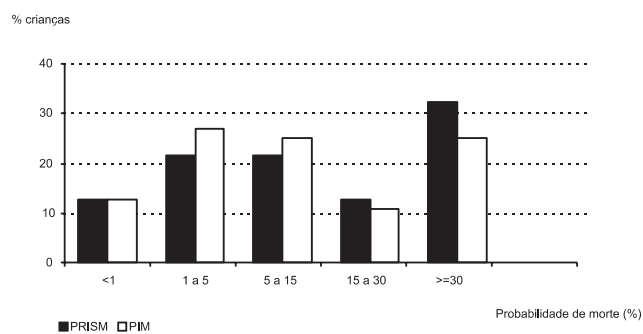
Quadro IV – Capacidade discriminativa das escalas de mortalidade para a ocorrência de sequelas físicas (Δ POPC > 0) e cognitivas (Δ PCPC > 0)

	Δ POPC		Δ PCPC	
	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%
PRISM	0,69	0,63 – 0,74	0,81	0,74 – 0,88
PIM	0,65	0,59 – 0,70	0,76	0,68 – 0,84

Legenda: PRISM- Pediatric risk of mortality; PIM- Pediatric index of mortality; POPC-Pediatric Overall Performance Category; PCPC-Pediatric Cerebral Performance Category; AUC- area sob a curva ROC; IC 95%- intervalos de confiança de 95%

**Figura 1** – Capacidade discriminativa das escalas preditivas de mortalidade (PRISM e PIM) para a ocorrência de sequelas físicas (definidas por Δ POPC > 0).**Figura 2** – Capacidade discriminativa das escalas preditivas de mortalidade (PRISM e PIM) para a ocorrência de sequelas cognitivas (definidas por Δ PCPC > 0).

A fraca capacidade discriminativa na previsão da morbilidade é também evidente quando analisada a distribuição das crianças com coeficientes delta positivos em diferentes intervalos de risco definidos pelas escalas de mortalidade, como mostram as Figuras 3 e 4.

**Figura 3** – Distribuição das crianças com Δ POPC positivo nos diferentes intervalos de risco definidos pelas escalas preditivas de mortalidade (PRISM e PIM).**Figura 4** – Distribuição das crianças com Δ PCPC positivo nos diferentes intervalos de risco definidos pelas escalas preditivas de mortalidade (PRISM e PIM).

Discussão

Na avaliação da gravidade da doença devem ser considerados múltiplos aspectos entre os quais a mortalidade e morbilidade provocadas pela doença aguda e internamento em cuidados intensivos. As escalas preditivas de mortalidade apresentam, invariavelmente, um bom desempenho na previsão de morte mas pouco se sabe sobre a sua capacidade para prever a ocorrência de sequelas nos sobreviventes.

Existem já algumas publicações avaliando a relação entre a mortalidade prevista pela escala PRISM e a morbilidade. Fiser encontrou uma relação directa entre a pontuação POPC e PCPC na admissão e o valor de PRISM, parecendo este facto mostrar que a gravidade da doença, traduzida por probabilidade de morte, é condicionada pelo estado mórbido prévio ao internamento^{3,9,10}. Mostrou igualmente que a morta-

lidade prevista pela escala PRISM é subestimada quando os valores de POPC na admissão são mais altos e sobrestimada quando os valores de POPC na admissão são mais baixos³. Por outro lado, crianças com defeitos cognitivos ligeiros apresentam uma maior probabilidade de morte em relação às crianças com um defeito físico da mesma magnitude. O contrário verifica-se nas crianças com defeitos graves, onde a escala PRISM apresenta valores mais elevados para as crianças portadoras de deficiência física em relação às que apresentam alterações cognitivas¹⁰. Estes dados permitem concluir que a escala PRISM é sensível à composição da população em relação à co-morbilidade e que de alguma forma as probabilidades de morte geradas pela escala são influenciadas pelo estado de saúde prévio. No entanto, estes dados não foram confirmados por autores que utilizaram outras escalas na avaliação da morbilidade^{11,12}.

Quando Fiser investigou de que forma a probabilidade de morte gerada pela escala PRISM estaria relacionada com a morbilidade, verificou que os valores dos coeficientes delta POPC e delta PCPC, reflectindo o acréscimo de morbilidade provocada pelo internamento, estavam relacionados com a pontuação PRISM obtida nas primeiras 24 horas após a admissão^{3,10}. Resultados semelhantes foram referidos num artigo que avaliou a ocorrência de sequelas cognitivas após submersão. Todas as crianças com probabilidade de morte (definida pela escala PRISM) obtida na admissão inferior a 4% sobreviveram sem sequelas ao contrário das crianças com probabilidades de morte superiores a 50% que faleceram ou ficaram com sequelas neurológicas graves (PCPC ≥ 3)¹³. Numa outra publicação os resultados foram semelhantes mas os limiares encontrados de 16% e 42% respectivamente para a sobrevivência sem sequelas e a morte ou sequelas cognitivas graves. Neste último estudo, a avaliação da capacidade da escala PRISM para discriminar entre aqueles dois grupos mostrou uma AUC de 0,98¹⁴. Também nas crianças com meningite bacteriana submetidas a ventilação mecânica, mas utilizando outra escala de avaliação da morbilidade, a pontuação da escala PRISM (em especial os valores atribuídos às variáveis pressão arterial sistólica e frequência cardíaca) mostrou estar relacionada com a probabilidade de sequelas nos sobreviventes¹⁵. No entanto, outros autores não encontraram qualquer relação entre a pontuação obtida na escala PRISM e a morbilidade avaliada um ano após a alta dos cuidados intensivos¹¹.

Estes diferentes estudos, com resultados em parte contraditórios, não permitiram esclarecer completamente a questão e deixaram em aberto a hipótese de a escala PRISM apresentar alguma capacidade para prever a ocorrência de sequelas. Este facto, a ser realidade, traria enormes vantagens ao permitir, com a utilização de apenas uma escala, a previsão da mortalidade e morbilidade. Não existem estudos publicados sobre a escala PIM neste contexto.

No nosso estudo utilizámos uma abordagem original para estudar este problema. Após obtenção prospectiva dos valores de probabilidade de morte e dos coeficientes delta construímos curvas ROC para avaliar a capacidade discriminativa de cada uma das escalas de mortalidade na previsão de sequelas, definidas por um coeficiente delta POPC ≥ 1 ou delta

PCPC ≥ 1 . Os nossos resultados permitem-nos afirmar que as escalas PRISM e PIM não apresentam uma capacidade discriminativa aceitável na previsão de sequelas físicas ou cognitivas em crianças após o internamento em cuidados intensivos.

A fraca capacidade das escalas de mortalidade para prever a ocorrência de sequelas impossibilita o seu uso como única escala de avaliação da gravidade durante as primeiras horas após a admissão em cuidados intensivos. Para resolver este problema podem ser seguidas três vias: modificação das escalas de mortalidade existentes, construção de modelos preditivos de morbilidade ou construção de modelos capazes de prever não só a morte mas também a morbilidade.

Para a primeira via, aparentemente mais simples, seria necessária uma revisão das variáveis incluídas na escala e do peso atribuído a cada variável. Possivelmente, outras variáveis teriam de ser adicionadas incluindo dados imagiológicos como os da tomografia computadorizada e ressonância magnética capazes de definir a anatomia das eventuais lesões⁹. Esta tarefa é complexa e pode desvirtuar aquilo que as escalas existentes melhor fazem, que é prever a mortalidade com excelente calibração e discriminação.

Uma segunda hipótese passa pela construção de modelos preditivos de morbilidade, com a desvantagem de adicionar mais uma escala de avaliação ao ambiente já atarefado da UCIP. Num estudo pioneiro¹² a conjugação de quatro domínios da escala *Multi-Attribute Health Status Classification* - MAHSC (sensação, mobilidade, cognição e *self-care*) quatro variáveis da escala PRISM (pressão arterial sistólica, escala de coma de Glasgow, estado de oxigenação e glicemia) e a idade da criança permitiu a construção de um modelo preditivo de morbilidade nos sobreviventes um ano após a alta. No entanto, não foi avaliada a sua capacidade discriminativa e o modelo aguarda a validação numa população independente.

Como alternativa, podem ser construídos novos modelos capazes de alargar o espectro de previsão para além da morte e incluir no prognóstico indicadores de morbilidade. Num estudo recente⁹, a combinação dos valores de PRISM, POPC na admissão, estado operatório, idade, principal sistema disfuncionante e diagnóstico etiológico na admissão permitiu a construção de um modelo capaz de distinguir o prognóstico dos doentes em três categorias: morte, alta independente (POPC ≤ 2) e alta não independente, (POPC ≥ 3). Neste estudo torna-se evidente que a pontuação obtida em cada uma das escalas (PRISM e POPC) influencia as probabilidades de morte ou de sequelas de forma independente. No entanto, o valor de PRISM determina fundamentalmente a probabilidade de morte e tem menos peso na previsão da morbilidade. Pelo contrário, o valor de POPC na admissão relaciona-se sobretudo com a probabilidade de compromisso funcional. O modelo necessita, no entanto, de ser melhor validado e não foi ainda testado numa população independente.

Conclusão

O nosso estudo vem demonstrar que as escalas preditivas de mortalidade actualmente em uso nas unidades de cuidados intensivos pediátricos não apresentam uma capacidade

discriminativa aceitável para a previsão de sequelas físicas ou cognitivas após a alta. Outras publicações lançaram as primeiras pedras para a construção de um modelo preditivo de morbidade capaz de ser utilizado em ensaios clínicos e na avaliação do desempenho das diferentes unidades de cuidados intensivos pediátricos. A dimensão da amostra necessária para a construção de um modelo correctamente validado vai obrigatoriamente levar à necessidade de ser organizado um estudo multicêntrico capaz de levar a cabo tal tarefa.

Agradecimentos

Sendo este o último de um conjunto de seis artigos sobre a avaliação da gravidade da doença da criança internada em cuidados intensivos, o autor aproveita para agradecer a todos os colegas que, de alguma forma, colaboraram na realização do estudo nomeadamente ao Prof. Doutor Gomes Pedro e à Dra. Manuela Correia pela revisão crítica do seu conteúdo, ao Prof. Doutor António Gouveia e à Dra. Filipa Negreiro pelo trabalho incansável no tratamento estatístico dos dados, e a muitos colegas que trabalham na UCIP, pela ajuda na avaliação clínica dos doentes e cálculo das estimativas de probabilidade de morte subjectivas, nomeadamente Ana Carvalho, Ana Gaspar, Anabela Ferrão, Elsa Santos, Filipa Prata, Gustavo Rodrigues, José Eduardo Silva, Manuela Correia, Rui Anjos, Rui Ferreira e Teresa Nunes..

Referências

- Pollack M, Ruttimann U, Getson P. Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-6.
- Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric Index of Mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med* 1997;23:201-7.
- Fiser D. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr* 1992;121:68-74.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;ii:81-4.
- Reilly P, Simpson D, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Child's Nerv Syst* 1988;4:30-3.
- Lemeshow S, Hosmer D. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982;115:92-106.
- Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York: Wiley and Sons, 1989.
- Hanley J, McNeil B. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
- Ruttimann U, Pollack M, Fiser D. Prediction of three outcome states from pediatric intensive care. *Crit Care Med* 1996;24:78-85.
- Fiser D, Tilford J, Roberson P. Relationship of illness severity and length of stay to functional outcomes in the pediatric intensive care unit: A multi-institutional study. *Crit Care Med* 2000;28:1173-9.
- Gemke R, Bonsel G, Vught J. Long term survival and state of health after paediatric intensive care. *Arch Dis Child* 1995;73:196-201.
- Keizer N, Bonsel G, Gemke R. Health status prediction in critically ill children: a pilot study introducing standardized health ratios. *Qual Life Res* 1997;6:192-9.
- Zuckerman G, Gregory P, Santos-Damiami S. Predictors of death and neurologic impairment in pediatric submersion injuries. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:134-40.
- Gonzalez-Luis G, Pons M, Cambra F, Martin J, Palomeque A. Use of the pediatric risk of mortality score as predictor of death and serious neurologic damage in children after submersion. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:405-9.
- Madagame E, Havens P, Bresnahan J, Babel K, Splaingard M. Survival and functional outcome of children requiring mechanical ventilation during therapy for acute bacterial meningitis. *Crit Care Med* 1995;23:1279-83.



Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado

Laura Vilarinho^{1,2}, Hugo Rocha¹, Ana Marcão¹, Carmen Sousa¹, Helena Fonseca¹, Mário Bogas¹, Rui Vaz Osório²

1 - Laboratório Nacional de Rastreios, Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto

2 - Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce

Resumo

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce iniciou-se em 1979 com o rastreio da fenilcetonúria (PKU), passando em 1981 a incluir o rastreio do hipotireoidismo congénito (HC).

Em 2005 foi iniciado o rastreio neonatal alargado a mais 13 doenças hereditárias do metabolismo por espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS), num estudo piloto a realizar em 100.000 recém-nascidos. Até ao final do ano foram abrangidas as regiões Norte e Centro tendo sido rastreados 54.650 RN e detectados 12 casos positivos (1/4.554). Foram identificadas seis patologias diferentes, pertencentes aos vários grupos metabólicos estudados: aminoacidopatias (PKU/hiperfenilalaninemia, leucinoase), acidúrias orgânicas (acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica), doenças do ciclo da ureia (citrulinemia) e doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos (MCAD, LCHAD). Identificaram-se ainda mais quatro casos com três patologias distintas (homocistinúria, tirosinemia tipo I e 3-metilcrotonilglicinúria), não incluídas inicialmente no estudo piloto.

Em função da avaliação efectuada, este estudo vai prosseguir estendendo-se progressivamente a todo o país e incluindo no leque de doenças rastreadas a 3-metilcrotonilglicinúria e a tirosinemia tipo I. Deste modo, o estudo piloto passará a incluir 16 patologias diferentes.

Palavras-chave: Rastreio neonatal alargado; MS/MS; Portugal

Acta Pediatr Port 2006;37(5):186-91

Expanded newborn screening in Portugal: preliminary results

Abstract

The Portuguese Neonatal Screening Program begun in 1979 with the screening for phenylketonuria (PKU) and since 1981 congenital hypothyroidism screening (CH) has also been included.

In 2005, a pilot study of 100,000 newborns was started, including 13 additional inborn errors of metabolism screened by tandem mass spectrometry (MS/MS). Until the end of the year 2005, 54.650 neonates from the Northern and Centre regions were screened and 12 positive cases (1/4,554) were detected. Six different diseases were identified from all the metabolic groups studied: amino acid disorders (PKU/hyperphenylalaninemia, MSUD), organic acidurias (3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria), urea cycle disorders (citrullinemia) and disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA beta-oxidation (MCAD, LCHAD). Four more cases with three different diseases, not included in the pilot study for expanded newborn screening, were identified (homocystinuria, tyrosinemia type I and 3-methylcrotonylglycinuria).

After this evaluation, the study will be expanded to the whole of Portugal including also tyrosinemia type I and 3-methylcrotonylglycinuria. Thus, 16 different disorders will be screened in the pilot study.

Key-words: Expanded neonatal screening; MS/MS; Portugal.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):186-91

Introdução

O rastreio neonatal é um programa sistemático destinado a todos os recém-nascidos (RN), tendo como objectivo evitar a evolução da patologia rastreada através do diagnóstico pré-sintomático e da instituição precoce de terapia adequada.

A incorporação de uma determinada doença nos Programas de detecção neonatal deve cumprir diversos critérios, dos quais destacamos ¹: (i) existência de um marcador bioquímico económico, sensível, e específico sem “falsos negativos” e com o menor número possível de “falsos positivos”, aplicável para a identificação da doença ou condição no período pré-sintomático, (ii) existência de possibilidades de tratamento eficaz para a doença que se deseja detectar, sendo a probabilidade de sucesso maior se o tratamento se iniciar no período pré-sinto-

Recebido: 02.02.2006

Aceite: 28.11.2006

Correspondência:

Laura Vilarinho
Laboratório Nacional de Rastreios
Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães
Praça Pedro Nunes, 88 – 4099-028 Porto
Tel.: 226070327 / 226070399
E-mail: laura.vilarinho@igm.min-saude.pt

mático, (iii) frequência e relação custos/benefícios aceitáveis em termos de saúde pública.

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce iniciou-se em 1979 com o rastreio da fenilcetonúria (PKU) ² e em 1981 passou também a efectuar-se o rastreio do hipotiroidismo congénito (HC). Este Programa tem a sua base no Instituto de Genética Médica (IGM).

A colheita de sangue é actualmente efectuada nos Hospitais ou Centros de Saúde, entre o terceiro e o sexto dias de vida, sendo o sangue colhido para uma ficha com papel de filtro adequado (Schleicher and Schuell 903, S&S) e posteriormente enviado para o Laboratório Nacional de Rastrear. Este rastreio é voluntário e tem actualmente uma taxa de cobertura de 99,3% com um tempo médio de início de tratamento de 11,2 dias após o nascimento ³.

Durante os 27 anos de existência deste Programa foram efectuados estudos piloto para a hiperplasia congénita das supra-renais e défice em biotinidase em 100.000 RN, e para a fibrose quística em 40.000 RN, com o objectivo de determinar o interesse da realização destes rastreios a nível nacional.

No rastreio experimental da hiperplasia congénita das supra-renais, efectuado entre 1986 e 1987, foram detectados sete casos com esta doença (prevalência 1/14.500), mas somente em dois casos o rastreio se antecipou ao diagnóstico clínico ⁴. O tempo médio de início de tratamento era então de 20-25 dias, o que nos levou a concluir que o rastreio não deveria ser feito enquanto não fosse possível baixar esse tempo para os 8-10 dias ⁵.

Entre 1990 e 1992 procedeu-se ao rastreio piloto da deficiência em biotinidase, tendo sido detectados dois casos de défice parcial (1/50.000) e dois de défice profundo (1/50.000). Dada a baixa prevalência desta afecção a opção foi não a incluir no rastreio sistemático ⁶.

Entre 1992 e 1995, em colaboração com o Hospital de Crianças Maria Pia e o Hospital Pediátrico de Coimbra, procedeu-se ao rastreio experimental da fibrose quística tendo sido identificados quatro casos (prevalência 1/10.000) nos distritos do Porto e de Coimbra ⁶. Este rastreio não foi implementado devido à inexistência de tratamento específico e à inespecificidade do marcador (IRT-tripsina imunoreactiva), com mais de 1% de resultados falsos positivos. Ao contrário do que se verifica noutros países, não é muito útil recorrer à pesquisa da mutação $\Delta F508$ no sentido de diminuir a taxa de falsos positivos, uma vez que esta mutação apresenta comparativamente uma menor frequência na população portuguesa ⁷.

Pelas razões anteriormente referidas, estes rastreios não prosseguiram de forma sistemática ⁶. Até ao final do ano de 2005 foram rastreados 2.590.890 RN para a PKU e 2.558.645 RN para o HC e encontrados 1043 doentes (237 com PKU, prevalência de 1/10.932 e 806 com HC, prevalência de 1/3.174) ³.

Nos últimos anos foi melhorada a taxa de cobertura, encurtado o tempo médio de início do tratamento, e alargada a gama de alimentos hipoproteicos, essenciais para o tratamento de algumas doenças hereditárias do metabolismo (DHM), dispo-

níveis em Portugal. Em 1992 foi criada a Associação Portuguesa de Fenilcetonúria - APOFEN - o que veio possibilitar o melhor relacionamento dos pais e doentes PKU portugueses entre si e com os dos outros países europeus (ESPKU). Posteriormente, a acção da APOFEN passou a abranger todas as outras DHM.

Recentemente, e devido aos novos desenvolvimentos tecnológicos, outras patologias passaram a ser passíveis de rastreio neonatal.

Os aminoácidos e as acilcarnitinas partilham semelhanças estruturais entre si que possibilitam a sua análise por espectrometria de massa, tendo sido a metodologia subjacente desenvolvida no início dos anos 90 ^{8,9}. A espectrometria de massa é uma metodologia altamente sensível que permite identificar compostos com base no seu padrão de fragmentação (espectro de massa), que é característico de cada substância em condições analíticas bem definidas.

A espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS) não substituiu os métodos clássicos de rastreio utilizados para o hipotiroidismo, hemoglobinopatias, hiperplasia congénita das supra-renais, fibrose quística ou galactosemia, mas permite que através de uma única amostra de sangue colhido sobre papel de filtro se possa fazer a determinação de vários metabolitos, possibilitando assim o rastreio simultâneo de mais de 30 DHM ¹⁰.

As DHM constituem um grupo de doenças genéticas raras ¹¹, mas que têm uma considerável importância em saúde pública, não só devido à sua frequência conjunta, mas também devido às graves consequências que acarretam para os RN, lactentes ou crianças afectadas. Se estas doenças não forem diagnosticadas e tratadas atempadamente podem provocar atraso mental irreversível (moderado a grave), atraso motor, alterações neurológicas ou mesmo a morte.

Objectivos

Este trabalho tem por objectivo avaliar os resultados preliminares do estudo piloto do rastreio neonatal de 14 DHM, por MS/MS, assim como conhecer melhor a prevalência destas doenças no nosso País.

Metodologia

Em 2002, ao abrigo do projecto “Saúde XXI” e com o intuito de se proceder em Portugal ao alargamento do número de patologias rastreadas, foram adquiridos dois espectrómetros de massa em *tandem* para o Laboratório Nacional de Rastrear do IGM.

A introdução da tecnologia MS/MS nos Programas de Rastreio Neonatal que automatiza a detecção conjunta de grande número de patologias, obriga a encarar o conceito de frequência de uma forma mais global. De acordo com esta nova realidade e com os critérios já referidos, a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce decidiu incluir no estudo piloto do rastreio neonatal alargado as 14 DHM referidas no Quadro I.

Quadro I – Marcadores utilizados na identificação das patologias rastreadas.

Patologia	Marcador Primário	Marcador Secundário
Fenilcetonúria (PKU) MIM#261600	Phe	Phe / Tyr
Leucinose (MSUD) MIM#248600	X-Leu	Val X-Leu / Phe Val/ Phe
Citrulinemia MIM#215700	Cit	Cit/ Arg
Acidúria Arginino-succínica (ASA) MIM#215700	ASA	Cit Cit/ Arg
Acidúria Propiónica (PA) MIM#606054	C3	C3 / C2 C3 / C16
Acidúria Metilmalónica (MMA) MIM#251000	C3	C3 / C2 C3 / C16
Acidúria Isovalérica (IVA) MIM#233500	C5	C5 / C2 C5 / C3
Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG) MIM#246450	C5OH	C6DC
Acidúria Glutárica Tipo I (GA I) MIM#231670	C5DC	C5DC / C8 C5DC / C16
Deficiência da Desidrogenase dos Ác. Gordos de Cadeia Média (MCAD) MIM#201460	C8	C6 C10 C10:1 C8 / C10
Deficiência da Desidrogenase dos Ác. Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD) MIM#201475	C14:1	C14:2 C14:1 / C12:1 C14:1 / C16
Deficiência da Desidrogenase dos Ác. Gordos Hidroxilados de Cadeia Longa (LCHAD) MIM# 609016	C16OH	C14OH C18:1OH C18OH C16OH / C16
Deficiência em Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I) MIM#255120	C0/(C16+C18)	-
Deficiência em Carnitina-Palmitoil Transferase II (CPT II) MIM#608836	↓ C0/ (C16+C18)	C16 / C14:1

Legenda: MIM - Mendelian Inheritance in Man; Phe - fenilalanina; Tyr - tirosina; Val - valina; X-Leu (leucina + isoleucina + alloisoleucina); Cit - citrulina; Arg - arginina; ASA-ácido arginino-succínico; C0 - carnitina livre; C2 - acetilcarnitina; C3 - propionilcarnitina; C5 - isovalerilcarnitina; C5OH - 3-OH-isovalerilcarnitina; C5DC - glutarilcarnitina; C6 - hexanoilcarnitina; C6DC - adipoil/metilglutarilcarnitina; C8 - octanoilcarnitina; C10:1 - decenoilcarnitina; C10 - decanoilcarnitina; C12:1 - dodecenoilcarnitina; C14:2 - tetradecadienoilcarnitina; C14:1 - tetradecenoilcarnitina; C14OH - 3-OH-tetradecanoilcarnitina; C16 - hexadecanoilcarnitina; C16OH - 3-OH-hexadecanoilcarnitina; C18 - octadecanoilcarnitina; C18:1OH - 3-OH-oleoilcarnitina; C18OH - 3-OH-octadecanoilcarnitina; ↓ - marcador onde se considera uma diminuição do valor.

O rastreio alargado das DHM exige centros de tratamento especializados, com clínicos de adequada formação na área das doenças metabólicas e uma maior sensibilização dos pediatras para este tipo de patologias. Assim, foi constituída uma rede de “Hospitais de Referência” dotados de Serviço de Urgência, Unidade de Cuidados Intensivos e Unidade de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Estes hospitais estão localizados em Lisboa (Hospital de Santa Maria e Hospital D. Estefânia), no Porto (Hospital de São João/Hospital Maria Pia e Centro Hospitalar de Gaia) e em Coimbra (Hospital Pediátrico de Coimbra) e actuam em estreita articulação com o Laboratório Nacional de Rastreamentos, no sentido de se iniciar a abordagem diagnóstica e terapêutica em tempo útil.

Antes de implementar o rastreio neonatal alargado, entendemos ser prudente e vantajoso proceder numa primeira fase a um estudo piloto em 100.000 RN, começando pelas regiões Norte e Centro. Este estudo iniciou-se em Março de 2005 e os resultados apresentados dizem respeito a 54.650 RN rastrea-

dos até Dezembro do mesmo ano, com base em protocolos já descritos¹². Após o estudo dos 100.000 RN serão avaliadas as doenças que preenchem os critérios anteriormente definidos e que passarão a ser rastreadas de uma forma sistemática. Posteriormente, uma segunda fase do estudo piloto será iniciada para as patologias com uma menor prevalência ou cujos dados analíticos obtidos sejam inconclusivos.

O rastreio simultâneo das 14 DHM é efectuado pela identificação e quantificação por MS/MS de cerca de 28 metabolitos marcadores destas doenças e pelas razões entre determinados metabolitos^{13,14}. O tempo de análise por MS/MS é reduzido (2-3 min) comparativamente com a cromatografia (30-60 min), e a quantidade de sangue necessária é exígua devido à alta sensibilidade desta metodologia (círculo de papel de filtro com 3.2mm, o que equivale a 3,2µL de sangue total).

A identificação das patologias por MS/MS tem por base a utilização de dois tipos de marcadores: marcadores primários e secundários¹⁵. Entende-se por marcador primário de uma

patologia, um marcador que está sempre alterado na presença dessa patologia. Os marcadores secundários são aqueles que estão frequentemente alterados e cuja alteração confirma a patologia, ajudando a excluir outras patologias com marcadores em comum ou situações de alteração do marcador primário devido a factores extrínsecos, como administração de suplementos (ex: MCT-oil) ou medicamentos. Muitos dos marcadores secundários utilizados são razões de metabolitos, sendo de realçar a existência de dois tipos de razões: as metabólicas, que relacionam metabolitos da mesma via metabólica (ex. Phe/Tyr, Cit/Arg, C8/C10, C14:1/C12:1) e as não-metabólicas que relacionam metabolitos de diferentes vias metabólicas (ex. C5DC/C8, C5DC/C16, C16OH/C16). Em ambos os casos o objectivo principal da sua utilização é evidenciar a alteração específica do marcador primário, contribuindo desta forma para a diminuição quer do número de falsos positivos, quer do número de falsos negativos.

No Quadro I encontram-se referidos os marcadores primários e secundários actualmente utilizados. Todas as análises consideradas como suspeitas são repetidas a partir da mesma amostra, sendo o rastreio considerado como positivo apenas se os dois doseamentos forem concordantes. No caso de isso não acontecer haverá lugar a uma nova repetição.

Nos casos em que uma situação de descompensação metabólica possa estar eminente, contactamos de imediato a Unidade de Doenças Metabólicas de referência da área do RN, que tomará as opções que entender como necessárias para o tratamento ser instituído o mais rapidamente possível. Em situações menos graves os pais são contactados pela Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce no sentido de se obterem amostras de confirmação.

Resultados

Nos 54.650 RN rastreados no estudo piloto foram encontrados doze casos positivos, referentes a seis patologias diferentes (Quadro II).

Quadro II – Casos positivos referentes às patologias inicialmente incluídas no estudo piloto.

Patologia	Nº Casos positivos
PKU/hiperfenilalaninemia	3/1
MSUD	2
Citrulinemia	1
ASA	0
PA	0
MMA	0
IVA	0
3-HMG	1
GA I	0
MCAD	3
VLCAD	0
LCHAD	1
CPT I	0
CPT II	0

Foram identificadas patologias pertencentes aos vários grupos metabólicos estudados: aminoacidopatias (PKU/hiperfenilalaninemia, leucínose), acidúrias orgânicas (3-HMG), doenças do ciclo da ureia (citrulinemia) e doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos (MCAD, LCHAD).

No total, foram pedidas 53 novas amostras para confirmação de resultados o que representa uma taxa de chamada de 0,1%. Em 36 casos (0,07%) o resultado normalizou na segunda amostra e só um caso foi enviado para um Centro de Tratamento sem que a hipótese de diagnóstico se tenha confirmado. Esta percentagem (falsos positivos) está de acordo com o descrito na bibliografia referente ao rastreio por MS/MS noutros países^{16,17}. Até à data não temos conhecimento de nenhum resultado falso negativo.

Foram sistematicamente observados 43 metabolitos por amostra. Paralelamente com os 28 marcadores patológicos das 14 DHM que fazem parte integrante deste estudo, foram avaliados outros metabolitos com o objectivo de considerar a possibilidade futura de inclusão de mais patologias neste rastreio.

Da análise conjunta dos 43 metabolitos resultou a identificação de mais quatro casos positivos com três patologias distintas: um caso de homocistinúria (marcador: metionina), dois casos de tirosinemia tipo I (marcador: tirosina) e um caso de 3-metilcrotonilglicinúria (marcador: C5OH). Embora estas patologias não tenham sido inicialmente incluídas no estudo piloto, os RN por elas afectados foram encaminhados para os hospitais de referência, confirmando-se a hipótese de diagnóstico e encontrando-se sob tratamento e avaliação médica.

Discussão

A introdução de novas patologias no rastreio tornou necessário reorganizar todo o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. A colheita de sangue foi antecipada para o terceiro dia de vida, de acordo com o consenso internacional, o que se reveste de particular importância no rastreio das DHM de descompensação precoce. As fichas do rastreio foram modificadas, de modo a conter mais informação clínica, nomeadamente no que se refere à existência de icterícia, prematuridade ou qualquer terapêutica que eventualmente o RN esteja a efectuar, de forma a auxiliar na interpretação dos resultados obtidos no laboratório.

Desde o início do programa de rastreio que os pais só eram contactados em caso de rastreio positivo, uma vez que não era viável efectuar diariamente uma informação escrita dos resultados negativos para cerca de 500 famílias. Porém, com o código de barras anexado à ficha, este problema foi resolvido a partir de Março de 2005, com a informação via *Internet* destes resultados (www.diagnosticoprecoce.org). Trata-se dum iniciativa pioneira, e pelo número de visitas diárias efectuadas a esta página, parece ter sido muito bem recebida pelos pais.

Os marcadores utilizados para a identificação das patologias foram inicialmente definidos com base no que estava descrito na bibliografia¹⁵. O estudo retrospectivo de amostras patoló-

gicas, a análise permanente dos resultados que têm vindo a ser obtidos neste estudo piloto e a revisão bibliográfica actualizada relativamente a esta matéria, conduziram no entanto, à exclusão de alguns, à introdução de outros e à actualização dos respectivos limiares de decisão.

Durante este estudo, foi ainda implementada a técnica para determinação do ácido arginino-succínico¹⁸, para rastreio da acidúria arginino-succínica. Anteriormente, este rastreio era efectuado indirectamente pelos valores moderadamente elevados de citrulina, o que originava um elevado número de falsos positivos.

A tirosinemia tipo I e a homocistinúria clássica, embora sejam aminoacidopatias tratáveis, não estavam incluídas neste estudo piloto porque os biomarcadores utilizados, tirosina e metionina respectivamente, aumentam também nos RN secundariamente a outras situações, originando assim falsos positivos.

No sentido de introduzir a tirosinemia tipo I no rastreio metabólico alargado, implementou-se a técnica para doseamento em sangue colhido sobre papel de filtro da succinilacetona¹⁸, que é o metabolito patognomónico desta doença.

No caso de homocistinúria, foi possível estabelecer um diagnóstico devido ao valor anormalmente elevado de metionina. Porém, só será possível incluir esta patologia no rastreio quando for implementado o método para doseamento de homocisteína, que é o marcador específico para esta doença.

É de referir que o diagnóstico de dois casos de leucinose e três de MCAD leva a pensar que a prevalência destas patologias no País poderá ser superior à descrita na literatura¹⁷.

Um rastreio neonatal deve constituir-se como um Programa de Saúde Pública com características dinâmicas, aberto a novas metodologias e terapêuticas e contemplando doenças endócrino-metabólicas ou genéticas. Vários estudos já publicados são concordantes quanto às vantagens deste tipo de rastreio por MS/MS e relativamente a outros rastreios como o do cancro da mama ou da próstata¹⁹.

Conclusões

Em função da avaliação dos resultados do rastreio de 54.650 RN, do ajuste dos marcadores e correspondentes limiares de decisão, e das novas técnicas implementadas, o estudo piloto prosseguirá até ao número total de 100.000 RN, expandindo-se progressivamente a todo o País e incluindo no leque das doenças rastreadas a 3-metilcrotónilglicinúria e a tirosinemia tipo I. Deste modo, este estudo passará a incluir o rastreio sistemático de 16 doenças.

Com base nos resultados preliminares obtidos, a prevalência conjunta destas patologias parece justificar a realização do rastreio alargado em Portugal.

A utilização do *tandem mass* no rastreio neonatal sistemático abre novos horizontes para várias DHM, lança novos desafios à medicina preventiva e levanta novas questões no tratamento destas doenças.

Com o estabelecimento deste rastreio em todo o País, espera-

mos manter o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce na primeira linha dos Programas de rastreio europeus e contribuir para uma melhor qualidade de vida das crianças portuguesas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os clínicos envolvidos neste projecto, pela sua inteira disponibilidade em receber e acompanhar os RN diagnosticados. À Unidade de Biologia Clínica do IGM e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa pela disponibilidade na confirmação dos casos de rastreio positivo.

Referências

- Sanjurjo C. Screening neonatal: debe ampliarse el número de enfermedades a detectar? *An Esp Pediatr* 1999;50:539-41.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting PKU in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43.
- Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório de Actividades em 2005 (www.diagnosticopreceo.org).
- Vaz Osório R, Vilarinho L. Assessment of a Trial Screening Program for congenital adrenal hyperplasia in Portugal based on an antibody-coated tube RIA for 17-a-OH-progesterone. *Clin Chem* 1989;35:2338-9.
- Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J. Rastreio nacional da fenilcetonúria, hipotireoidismo congénito e hiperplasia congénita das suprarrenais. *Acta Med Port* 1992;5:131-4.
- Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce-20 anos de rastreio neonatal. *Arq Med* 1999;13:163-8.
- Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat*. 1997;10:135-54.
- Millington DS, Norwood DL, Kodo N, Roe CR, Inoue F. Application of fast atom bombardment with tandem mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry to the analysis of acylcarnitines in human urine, blood, and tissue. *Anal Biochem* 1989;180:331-9.
- Millington DS, Norwood DL, Kodo N, Moore R, Green MD, Berman J. Biomedical applications of high-performance liquid chromatography-mass spectrometry with continuous-flow fast atom bombardment. *J Chromatogr*. 1991;562:47-58.
- Carpenter KH, Wiley V. Application of tandem mass spectrometry to biochemical genetics and newborn screening. *Clin Chim Acta*. 2002; 322:1-10.
- Saudubray JM, Charpentier C. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. (8th ed). McGraw-Hill, New York, NY, 2001, Chap 66:1327-406.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.
- Chace D, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 2003;(11):1797-817.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry:

- results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111:1399-406.
15. Chace D, Kalas T, Naylor E. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:17-45.
 16. Chace D, Kalas T. A biochemical perspective on the use of tandem mass spectrometry for newborn screening and clinical testing. *Clin Biochem* 2005;38:296-309.
 17. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Eng J Med* 2003;348:2304-12.
 18. Stadler S, Gemplel K, Bieger I, Pontz BF, Gerbitz KD, Bauer MF et al. Detection of neonatal argininosuccinate lyase deficiency by serum tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:370-8.
 19. Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytovicz TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004;37:1010-5.
 20. Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics* 2002;110:781-6.



Homocistinúria associada a acidúria metilmalónica

Teresa Pontes, Henedina Antunes

Serviço de Pediatria, Hospital de São Marcos, Braga

Resumo

A homocistinúria associada a acidúria metilmalónica é um erro inato do metabolismo intracelular da vitamina B12 em que há defeito na síntese de duas coenzimas, a adenosilcobalamina e a metilcobalamina, que leva à deficiente actividade da metilmalonil CoA mutase e da metionina sintetase. A clínica é muito variada e depende da idade do início dos sintomas; as manifestações neurológicas e as alterações hematológicas são predominantes.

Apresentamos cinco casos, três do sexo masculino; três tiveram manifestações precoces. O tempo entre o início do quadro e o diagnóstico variou entre 15 dias e 8 anos (mediana de 25 dias). A apresentação clínica foi de hipotonia, letargia e coma (1); convulsões, acidente vascular cerebral isquémico, síndrome hemolítico urémico e diminuição da acuidade visual (1); atraso de desenvolvimento e pneumonias de repetição (1); e epilepsia com progressão para encefalopatia (2). Em quatro crianças verificaram-se alterações hematológicas (macrocitose, anemia normocítica, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia com esquisócitos). Encontraram-se valores aumentados de homocistina e de ácido metilmalónico. O estudo enzimático foi realizado em dois casos. Todos iniciaram hidroxocobalamina, betaína e dieta hipoproteica. Quatro das crianças apresentam atraso de desenvolvimento psicomotor, destas, duas têm alterações motoras (hemiparésia, tetraparésia espástica) e uma epilepsia. Num caso houve resolução completa do quadro inicial de epilepsia um ano após o início do tratamento.

Palavras-chave: homocistinúria, acidúria metilmalónica, atraso de desenvolvimento, epilepsia, anemia megaloblástica.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):192-6

Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria

Abstract

Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria is a inborn error of intracellular metabolism of B12 vitamin, in which there is a deficiency in the synthesis of two coenzymes,

adenosylcobalamin and methylcobalamin, that leads to the malfunction of methylmalonyl CoA mutase and methionine synthase. Clinic is quite varied and depends on the age the symptoms begin; neurological manifestations and haematological disorders are dominant.

Five cases are reported, three of them males. Three cases presented premature signs. The time gap between the manifestation of the first symptom/sign and the diagnosis varied between the 15 days and 8 years (median 25 days). Clinical picture was hypotonia, lethargy and coma (1); seizures, ischemic stroke, haemolytic uraemic syndrome and decrease in visual acuity (1); developmental delay and repetition of pneumonias (1); and epilepsy with encephalopathy progression (2). Four children suffered from haematological changes such as macrocytosis, normocytic anaemia, thrombocytopenia, leukopenia and pancytopenia with schistocytes. Increased values of homocystine and methylmalonic acid were found. Enzymatic study was performed in two cases. All individuals received hydroxocobalamin, betaine and hypoproteic diet. Four children present psychomotor retardation, two of them have motor disorders (hemiparesis, spastic tetraparesis) and one has epilepsy. One case had complete resolution of the initial picture of epilepsy one year after the beginning of the treatment.

Key-words: Homocystinuria, methylmalonic aciduria, developmental delay, epilepsy, megaloblastic anaemia.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):192-6

Introdução

A homocistinúria associada a acidúria metilmalónica (HC-AMM) é um erro inato do metabolismo intracelular da cobalamina em que há défice na síntese de duas coenzimas, a metilcobalamina (MeCbl) e a adenosilcobalamina (AdoCbl), que são as formas metabolicamente activas desta vitamina¹⁻³. A MeCbl é um cofactor essencial para a actividade da N5-metiltetrahydrofolato-homocisteína metiltransferase (metionina sintetase) que cataboliza a remetilação da homocisteína em metionina. A AdoCbl é o cofactor para a metilmalonil-CoA mutase que é responsável no processo de oxidação dos aminoácidos pela isomerização da metilmalonil-CoA em suc-

Recebido: 15.06.2005

Aceite: 9.11.2006

Correspondência:

Teresa Pontes
Hospital de São Marcos
Serviço de Pediatria
Largo Carlos Amarante
4700-308 Braga
E-mail: pediatri@hsmbraga.min-saude.pt

cinil-CoA. O défice de actividade destas duas enzimas leva por sua vez ao aumento da concentração plasmática de homocistina e de ácido metilmalónico com conseqüente homocistinúria e acidúria metilmalónica ¹⁻³.

O espectro clínico da HC-AMM é muito heterogéneo, sendo no entanto dominado pelo atingimento sistémico (dificuldades na alimentação, atraso de crescimento), manifestações neurológicas (atraso de desenvolvimento, hipotonia, convulsões, deterioração mental) e alterações hematológicas (anemia megaloblástica, macrocitose) ^{1,3}. Foram descritas duas formas de apresentação clínica dependentes da idade de início dos sintomas ³⁻⁵. A forma com início precoce, que surge durante o primeiro ano de vida, é caracterizada por dificuldades na alimentação, atingimento neurológico severo e alterações hematológicas, por vezes com síndrome hemolítico urémico. O prognóstico é desfavorável com elevada percentagem de mortes e de sequelas neurológicas graves nos sobreviventes. As crianças com início tardio da doença apresentam-se depois dos quatro anos de idade com regressão psicomotora e disfunção neurológica aguda, o seu prognóstico parece menos grave.

O diagnóstico de HC-AMM é feito através do doseamento de aminoácidos no plasma e na urina e de ácidos orgânicos na urina, onde encontramos hiperhomocistinemia, hipometioninemia, homocistinúria e acidúria metilmalónica ^{1,6,7}. Estudos enzimáticos em cultura de fibroblastos permitem confirmar o

diagnóstico. Do ponto de vista genético foram identificados 3 grupos complementares designados por CblC, CblD e CblF¹. O grupo CblC é o mais frequente e o que apresenta manifestações clínicas mais severas ^{1,3}, o grupo CblD parece surgir em idades mais tardias e com uma forma moderada da doença ¹. Poucos casos foram descritos do grupo CblF.

O tratamento assenta na administração intramuscular de hidroxibalamina (HO-Cbl), o que leva a uma melhoria dramática dos doseamentos bioquímicos ^{1,4,8}. Outras terapêuticas adjuvantes podem ser utilizadas como betaina, ácido fólico, carnitina e restrição proteica moderada, com resultados diversos ^{1,4,5,8}.

Casos Clínicos

Descrevemos cinco casos clínicos de HC-AMM, três do sexo masculino e dois do feminino. Todas as crianças nasceram de gestação de termo, sem intercorrências, o caso 2 apresentou atraso de crescimento intrauterino. A criança 3 tem antecedentes de meningite aos 2 meses e meio de vida, com atraso mental ligeiro. No caso 5 foi feito o diagnóstico de miopia grave aos 18 meses de idade. Nos antecedentes familiares, de referir a ausência de consanguinidade parental e de história de doenças neurodegenerativas.

No Quadro I estão expostas as características clínicas, os resultados dos exames complementares e a evolução dos casos

Quadro I – Características clínicas, resultados dos exames complementares e evolução de cinco casos de homocistinúria associada a acidúria metilmalónica.

Caso	Sexo	Idade de início	Idade do diagnóstico	Apresentação clínica	Exames complementares	Evolução
1	Fem	2,5 meses	3 meses	Atraso de crescimento, livedo reticular, estomatite, convulsões, coma, AVC isquémico, SHU, diminuição da acuidade visual fina	Pancitopenia com anemia megaloblástica e esquisócitos, TAC cerebral - lesões hipodensas nos gânglios da base e hemorragia intraventricular, EEG - abundante actividade paroxística	7 anos - Atraso de DPM, hemiparesia direita
2	Masc	6 meses	8 anos	Atraso de crescimento, atraso de DPM grave, alterações do comportamento, epilepsia, pneumonias de repetição	TAC cerebral - atrofia cortico-subcortical, EEG - actividade irregular com inúmeras descargas de actividade irritativa nas áreas temporais	14 anos - Atraso de DPM, alterações do comportamento, obesidade
3	Fem	13 anos	15 anos	Epilepsia, marcha atáxica, nistagmo encefalopatia	Anemia normocítica e leucopenia, TAC cerebral - dilatação tetraventricular, atrofia cortical, EEG - actividade de base mal definida, irregular e de baixa amplitude, EMG - desmielinização difusa	21 anos - Atraso de DPM, tetraparesia espástica
4	Masc	1 dia	27 dias	Hipotonia, dificuldades na alimentação, má evolução ponderal, exantema com petéquias e descamação, letargia, coma	Trombocitopenia, TAC cerebral - normal	4 anos - Atraso de DPM, epilepsia, microcefalia
5	Masc	13 anos	15 anos	Epilepsia mioclónica, desequilíbrio da marcha, deterioração cognitiva, nistagmo, encefalopatia	Macrocitose, RMN com espectroscopia - lesões de hiper sinal na substância branca periventricular, redução do pico de creatina, EEG - má actividade de base, creatina, EEG - má actividade de base, actividade paroxística temporo-parietal bilateral, EMG - polineuropatia sensitivo-motora do tipo axonal	17 anos - Atraso mental ligeiro

Legenda: AVC – acidente vasculocerebral; DPM – desenvolvimento psicomotor; EEG – electroencefalograma; EMG – electromiograma; Fem – feminino; Masc – masculino; RMN – ressonância magnética nuclear; SHU – síndrome hemolítico urémico; TAC – tomografia axial computadorizada.

clínicos. A mediana da idade de aparecimento da primeira manifestação da doença foi de 6 meses, com mínimo de 1 dia (caso 4) e máximo de 13 anos (casos 3 e 5). Os primeiros sintomas/sinais foram essencialmente neurológicos, com hipotonia, convulsões e atraso de desenvolvimento psico-motor (DPM). A doente 1, aos 2 meses e meio apresentava, além de hipotonia e atraso de crescimento, estomatite persistente há 1 mês e livedo reticular com áreas de hiperpigmentação.

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de HC-AMM variou entre 15 dias, no caso 1, e 7 anos, no caso 2, com uma mediana de 1 ano e meio. A apresentação clínica na altura do diagnóstico foi muito variada. A lactente do caso 1 foi trazida ao serviço de urgência por convulsões tónicas. Apresentava-se em coma; quando recuperou foi detectada hemiparesia direita. A tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral mostrou acidente vascular cerebral (AVC) isquémico. O doente 2 era acompanhado em consulta externa por atraso de DPM grave, alterações do comportamento e epilepsia. Tinha sido sujeito a múltiplos internamentos por pneumonia. A história clínica do caso 3 inicia-se aos 13 anos de idade com crises convulsivas tonico-clónicas generalizadas; passados 2 anos, verificou-se agravamento da epilepsia, associado a marcha atáxica e incontinência de esfíncteres. Aquando do diagnóstico encontrava-se encefalopática, sem iniciativa verbal ou motora. No caso 4, o diagnóstico foi estabelecido no período neonatal. Foi internado no primeiro dia de vida por hipotonia, sucção débil e episódio de hipoglicemia. Teve alta com o diagnóstico de sepsis clínica. No domicílio manteve hipotonia, sucção débil e má evolução ponderal. Aos 27 dias foi internado apresentando-se em coma, desnutrido e com exantema petéquial e descamação da pele. A última criança era acompanhada na consulta externa por epilepsia mioclónica, com início aos 13 anos. Foi internado aos 15 anos de idade para estudo por epilepsia mioclónica acompanhada de deterioração cognitiva, síndrome cerebeloso cinético-estático e neuropatia periférica.

Nos exames complementares, foram detectadas alterações hematológicas em quatro doentes, caso 1 - pancitopenia com anemia magaloblástica e esquisócitos, caso 3 - anemia normocítica e leucopenia, caso 4 - trombocitopenia e caso 5 - macrocitose. Os resultados referentes ao caso 1 foram compatíveis com síndrome hemolítico urémico (SHU). Em quatro doentes realizou-se TAC cerebral, que foi normal em apenas um deles (caso 4). No caso 5 efectuou-se ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral com espectroscopia. Todas as crianças apresentaram alterações no electroencefalograma (EEG). O doseamento de aminoácidos no plasma e na urina e de ácidos orgânicos na urina revelou homocistina plasmática entre 14 e 66 $\mu\text{mol/l}$, mediana de 32 $\mu\text{mol/l}$ (N - não detectável), homocistina urinária entre 10 e 333 $\mu\text{mol/mmol creat}$, mediana de 146 $\mu\text{mol/mmol creat}$ (N - não detectável) e ácido metilmalónico urinário entre 405 e 3169 $\mu\text{mol/mmol creat}$ com mediana de 2027 $\mu\text{mol/mmol creat}$ (N < 2 $\mu\text{mol/mmol creat}$). O estudo enzimático foi efectuado em 2 casos (caso 1 e 2), confirmando o diagnóstico de HC-AMM do tipo Cbl C/D.

Todos os doentes foram tratados com hidroxibalamina intramuscular, betaina oral e dieta hipoproteica. Quatro das

crianças, excepção do caso 2, efectuaram inicialmente terapêutica com carnitina. Os casos 1, 3 e 4 foram também medicados temporariamente com ácido fólico.

Verificou-se melhoria clínica após o início da terapêutica, no entanto, todos os casos apresentam sequelas. As sequelas são principalmente neurológicas, com atraso de DPM, défices motores e epilepsia. O adolescente do caso 5 teve resolução completa do quadro inicial de epilepsia um ano após o início do tratamento, mas apresenta atraso mental ligeiro. O tempo de seguimento variou entre 2 anos (caso 5) e 7 anos (caso 1), com mediana de 6 anos.

Discussão

Nesta série de doentes com HC-AMM, três tiveram apresentação precoce. Os sintomas predominantes foram neurológicos, com hipotonia, coma, convulsões e atraso de DPM. Sintomas como dificuldades na alimentação, má evolução ponderal e atraso de crescimento também foram frequentes. O caso 1 apresentou-se também com AVC isquémico e SHU. As complicações vasculares trombóticas são mais frequentes na homocistinúria clássica devida ao défice de cistationina β -sintetase⁹. Nesta doença metabólica, as alterações vasculares de tromboembolismo e de aterosclerose têm sido atribuídas aos níveis aumentados de homocisteína⁹, o que também ocorre na HC-AMM. O SHU, caracterizado por trombocitopenia, anemia hemolítica e alteração da função renal, foi descrito em vários casos clínicos de HC-AMM e é considerado actualmente parte do seu espectro clínico^{3-5,10}. O mecanismo patofisiológico desta associação é ainda mal conhecido, mas a lesão endotelial dos capilares glomerulares parece ter um papel crucial¹⁰. O caso clínico 2 apenas foi diagnosticado aos 8 anos, quando já apresentava atraso de DPM grave com alterações psiconeurológicas. Esta criança tinha história de infecções recorrentes, nomeadamente pneumonias, o que já foi descrito como uma complicação da HC-AMM^{4,11}.

Os casos 3 e 5 expressaram os primeiros sintomas/sinais da doença apenas com 13 anos, ambos apresentando epilepsia e evoluindo para rápida deterioração cognitiva com encefalopatia. A forma de apresentação tardia é mais rara e pode surgir com mielopatia, confusão, psicose e demência^{3,4,12,13}. O rastreio dos defeitos do metabolismo da cobalamina deve ser efectuado em adolescentes e adultos jovens que se apresentem com doença neurológica progressiva^{12,13}.

Em ambas as formas de apresentação podemos encontrar manifestações oftalmológicas, como nistagmo, diminuição da acuidade visual e retinopatia pigmentar^{1,3,4}. No caso 1, foram detectadas anomalias electrofisiológicas, nomeadamente nos potenciais oscilatórios e no electro-retinograma, sugestivas de má definição em termos de acuidade visual fina.

As alterações hematológicas são muito frequentes na HC-AMM e incluem anemia megaloblástica, macrocitose, neutrófilos polimorfonucleares hipersegmentados, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia^{1,3,4}. A presença da anemia megaloblástica é explicada pelo distúrbio secundário da actividade enzimática da Me-H₄folato:homocisteinametil-transferase que ocorre nesta doença¹.

Embora não sendo específicas da HC-AMM, a maioria dos exames neurorradiológicos mostram atrofia cortical ou subcortical e alterações da substância branca^{4,5,14}. Estes achados têm sido associados à desmielinização que ocorre na deficiência prolongada da cobalamina e ácido fólico^{4,5,14}. Esta explicação parece ser também apropriada para as alterações que são encontradas na electromiografia (EMG)^{4,5}. A adolescente do caso 3 apresentou dilatação tetraventricular na TAC cerebral e foi colocada derivação ventrículo-peritoneal um mês antes do diagnóstico, no entanto, não se verificou qualquer melhoria clínica nesse espaço de tempo. No caso 5, foi realizada RMN cerebral com espectroscopia, que além de revelar a presença de lesões com hipersinal envolvendo a substância branca periventricular, mostrou redução do pico de creatina. Bodamer e seus colaboradores colocaram a hipótese de os doentes com defeitos na remetilação da homocisteína em metionina, como na HC-AMM apresentarem défice na via de síntese da creatina devido à falta relativa de grupos metil¹⁵. As alterações no EEG confirmam a grande prevalência de convulsões na apresentação deste erro inato do metabolismo^{4,5}.

O diagnóstico foi efectuado com base no perfil característico dos aminoácidos e ácidos orgânicos no plasma e na urina. Os níveis séricos de cobalamina e ácido fólico encontravam-se dentro dos valores normais em todas as crianças, como aliás acontece nos defeitos intracelulares da cobalamina. A confirmação do diagnóstico através de estudos da actividade enzimática foi realizada apenas em 2 casos (caso 1 e 2). Os resultados obtidos foram a favor de HC-AMM do tipo Cbl C/D. A análise genética complementar, que permite distinguir os 3 grupos CblC, CblD e CblF, não foi efectuada em nenhum caso, no entanto, os dados clínicos e bioquímicos desta série de doentes enquadram-se nos grupos CblC ou CblD, uma vez que na CblF existe marcada neutropenia e trombocitopenia. O diagnóstico pré-natal foi realizado no irmão de uma das crianças afectadas (caso 1), tendo sido negativo.

O tratamento da HC-AMM baseia-se na administração de OH-Cbl por via intramuscular em altas doses, inicialmente superiores a 1 mg/dia^{1,4,8}. Os seus efeitos biológicos fazem-se sentir dentro de semanas com diminuição da acumulação da homocisteína e ácido metilmalónico e aumento da metionina⁴. A betaina, que funciona como dador de grupo metil na remetilação da homocisteína em metionina pela betaina-homocisteína metiltransferase, uma via metabólica secundária e independente da cobalamina, actua de forma sinérgica com a OH-Cbl levando a uma maior redução dos níveis de homocisteína e aumento da metionina¹. A administração de betaina na dose de 250 a 350 mg/kg/dia tem sido associada a melhoria bioquímica e clínica significativa^{11,16} e deve ser iniciada precocemente. A suplementação com carnitina, 100 mg/kg/dia, facilita a excreção mitocondrial dos ácidos orgânicos^{1,4,8}. O ácido fólico, 5 mg/dia, também é utilizado na terapêutica da HC-AMM, uma vez que permite ultrapassar a chamada “armadilha” do metilfolato e ajuda na recuperação das alterações hematológicas^{1,4,8,16}. Embora controversa, uma dieta com restrição proteica moderada (1,5 g/kg/dia), para reduzir o fluxo de aminoácidos na via metilmalonil, pode ser iniciada nos casos de maior difícil controlo^{1,4,8}.

Apesar de algum grau de melhoria do estado clínico após o

início da terapêutica, o prognóstico a longo prazo é insatisfatório na maioria dos doentes. Mesmo crianças com aparente bom controlo metabólico continuam a apresentar sinais de disfunção neurológica incluindo atraso mental e motor com frequentes episódios de descompensação metabólica^{1,3,8}. Esta evolução pode dever-se a danos irreversíveis que ocorrem no cérebro antes do diagnóstico ou pode reflectir a impossibilidade de corrigir completamente a lesão celular no metabolismo da Cbl, que pode ser crítico para o desenvolvimento neurológico^{1,7,8}. Neste conjunto de doentes, quatro apresentam atraso de DPM, destes, dois têm alterações motoras (hemiparesia direita, tetraparesia espástica) e um tem epilepsia. Os dois casos com apresentação tardia tiveram evoluções distintas; o caso 3 apresenta atraso de DPM e tetraparesia espástica; o caso 5 apresentou resolução completa do quadro inicial de epilepsia um ano após o início do tratamento.

A apresentação destes casos pretende chamar a atenção para uma doença metabólica pouco frequente e com marcada heterogeneidade clínica, cujo diagnóstico precoce e tratamento apropriado podem melhorar o prognóstico destas crianças prevenindo complicações tardias e maior deterioração clínica. A confirmação do diagnóstico permite o aconselhamento genético destas famílias e a realização do diagnóstico pré-natal em futuros filhos.

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração de todos os médicos que participaram no diagnóstico, tratamento e seguimento destas crianças: Hospital de São Marcos, Serviço de Pediatria – Helena Reis, Teresa Iglésias, Almerinda Pereira, Matos Marques, Bernardete Fernandes, Isabel Cunha, Serviço de Neurologia – Esmeralda Lourenço, Fátima Almeida, Ricardo Maré; Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães – Laura Vilarinho, Maria Luís Cardoso; Hospital Maria Pia – Esmeralda Martins; Hospital Debrousse, Lion, Unidade de Biotecnologia Celular – MT Zabot, MO Rolland.

Referências

1. Fenton WA, Rosenberg LE. Inherited Disorders of Cobalamin Transport and Metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995. 3129-77.
2. Fenton WA, Rosenberg LE. Disorders of Propionate and Methylmalonate Metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995. 1423-49.
3. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inher Metab Dis* 1997;20:528-38.
4. Baulny HO, Gérard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 1998;157(Suppl 2):S77-S83.
5. Biancheri R, Cerone R, Schiaffino MC, Caruso U, Veneselli E, Perrone MV et al. Cobalamin (Cbl) C/D Deficiency: Clinical, Neurophysiological and Neuroradiologic Findings in 14 Cases. *Neuropediatrics* 2001;32:14-22.

6. Fowler B, Jakobs C. Post- and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias. *Eur J Pediatr* 1998;157(Suppl 2):S88-S93.
7. Bellini C, Cerone R, Bonacci W, Caruso U, Magliano CP, Serra G *et al*. Biochemical diagnosis and outcome of 2 years treatment in a patient with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Eur J Pediatr* 1992;151:818-20.
8. Smith DL, Bodamer OA. Practical Management of Combined Methylmalonicaciduria and Homocystinuria. *J Child Neurol* 2002; 17:353-6.
9. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: p1279.
10. Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, Hayflick SJ, Casella JF, Rosenblatt DS *et al*. Cobalamin C defect associated with haemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;120:934-7.
11. Artero AU, Gomes JA, Moral CR, Conde CN, Cortés BM. Aciduria metilmalónica con homocistinuria de inicio neonatal: mejoría bioquímica y clínica com betaina. *An Esp Pediatr* 2002;56:337-41.
12. Roze E, Gervais D, Demeret S, Baulny HO, Zittoun J, Benoist JF *et al*. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol* 2003;60:1457-62.
13. Shinnar S, Singer H. Cobalamin C Mutation (Methylmalonic aciduria and Homocystinuria) in Adolescence. A Treatable Cause of Dementia and Myelopathy. *N Engl J Med* 1984;311:451-4.
14. Rossi A, Cerone R, Biancheri R, Gatti R, Schiaffino MC, Fonda C *et al*. Early-onset Combined Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria: Neuroradiologic Findings. *Am J Neuroradiol* 2001;22:554-63.
15. Bodamer OA, Shahoo T, Beaudet AL, O'Brien WE, Bottiglieri T, Stockler-Ipsiroglu S *et al*. Creatine metabolism in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Ann Neurol* 2005;57:557-60.
16. Ribes A, Briones P, Vilaseca MA, Lluch M, Rodes M, Maya A *et al*. Methylmalonic aciduria with homocystinuria: biochemical studies, treatment, and clinical course of a Cbl-C patient. *Eur J Pediatr* 1990;149:412-5.



Pancreatite aguda litiásica – caso clínico

Margarida Chaves¹, Cristina Silvério¹, Anabela Brito¹, Helena Oliveira², Ascensão Santos³, Nuno Lynce¹

1 - Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Cascais

2 - Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Cascais

3 - Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar de Cascais

Resumo

A pancreatite aguda é uma patologia rara na idade pediátrica. Apresenta-se o caso de uma adolescente obesa, internada por icterícia obstrutiva. A ecografia abdominal mostrou vesícula litiásica, sem dilatação da via biliar principal. Teve alta após melhoria e cinco dias depois foi reinternada por dor abdominal intensa, vômitos e hiperamilasémia. Confirmou-se ecograficamente litíase vesicular com via biliar principal dilatada. Após terapêutica médica de suporte e melhoria clínica, realizou-se colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), com esfínterectomia e extração de cálculo da via biliar principal. Em ambulatório, foi submetida a colecistectomia laparoscópica, com boa evolução. Numa adolescente obesa com dor abdominal e icterícia obstrutiva, o diagnóstico de litíase da via biliar principal deve ser considerado precocemente, evitando complicações graves como a pancreatite aguda.

Palavras-chave: Pancreatite aguda; litíase biliar; obesidade; adolescente; CPRE; colecistectomia.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):197-9

Acute gallstone pancreatitis – a case report

Abstract

Acute pancreatitis is an uncommon condition in paediatric age. A case of an obese adolescent admitted with cholestatic jaundice is reported. The abdominal ultrasonography showed gallstones without dilatation of common bile duct. She was discharged after improvement but five days later was readmitted with severe abdominal pain, vomiting and an elevated serum amylase. Ultrasonography confirmed gallstones with dilatation of common bile duct. After supportive medical management and clinical improvement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with sphincterotomy and extraction of common bile duct calculi was performed. Laparoscopic cholecystectomy was done after dischar-

ged, with good evolution. In an obese adolescent with abdominal pain and cholestatic jaundice the early diagnosis of common bile duct stones must be considered, avoiding major complications like acute pancreatitis.

Key-words: acute pancreatitis; cholelithiasis; obesity; adolescent; ERCP; cholecystectomy

Acta Pediatr Port 2006;37(5):197-9

Introdução

A pancreatite aguda é uma patologia rara na infância, mas mais frequente na adolescência¹⁻³. As etiologias mais frequentes são os traumatismos abdominais fechados, as infecções virais, as doenças multissistémicas, as anomalias congénitas e a microlitíase biliar²⁻⁷. Em cerca de 30% dos casos a etiologia permanece desconhecida⁵, embora a pancreatite idiopática seja rara em crianças abaixo dos seis anos¹.

A litíase biliar pode ocorrer em todas as idades, sendo contudo rara em crianças saudáveis⁸. Dos factores de risco destacam-se a doença hemolítica crónica, a obesidade, a doença ou ressecção ileal, a doença hepática crónica, a fibrose quística, a prematuridade, a alimentação parentérica prolongada e certos grupos raciais ou étnicos^{3,8-10}.

Os cálculos biliares na infância podem ser pigmentares (70%), de colesterol (15 a 20%) ou de composição desconhecida⁸. Na primeira década de vida predominam os cálculos pigmentares, que podem ser pretos (bilís estéril) ou castanhos (bilís infectada). Os cálculos de colesterol representam 90% dos cálculos detectados na adolescência^{8,10}. Neste grupo etário a discinesia biliar é um factor predisponente importante ao favorecer a formação de lamas biliares^{10,11}.

A manifestação clínica mais frequente é a dor abdominal recorrente, tipo cólica, localizada ao quadrante superior direito. A colecistite aguda pode ser a primeira manifestação com febre, dor e massa palpável no hipocôndrio direito^{8,10}. Analiticamente pode ocorrer aumento da bilirrubina, da

Recebido: 15.03.2006

Aceite: 17.08.2006

Correspondência:

Ana Margarida Chaves
Rua Dórdio Gomes nº 7, 3º A
2780-232 Oeiras
E-mail: amchaves@sapo.pt

gamaglutamiltranspeptidase (GGT) e da fosfatase alcalina (FA) se os cálculos estiverem alojados nas vias extra-hepáticas. Se houver obstrução ao nível da ampola pode ocorrer aumento da amilase e lipase ⁴.

A ecografia abdominal é o método de eleição para o diagnóstico de cálculos e lamas biliares, permitindo também detectar alterações anatómicas da vesícula biliar e dilatação das vias biliares ^{3,9,10}. Segundo alguns autores, o aumento do diagnóstico accidental de cálculos biliares em crianças e adolescentes assintomáticos deve-se ao uso mais frequente desta técnica na avaliação da dor abdominal ⁹. A radiografia simples do abdómen apenas mostra cálculos com elevado conteúdo de cálcio. Em casos específicos, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) permitem detectar alterações subtis das vias biliares e localizar cálculos intraductais ¹⁰.

As complicações desta patologia incluem distensão e perfuração da vesícula biliar, quando a obstrução ocorre ao nível do cístico, e pancreatite aguda quando ocorre ao nível da ampola ^{8,10}.

No que se refere à abordagem terapêutica, nos casos assintomáticos é recomendada vigilância, pois menos de 20% causam complicações ¹⁰. Na presença de litíase sintomática o tratamento de eleição é a colecistectomia laparoscópica ^{3,10,12}, com realização de colangiografia intraoperatória que permite excluir a presença de cálculos intraductais ^{3,8,10}. Os cálculos da via biliar principal (VBP) ocorrem em cerca de 2 a 6 % das crianças com colelitíase, muitas vezes associados a icterícia obstrutiva e pancreatite. A CPRE com extracção de cálculos, antes ou após a colecistectomia laparoscópica, é a técnica de eleição nestes casos ^{3,10,11,13}.

O prognóstico da litíase biliar é bom nos casos não complicados ¹⁰.

Caso Clínico

Adolescente de 13 anos, raça negra, natural e residente em Cascais, obesa (índice de massa corporal = 30) e sem antecedentes familiares relevantes.

Foi internada por astenia, adinamia, dor abdominal generalizada, vômitos, icterícia e colúria. Apresentava icterícia e hepatoesplenomegália ligeira. O estudo analítico efectuado revelou hiperbilirrubinémia conjugada (bilirrubina total 3,36 mg/dl; bilirrubina directa 2,26 mg/dl), aumento das transaminases (ALT 215 UI/L; AST 131 UI/L), da fosfatase alcalina (FA 311 UI/L), da gamaglutamiltranspeptidase (GGT 380 UI/L) e da amilase (145 UI/L). Tinha hemoglobina de 14 g/dl e parâmetros de infecção negativos (Proteína C Reactiva 0,01 mg/dL). As serologias virais para hepatite A, B e C foram negativas e o perfil lipídico era normal. Por suspeita de cólica biliar, foi efectuada ecografia abdominal que mostrou cone de sombra compatível com vesícula litíásica, sem dilatação aparente da via biliar principal (VBP), sem patologia das vias biliares intra-hepáticas, com pâncreas, baço e fígado normais e sem líquido livre intra-abdominal. Ocorreu melhoria clínica e laboratorial, tendo alta ao nono dia de internamento com o diagnóstico de litíase biliar e orientada para as consultas de Pediatria e de Cirurgia Geral.

Cinco dias depois é reinternada por dor abdominal intensa no hipocôndrio direito e epigastro e vômitos, apresentando escleróticas ictericas e abdómen muito doloroso à palpação nas regiões referidas. Analiticamente apresentava hiperamilasémia (amilase 1149 UI/L), aumento das transaminases (AST 910 UI/L; ALT 747 UI/L) e bilirrubina total de 1,66 mg/dl. Colocou-se como hipótese pancreatite aguda litíásica. Repeitiu-se a ecografia abdominal, que confirmou a presença de litíase e VBP com calibre máximo de 7 mm. Foi instituída terapêutica de suporte, com soro de manutenção e analgesia. Permaneceu em pausa alimentar e com entubação nasogástrica durante dois dias, iniciando posteriormente dieta líquida sem gorduras, com boa tolerância. Ao 14º dia de internamento, após melhoria clínica e laboratorial (amilase 72 UI/L, AST 36 UI/L e ALT 82 UI/L), foi efectuada CPRE, com esfínterectomia, papilotomia e extracção de cálculo da VBP (Figura 1).



Figura 1 – Imagem de CPRE, mostrando obstrução na via biliar principal.

Teve alta com colecistectomia laparoscópica programada, que decorreu sem complicações. O exame anatomo-patológico da peça operatória (Figura 2 A e B) mostrou cálculos de colesterol e a presença de colecistite crónica litíásica, com hiperplasia da mucosa. Foi reavaliada em consultas de Cirurgia e de Pediatria Geral, estando até à data assintomática e mantendo obesidade por má adesão às medidas instituídas.

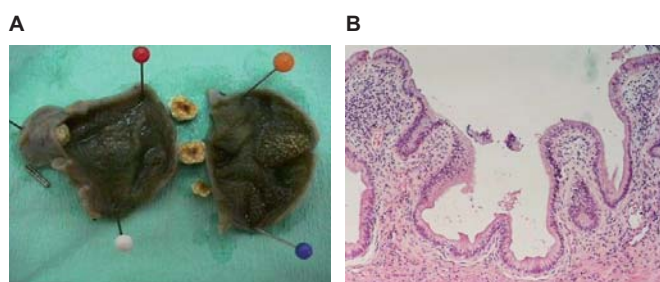


Figura 2 – Imagens de anatomia patológica. A – Imagem da peça operatória com vários cálculos de colesterol. B – Imagem histológica revelando colecistite crónica litíásica com hiperplasia da mucosa.

Discussão

O caso clínico descrito mostra que numa adolescente obesa com dor abdominal localizada a nível dos quadrantes superiores, vômitos e icterícia obstrutiva, o diagnóstico de litíase da via biliar principal (VBP) deve ser colocado de imediato^{3,8,10}. A ecografia é o método de imagem de primeira linha perante esta suspeita^{3,9,10}. Embora não tenha revelado imagem sugestiva de cálculo na VBP ou a sua dilatação, o quadro clínico e as alterações analíticas iniciais, sugestivas de fígado em sofrimento por obstrução biliar, impunham a realização imediata de CPRE com esfínterectomia e limpeza da VBP. A ocorrência de melhoria clínica e laboratorial e a ausência de confirmação ecográfica de litíase da VBP condicionaram a opção terapêutica escolhida. Contudo, a realização precoce de CPRE no primeiro internamento talvez pudesse ter evitado a ocorrência de uma complicação grave como a pancreatite aguda. À semelhança do descrito na literatura, a CPRE terapêutica revelou-se segura neste caso, com melhoria clínica significativa após remoção dos cálculos¹³⁻¹⁵. Esta técnica tem sido aplicada de forma crescente no diagnóstico e intervenção nos doentes pediátricos com pancreatite e, embora invasiva, permite obter imagens de grande resolução, a visualização directa da ampola e a intervenção terapêutica, nomeadamente a remoção de cálculos ou a esfínterectomia^{4,5}.

Em oposição, perante uma criança ou adolescente com litíase vesicular e sem sinais clínicos, analíticos ou radiológicos de obstrução da via biliar principal, a terapêutica conservadora é a abordagem recomendada, com reavaliação ecográfica anual. Verifica-se que em alguns casos ocorre resolução espontânea, possivelmente através da migração dos cálculos pela via biliar principal^{9,12}.

A obesidade, por si só, é um factor de risco para litíase biliar⁸⁻¹¹. A instituição de medidas dietéticas e o incentivo à prática de exercício físico, com seguimento regular em consulta, foram tentados neste caso, sem grande sucesso, pela má adesão da adolescente e família.

Apesar da complicação grave resultante da patologia litíásica e da opção terapêutica inicial, a evolução clínica foi favorável. Este caso pretende assim alertar os Pediatras para uma patologia pouco usual na prática clínica diária. O seu diagnóstico precoce e um tratamento atempado são essenciais para um bom prognóstico³.

Agradecimento

Aos colegas do Serviço de Gastroenterologia do Hospital dos Capuchos que efectuaram a CPRE, pelo seu contributo decisivo no diagnóstico e terapêutica do caso descrito.

Referências

1. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr* 2002;140:622-4.
2. Werlin SL. Pancreatitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p1191-2.
3. Akel S, Khalifeh M, Akel MM. Gallstone pancreatitis in children: atypical presentation and review. *Eur J Pediatr* 2005;164:482-5.
4. Nydegger A, Couper R, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol* 2006;21:499-509.
5. Jackson W. Pancreatitis: etiology, diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:447-51.
6. De Banto J, Goday P, Pedrosa M, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1726-31.
7. Petersen C, Goetz A, Bürger D, Mildnerberger H. Surgical therapy and follow-up of pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:204-9.
8. Suchy FJ. Diseases of the Gallbladder. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p1223-4.
9. Debray D, Pariente D. Cholelithiasis in infancy: a study of 40 cases. *J Pediatr* 1993;122:385-91.
10. Sokol R, Narkewicz M. Liver & Pancreas. In: Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM, editors. *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2003. p671-5.
11. Whitcomb J. Cholelithiasis, cholecystitis, and common bile duct stones. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 276-82.
12. Miltenburg D, Schaffer R, Breslin T, Brandt M. Changing indications for pediatric cholecystectomy. *Pediatrics* 2000;105:1250-3.
13. Hsu R, Draganov P, Leung J, Tarnasky P, Yu A, Hawes R et al. Therapeutic ERCP in the management of pancreatitis in children. *Gastrointest Endosc* 2000;51:396-400.
14. Zargar S, Javid G, Khan B, Yattoo G, Shah A, Gulzar G et al. Endoscopic sphincterotomy in the management of bile duct stones in children. *Am J Gastroenterol* 2003;98:586-9.
15. Pfau P, Chelimsky G, Kinnard M, Sivak M, Wong R, Isenberg G et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:619-23.



Desenvolvimento embrionário dos membros dos vertebrados e suas malformações congénitas

Susana Pascoal, Isabel Palmeirim

Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde / Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga

Resumo

O embrião de galinha é um dos modelos de eleição para o estudo do desenvolvimento do membro dos vertebrados, devido à facilidade de acesso ao membro do embrião sem comprometer a sobrevivência do mesmo e à sua semelhança com o membro do embrião humano. O estudo do desenvolvimento do embrião de galinha tem permitido grandes avanços na determinação das *vias* de migração celulares e das interações entre células que determinam a correcta formação do membro. A analogia entre o embrião de galinha e o humano tem permitido a extrapolação entre as descobertas realizadas e a medicina, trazendo novos conhecimentos que contribuem para uma melhor compreensão das anomalias congénitas que se observam em membros humanos.

Palavras-chave: Embrião de galinha, vertebrados, desenvolvimento do membro, anomalias no desenvolvimento do membro humano

Acta Pediatr Port 2006;37(5):200-4

Vertebrate limb bud embryonic development and linked congenital malformations

Abstract

The chicken embryo is an excellent model organism for studying vertebrate limb development, due to the ease of manipulating the developing limb *in vivo* and because of the similarities between the human and chicken embryos. Classical chicken embryology has provided fate maps and has elucidated the cell-cell interactions that specify limb patterning. More recently, the role of an increasing number of genes in limb bud development has been uncovered. These genes belong to signaling pathways that work together for perfect limb bud development. The study of limb bud development in chicken is applicable to other vertebrates, as to human, and there are growing links with clinical medicine that bring new inputs in the knowledge of human limb anomalies.

Key-words: chicken embryo, vertebrate, limb bud development, human limb anomalies

Acta Pediatr Port 2006;37(5):200-4

Introdução

Há milhões de anos atrás, os vertebrados existentes na Terra foram obrigados a sair do meio aquático. Para tal, desenvolveram progressivamente membros que lhes permitiram andar, correr e voar, aumentando assim a sua capacidade de sobrevivência. Desde então, e apesar das mudanças adaptativas ocorridas ao longo dos anos subsequentes, o esqueleto dos membros dos tetrápodes tem-se mantido surpreendentemente conservado.

O embrião de galinha é um excelente modelo para estudar o desenvolvimento do membro dos vertebrados devido à sua fácil obtenção, fácil manipulação *in vivo*, e à sua extraordinária semelhança com o embrião humano. Tal como o membro humano, o membro da galinha é constituído por úmero, rádio e cúbito, metacarpos e falanges (Figura 1A). Os membros não são necessários para a sobrevivência embrionária, sendo por isso passíveis de manipulação cirúrgica experimental (remoção, adição ou transplantes de tecidos) para definir interações celulares e moleculares que controlem a sua padronização (definição dos seus eixos e segmentos) e o desenvolvimento harmonioso do seu esqueleto, músculos, tendões, vasos, etc. Para o correcto desenvolvimento dos membros é necessário que ocorra: (1) comunicação entre células de tecidos adjacentes, para que se dê a iniciação da formação do membro, (2) formação de centros sinalizadores, responsáveis pelo estabelecimento dos eixos do membro, (3) intensa proliferação celular, indispensável ao crescimento do membro e (4) morte celular programada e localizada, necessária para esculpir o membro e lhe atribuir a forma correcta.

Iniciação da formação do botão do membro e sua especificação

O desenvolvimento do membro inicia-se com a proliferação de células da mesoderme da placa lateral e migração de

Recebido: 12.09.2006

Aceite: 21.09.2006

Correspondência:

Isabel Palmeirim, MD, PhD
Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS)
Escola de Ciências da Saúde
Universidade do Minho
4710-057 Braga – Portugal
E-mail: ipalmeirim@ecsau.de.uminho.pt

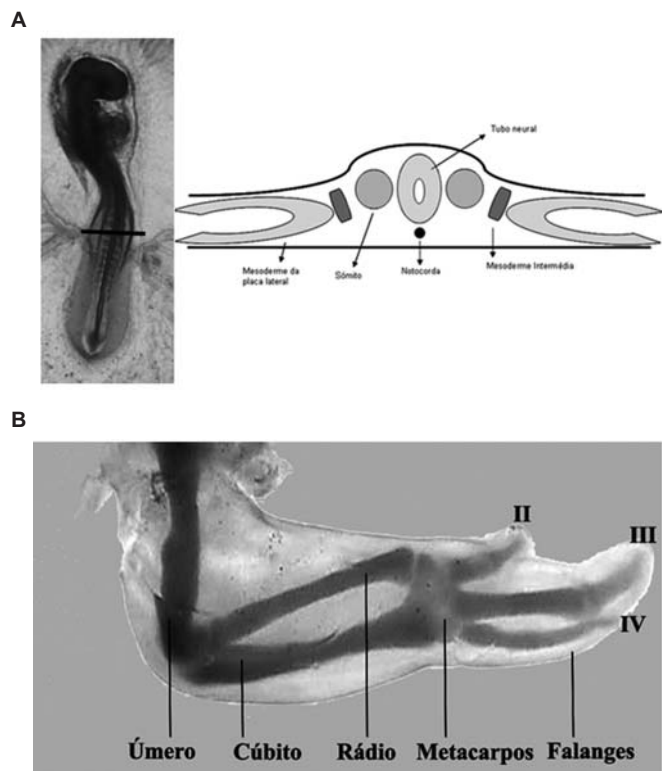


Figura 1 – Fotografia de um embrião de galinha e das estruturas que constituem o seu membro superior. (A) Estruturas esqueléticas que constituem o membro superior de galinha (úmero, cúbito, rádio, metacarpos e falanges). (B) Imagem dorsal de um embrião de galinha com dois dias de incubação e corte transversal do mesmo ao nível do local de formação do membro superior (sómito 15 a 20).

células da mesoderme somática, que se acumulam sob o tecido epidérmico (Figura 1B). Estas células multiplicam-se até criar uma protuberância (botão do membro) que vai proliferar para formar o membro ¹. Os músculos, tendões, nervos e vasos do membro derivam de células que migram dos sómitos, enquanto que outros tecidos como a cartilagem, osso e pêlos ou penas derivam da mesoderme da placa lateral.

Os estádios iniciais do botão do membro estão sob a regulação das células da mesoderme intermédia, onde é produzida a molécula *Fibroblast Growth Factor 8* (FGF8). A implantação cirúrgica *in ovo* de uma esfera embebida em FGF8 no flanco de um embrião leva à formação de um membro ectópico, o que significa que esta molécula consegue por si só induzir a formação de um membro ¹.

Na galinha, os membros superiores (asas) formam-se ao nível dos sómitos 15 a 20 do tronco do embrião, enquanto que os membros inferiores (patas) formam-se ao nível dos sómitos 25 a 30 (Figura 2). Nos estádios de iniciação do membro, FGF8 é expresso na mesoderme intermédia apenas ao nível destes sómitos, definindo desta forma o local de formação dos membros. Existem vários genes candidatos à determinação da identidade do membro (asa ou pata): o *Pitx1*, cujos transcritos só são detectados no botão da pata e não no botão da asa da galinha; e dois membros da família de genes T-box, *Tbx4* e *Tbx5*, que são especificamente expressos nos botões da pata e da asa da galinha, respectivamente (Figura 2) ². Se se induzir a formação de um membro ectópico, ao implantar uma esfera embebida em FGF no tronco do embrião, entre a asa e a pata,

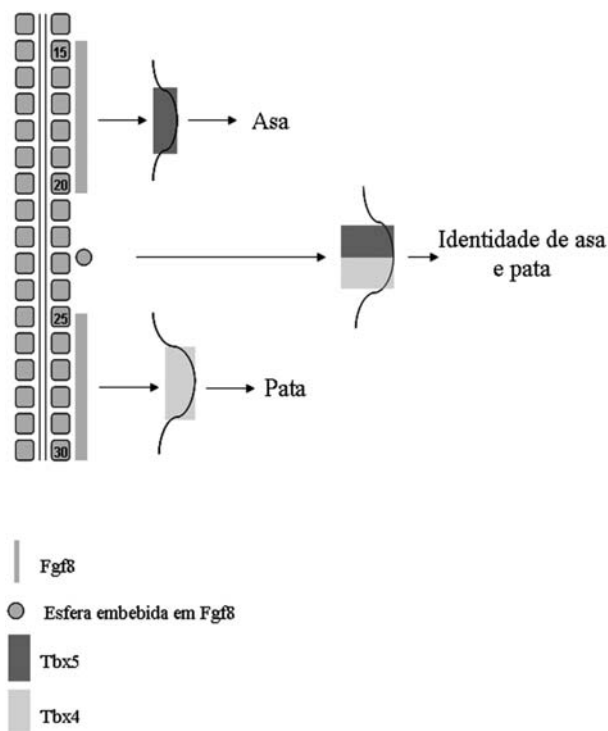


Figura 2 – Esquema ilustrativo da iniciação da formação do membro dos vertebrados. O membro superior (asa) forma-se no tronco do embrião entre o sómito 15 a 20, enquanto o membro inferior (pata) forma-se entre o sómito 25 a 30. A expressão de FGF8 encontra-se ao nível destes sómitos (barra a cinza). Os genes *Tbx5* (cinza escuro) e *Tbx4* (cinza claro) são especificamente expressos na asa e pata da galinha, respectivamente. Estes são uns dos genes candidatos à determinação da identidade do membro. Se se colocar uma esfera embebida em FGF8 (esfera) no tronco do embrião entre os sómitos 20 a 25, forma-se um membro ectópico. Se houver expressão de ambos os *Tbx* nesse membro, o esqueleto formado vai apresentar características de asa e de pata.

o tipo de membro formado vai depender da proteína *Tbx* que é expressa. Se houver expressão das duas proteínas *Tbx* no membro ectópico, obtém-se um membro que contém no seu esqueleto estruturas da asa e da pata (Figura 2).

Padronização dos membros nos vertebrados

No membro dos vertebrados podem identificar-se três eixos: (a) o eixo proximo-distal (p-d), que vai do ombro (proximal) à ponta dos dedos (distal); (b) o eixo anterior-posterior (a-p), que na mão humana corresponde à linha que vai do polegar (anterior) ao quinto dedo (posterior) e (c) o eixo dorso-ventral (d-v), sendo dorsal as costas da mão e ventral a palma (Figura 3 A). A determinação destes três eixos resulta da acção de três regiões do botão do membro que apresentam actividade organizadora: (a) a crista ectodérmica apical (AER), que controla o crescimento do membro no eixo p-d ³; (b) a zona de actividade polarizadora (ZPA), que controla a organização do eixo a-p ⁴ e (c) a ectoderme do membro, que é a responsável pela organização do eixo d-v ⁵ (Figura 3B).

- Definição do eixo p-d do membro.

À medida que o botão do membro se desenvolve, as células mesodérmicas induzem a ectoderme envolvente a formar

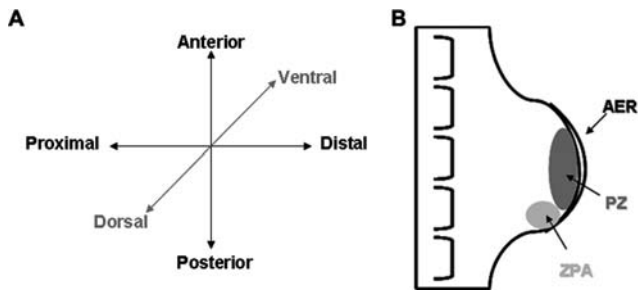


Figura 3 – Representação dos três eixos do botão do membro e das suas respectivas regiões organizadoras, (A) Esquema dos três eixos ao longo dos quais se desenvolve o membro dos vertebrados. (B) Representação das três regiões com capacidade organizadora responsáveis pelo desenvolvimento do membro dos vertebrados.

uma estrutura chamada crista ectodérmica apical (AER) ⁶. Esta crista percorre a margem distal do membro e define a fronteira entre a ectoderme dorsal e ventral (Figura 3B). Imediatamente abaixo da AER, encontra-se um conjunto de células indiferenciadas que compõem a chamada zona de progresso (PZ) ⁷ (Figura 3B). A AER é um dos centros organizadores do membro e a sua remoção cirúrgica pára o crescimento p-d do botão do membro. Quando se remove a AER e esta é substituída por uma esfera embebida em FGF8, o membro desenvolve-se normalmente. Estes resultados sugerem que é o Fgf8 produzido pelas células da AER que mantém o crescimento p-d do membro. Quando a AER é removida em estádios precoces do desenvolvimento do membro, as células da PZ deixam de proliferar e o membro fica truncado, formando-se apenas o úmero. Quando a AER é removida em estádios em que o membro se encontra mais desenvolvido, formam-se mais algumas estruturas (rádio, cúbito, metacarpo). Os resultados desta experiência são explicados pela teoria da Zona de Progresso. Esta teoria suporta a ideia de que as células vão alterando o seu destino durante o tempo que estão na PZ. Desta forma, as células que abandonam a PZ mais cedo vão formar as estruturas ósseas mais proximais (úmero), enquanto que as células que sofrem um maior número de divisões celulares e deixam a PZ em último lugar, dão origem aos elementos mais distais do membro (falanges). Segundo esta teoria, o número, tipo e posição dos ossos é determinado pelo tempo que as células passam na zona de progresso ⁷ (Figura 4).

- Definição do eixo a-p do membro.

Em 1968, observou-se que transplantar células da região mais posterior do mesênquima do membro para a região anterior de um membro hospedeiro dava origem a um membro cujos dígitos se encontravam duplicados em imagem espelho. Tendo em conta que o padrão normal dos dígitos da galinha é dígito2- dígito3- dígito4 (2-3-4), este padrão alterava-se para (4-3-2-2-3-4) (Figura 5). Estes dígitos adicionais não derivam das células transplantadas mas do embrião hospedeiro e este efeito é tanto mais marcado quanto maior o número de células transplantadas. Estes resultados sugerem que as células desta região posterior do mesênquima, agora denominada “zona de actividade polarizadora” (ZPA), produzem uma substância que difunde em gradiente e que é responsável pela organização do eixo a-p do botão do membro ⁴.

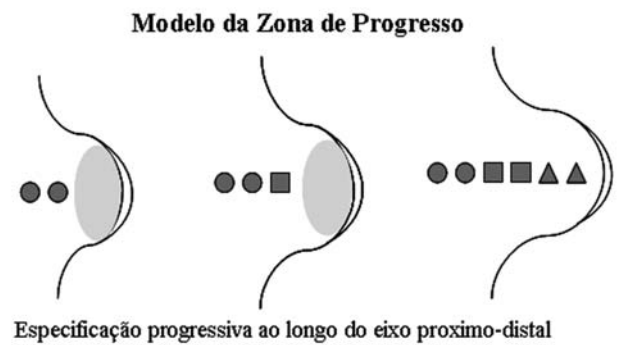


Figura 4 – Esquema do modelo da zona de progresso, onde a especificação das estruturas que formam o membro é progressiva ao longo do eixo p-d.

- Precusores dos elementos proximais
- Precusores dos elementos intermédios
- ▲ Precusores dos elementos distais
- Zona de Progresso

Figura 4 – Esquema do modelo da zona de progresso, onde a especificação das estruturas que formam o membro é progressiva ao longo do eixo p-d.

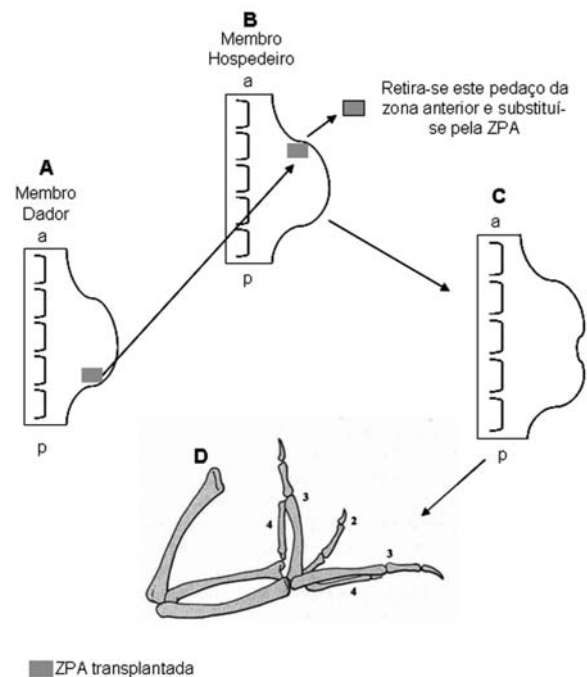


Figura 5 – Reorganização do membro dos vertebrados após transplante da ZPA para a parte anterior do membro. Remoção da ZPA de um membro dador (A) e sua respectiva colocação na parte anterior de um membro hospedeiro (B). Após alguns dias de incubação pode-se observar a reorganização do membro (C) que após o seu desenvolvimento apresenta estruturas ósseas duplicadas em imagem em espelho (D).

A natureza molecular do sinal produzido pela ZPA foi estabelecida em 1990 através da identificação de um gene denominado *Sonic Hedgehog (shh)* ⁸. Shh é uma molécula produzida apenas na ZPA, que difunde e actua como um morfogénio: as

células que recebem uma concentração elevada de Shh formam o dígito mais posterior (dígito 4), enquanto que as células mais afastadas desta região recebem uma concentração menor de Shh e formam o dígito mais anterior (dígito 2) ⁸.

- Definição do eixo d-v do membro.

O mesênquima contém toda a informação necessária para a padronização d-v do membro transferindo-a posteriormente para a ectoderme envolvente ⁹. Quando se roda a ectoderme 180° relativamente ao mesênquima, as estruturas mesênquimatosas (esqueleto e músculo) tornam-se invertidas, de acordo com a nova polaridade da ectoderme ¹⁰.

O factor de transcrição *Lmx1b* é expresso no mesênquima dorsal do membro atribuindo a essas células um carácter dorsal. À medida que o membro se vai desenvolvendo, *Wnt7a*, que é expresso na ectoderme dorsal do botão do membro, induz a expressão de *Lmx1b* no mesênquima subjacente, atribuindo a essas células um carácter dorsal. Na ausência de *Wnt7a*, o padrão dorsal das estruturas distais não se estabelece e os membros que se formam são bi-ventrais. A expressão de *Wnt7a* é restrita à ectoderme dorsal porque o factor de transcrição *Engrailed1* (*En1*) reprime-a na ectoderme ventral, local onde é expresso. Em membros onde a função de *En1* foi anulada, o *Wnt7a* passa a estar expresso por toda a ectoderme, formando-se estruturas distais com um carácter bi-dorsal ¹¹.

Morte celular programada na formação do membro

A morte celular apresenta um papel importante na modelação do membro, ocorrendo em quatro regiões específicas, a zona necrótica interior, anterior, posterior e interdigital. O rádio e o cúbito são separados entre si pela zona necrótica interior, enquanto que a zona necrótica anterior e posterior conferem a forma ao membro. Estudos sobre a zona necrótica interdigital são realizados nos membros inferiores do pato e da galinha que diferem na ocorrência de morte celular entre os dígitos, envolvendo a formação ou não, de membranas interdigitais. Saunders e colegas ¹² demonstraram que na galinha, as células situadas entre a cartilagem dos dígitos estão destinadas a morrer, mesmo quando transplantadas para outra região do embrião ou colocadas em cultura. Este comportamento só é alterado quando estas células são transplantadas para o membro de um pato. O gene BMP4 é expresso nos espaços interdigitais do membro da galinha e é o responsável pela indução de morte celular na zona interdital. Este gene não se expressa no membro inferior do pato, explicando a presença de membranas interdigitais ¹³.

Conexões com o membro humano

Nos últimos anos têm vindo a aumentar as descobertas no campo da biologia do desenvolvimento com aplicação em medicina. Descobriu-se que mutações nos receptores dos FGFs são responsáveis pela acondroplasia e outras anomalias dos dígitos como a síndrome de Apert que é caracterizada por sindactilia nos membros superiores e inferiores ¹⁴. A activação do receptor FGFR3 é a principal causa de vários graus de nanismo ¹⁵. Mutações no FGFR2 são responsáveis por várias sín-

dromes em humanos, como é o caso da síndrome de Pfeiffer e de Jackson-Weiss, que apresentam anomalias severas ao nível dos membros inferiores ^{16,17}. Mutações no gene *Hoxd13* e no gene *Gli* estão associadas à polisindactilia humana e à cefalopolisindactilia de Greg ^{18,19}. Estes genes são também cruciais no desenvolvimento do membro da galinha. Os genes *Tbx* estão implicados na síndrome Holt-Oram (*Tbx5*) caracterizada por malformações nos membros superiores, como fusões nos ossos do carpo, e na síndrome cúbito-mamário (*Tbx3*), associada à haploinsuficiência de *Tbx3* onde as estruturas posteriores, incluindo os dígitos, não se formam. O mesmo se observa nas experiências de sobre-expressão para estes genes realizadas em galinha ²⁰. A lista de genes responsáveis pelos defeitos dos membros em pacientes humanos é cada vez maior, o que dá origem a uma necessidade crescente em compreender como é que mutações específicas de um gene levam a fenótipos tão precisos.

Conclusão

O trabalho experimental em embriões de galinha tem contribuído para o conhecimento do desenvolvimento do membro dos vertebrados. Devido à sua semelhança com o embrião humano, o embrião de galinha tem sido cada vez mais usado no estudo das interacções celulares e moleculares que regulam o seu desenvolvimento, sendo possível extrapolar as descobertas realizadas nesta área para os humanos. Experiências realizadas no membro de embrião de galinha têm permitido descobrir quais os genes essenciais à sua formação, à padronização do seu esqueleto, e à modelação da sua forma. Desta forma, podemos actualmente compreender fenótipos como a sindactilia, a polidactilia e outros observados em inúmeras síndromes genéticas humanas.

Agradecimentos

Agradecemos a Rute Moura, Raquel Andrade e a Lucília Goreti Pinto pelos comentários produtivos feitos após a leitura do artigo. Susana Pascoal (SFRH/BD/8657/2002) foi financiada pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT).

Referências

1. Crossley PH, Minowada G, MacArthur CA, Martin GR. Roles for FGF8 in the induction, initiation, and maintenance of chick limb development. *Cell* 1996;84:27-36.
2. Rodriguez-Esteban C, Tsukui T, Yonei S, Magallon J, Tamura K, Izpisua Belmonte JC. The T-box genes *Tbx4* and *Tbx5* regulate limb outgrowth and identity. *Nature* 1999;398:814-8.
3. Saunders JW Jr. The proximo-distal sequence of origin of the parts of the chick wing and the role of the ectoderm. *J Exp Zool* 1948; 108: 363-404.
4. Saunders JW Jr, Gasseling MT. Ectodermal-mesodermal interactions in the origin of limb symmetry. In: R. Fleischmajer e R. E. Billingham (eds.), *Epithelial-Mesenchymal Interactions*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1968; pp.78-97.
5. MacCabe JA, Errick J, Saunders JW Jr. Ectodermal control of the dorsoventral axis in the leg bud of the chick embryo. *Dev Biol* 1974; 39:69-82.

6. Saunders JW Jr, Reuss C. Inductive and axial properties of prospective wing-bud mesoderm in the chick embryo. *Dev Biol* 1974;38:41-50.
7. Summerbell D, Lewis JH, Wolpert L. Positional information in chick limb morphogenesis. *Nature* 1973;244:492-6.
8. Riddle RD, Johnson RL, Laufer E, Tabin C. Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell* 1993;75:1401-16.
9. Geduspan JS, MacCabe JA. Transfer of dorsoventral information from mesoderm to ectoderm at the onset of limb development. *Anat Rec* 1989;224:79-87.
10. MacCabe JA, Errick J, Saunders JW Jr. Ectodermal control of the dorsoventral axis in the leg bud of the chick embryo. *Dev Biol* 1974;39:69-82.
11. Chen H, Johnson RL. Interactions between dorsal-ventral patterning genes *lmx1b*, *engrailed-1* and *wnt-7a* in the vertebrate limb. *Int J Dev Biol* 2002;46:937-41.
12. Saunders JW Jr, Gasseling MT. Cellular death in morphogenesis of the avian wing. *Dev Biol* 1962;5:147-78.
13. Zou H, Niswander L. Requirement for BMP signaling in interdigital apoptosis and scale formation. *Science* 1996;272:738-41.
14. Wilkie AO. Why study human limb malformations? *J Anat* 2003; 202:27-35.
15. Naski MC, Wang Q, Xu J, Ornitz DM. Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia. *Nat Genet* 1996;13:233-7.
16. Jabs EW, Li X, Scott AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, et al. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat Genet* 1994;8:275-9.
17. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward R, Jones B, et al. Identical mutations in the *FGFR2* gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 1995;9:173-6.
18. Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13*. *Science* 1996;272:548-51.
19. Hui CC, Joyner AL. A mouse model of greig cephalopolysyndactyly syndrome: the extra-toes1 mutation contains an intragenic deletion of the *Gli3* gene. *Nat Genet* 1993;3:241-6.
20. Suzuki T, Takeuchi J, Koshiba-Takeuchi K, Ogura T. *Tbx* Genes Specify Posterior Digit Identity through *Shh* and BMP Signaling. *Dev Cell* 2004;6:43-53.



Malária – Protocolo Diagnóstico e Terapêutico

Secção de Infeciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Resumo

Cerca de 40% da população mundial vive em áreas de risco de malária. Endémica em mais de 100 países, onde continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade, atinge sobretudo crianças até aos cinco anos de idade. Nos países não endémicos, a população de risco é a dos viajantes, em especial, os que se deslocam para a África ao sul do Sara. A terapêutica específica e a quimioprofilaxia baseiam-se no padrão das resistências do *Plasmodium* aos antimaláricos, pelo que deve ser orientada de acordo com um conhecimento epidemiológico actualizado. Apresentam-se as recomendações actuais para o diagnóstico, tratamento e prevenção da malária em idade pediátrica, propondo um protocolo de actuação em Pediatria.

Palavras-chave: *Plasmodium*, malária, antimaláricos, quimioprofilaxia, crianças.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):205-9

Malaria – Diagnostic and Therapeutic Protocol

Abstract

Malaria is endemic throughout more than 100 countries. Nearly 40% of the world's population is at risk. It remains a major cause of death in much of the world, especially in children. The treatment of malaria has to keep pace with the evolution of resistance acquired by *Plasmodium*. A review of the most recent guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of malaria is presented, suggesting a protocol for children.

Key-words: *Plasmodium*, malaria, antimalarial drugs, prevention, children.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):205-9

Introdução

A malária ou paludismo é uma parasitose provocada pelo protozoário intracelular *Plasmodium* (*P.*), e é transmitida ao homem pela picada do mosquito *Anopheles*. Existem quatro

espécies de *Plasmodium* que infectam o homem: *P. vivax* (o mais frequente), *P. falciparum* (o mais virulento), *P. ovale* e *P. malariae*. *P. falciparum* predomina em África, Haiti e Nova Guiné. *P. vivax* é mais frequente no Bangladesh, América Central, Índia, Paquistão e Sri Lanka. No Sudeste Asiático, América do Sul e Oceânia são comuns as espécies *P. vivax* e *P. falciparum*. *P. ovale* encontra-se sobretudo em África¹⁻⁷.

A malária é endémica em mais de 100 países e atinge cerca de 40% da população mundial. Estima-se que, anualmente, ocorram 300 a 500 milhões de casos de malária e 1,5 a 2,7 milhões de mortes em crianças com idade inferior a cinco anos⁸.

Nas últimas décadas, a resistência do parasita aos antimaláricos tem aumentado de forma significativa^{1,9}, o que torna difícil a prevenção e tratamento, em especial, no caso da malária por *P. falciparum*.

Nos países ocidentais, incluindo Portugal, os casos de malária, maioritariamente por *P. falciparum*¹⁰⁻¹², são observados em imigrantes ou em viajantes provenientes de áreas endémicas. De facto, anualmente, cerca de 125 milhões de pessoas viajam de áreas não endémicas para áreas endémicas de malária. A migração de pessoas no sentido inverso, sobretudo para a Europa, também não pára de aumentar².

Apresentam-se as recomendações actuais para o diagnóstico, tratamento e prevenção da malária em idade pediátrica e propõem-se um protocolo de actuação.

Diagnóstico

O diagnóstico de malária baseia-se em três pontos fulcrais: história epidemiológica, quadro clínico e diagnóstico laboratorial (Quadro I).

1 - História epidemiológica: área de proveniência, história de viagens recentes a zonas endémicas, tratamento ou profilaxia efectuados e antecedentes de episódios anteriores devem ser investigados na anamnese. Mesmo a permanência durante apenas algumas horas num aeroporto de uma área endémica pode ser significativa. É importante relembrar todas as formas de contágio

Recebido: 2.10.2006

Correspondência:

Secção de Infeciologia Pediátrica
da Sociedade Portuguesa de Pediatria
E-mail: grocha@hpc.chc.min-saude.pt

Quadro I – Diagnóstico de malária.

<p>1. História epidemiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Área de proveniência - Episódios anteriores - Tratamento ou profilaxia <p>2. Quadro clínico (na criança pode ser atípico): Se está doente e vem de zona endémica deve efectuar a pesquisa de Plasmódio*</p> <p>3. Laboratório**:</p> <p>3.1. Teste rápido (Optimal®, Parasight®)</p> <p>3.2. Gota espessa</p> <p>3.3. Esfregaço de sangue periférico</p> <p>Legenda: * Considerar até um ano após o regresso; ** Se negativo, realizar no mínimo três pesquisas, com intervalo de 12 horas, para se poder excluir o diagnóstico.</p>
--

(ex. antecedentes de transfusão sanguínea); no caso do recém-nascido, ter em conta a possibilidade de transmissão vertical.

2 - Quadro clínico: a clássica febre periódica, com calafrio e sudorese profusa não é frequente na criança pequena. Assim, o índice de suspeita tem de ser elevado e deve considerar-se o diagnóstico de malária em qualquer criança com febre que surja até um ano após o regresso de uma zona endémica. Em crianças mais velhas, o quadro clínico pode ser mais típico³.

3 – Diagnóstico: o diagnóstico definitivo é estabelecido pela demonstração do parasita no sangue periférico. Devem ser examinados esfregaços em gota fina e em gota espessa. A **gota espessa** permite um diagnóstico rápido. A **gota fina** permite a identificação do parasita, a contagem de eritrócitos infectados e é útil no seguimento da resposta ao tratamento. O diagnóstico só deve ser excluído após um mínimo de três pesquisas negativas, com intervalo de 12 horas. Actualmente, na maioria dos laboratórios estão disponíveis **testes rápidos** tipo *dipstick* para identificação de *P. falciparum* no sangue (ex.: *OptiMal*®, *ParaSight F*®). Possibilitam um diagnóstico rápido, fácil de executar e com elevada sensibilidade e especificidade. Não são úteis, no entanto, para o seguimento da resposta terapêutica, pelo que **nunca se pode dispensar o esfregaço de sangue periférico**⁴⁻⁶.

Terapêutica⁷⁻²⁹**Regras Gerais:**

A escolha do antimalárico depende da **espécie** de plasmódio suspeito ou confirmado, da **gravidade** do quadro clínico, do **padrão de resistência** da área onde a infecção foi adquirida e da realização de **quimioprofilaxia** ou **tratamentos anteriores**.

A incidência e o padrão de resistência em cada área podem ser actualizados consultando os sítios da Organização Mundial da Saúde (www.wpro.who.int/health_topics/malaria/) e *Centers for Diseases Control and Prevention* dos Estados Unidos da América (<http://www.cdc.gov/malaria/>) (Quadro II).

Para a avaliação da gravidade clínica, considera-se malária grave a presença de uma das alterações listadas no Quadro III⁷. Sempre que possível, e se não existirem manifestações de doença grave, a terapêutica deve ser administrada por via oral.

Quadro II – Distribuição da resistência por *P. falciparum*.

<p>Áreas sem resistência: América Central a Oeste do Canal do Panamá, Haiti, República Dominicana, México e a maior parte do Médio Oriente</p> <p>Áreas com resistência (endémicas): Todas as outras.</p>

Quadro III – Manifestações clínicas de malária grave.

<ul style="list-style-type: none"> - Alteração do estado de consciência - Malária cerebral (sem reacção à dor) - Convulsões - Dificuldade respiratória - Edema pulmonar - Choque - Hemorragia/ CID - Icterícia - Hiperpirexia (>40° C) - Acidose metabólica - Hipoglicémia - Anemia normocítica grave (<5g/dl) - Hematúria macroscópica - Insuficiência renal - Hiperparasitemia (> 5% ou > 250 000 parasitas/ul)

Os efeitos secundários dos antimaláricos e eventuais contra-indicações devem ser tidos em atenção. Uma revisão acerca da toxicidade dos antimaláricos foi recentemente publicada²¹.

I. Malária grave por *Plasmodium falciparum*²²⁻²⁷

Na malária grave não se deve realizar monoterapia (Quadro IV). O quinino é o antimalárico de eleição, associado a clindamicina ou doxiciclina. A potencial cardiotoxicidade do quinino requer administração por infusão endovenosa, com monitorização electrocardiográfica contínua. As taxas de infusão devem ser reduzidas se o intervalo QT estiver prolongado > 25% acima do valor de base¹³.

A monitorização clínica e laboratorial inclui a monitorização dos parâmetros vitais, o registo de diurese e avaliação de eventuais complicações como hipoglicémia, desidratação, edema agudo do pulmão e convulsões. A resposta parasitológica ao tratamento é avaliada pela pesquisa diária da parasitemia (Quadro V). Recentemente, em áreas de resistência ao quinino como o Sudeste Asiático os derivados da artemisinina (ex. artesunato) têm-se revelado superiores²⁸, no entanto estes fármacos não estão disponíveis na Europa.

Nos casos muito graves com hiperparasitemia é lícito considerar a possibilidade de realização de exsanguíneo-transfusão de acordo com alguns critérios (Quadro VI). No entanto, uma metanálise realizada recentemente refere que a exsanguíneo-transfusão não parece aumentar a sobrevida na malária grave, mas a experiência ainda é limitada e são necessários mais estudos para se concluir de forma definitiva acerca dos eventuais benefícios desta técnica¹⁶.

II. Acesso simples por *P. falciparum* resistente à cloroquina

Nas áreas endémicas (Quadro II), que se caracterizam por resistência do *P. falciparum* à cloroquina, o quinino é o fármaco de primeira linha (Quadro VII). A mefloquina não deve ser utilizada após quimioprofilaxia com mefloquina nem

Quadro IV – Terapêutica da malária grave por *P. falciparum*.

<p>1. Tratamento de base:</p> <p style="text-align: center;">Nunca monoterapia na malária grave!</p> <p>Duração total do tratamento: 7 dias</p> <p>quinino-cloridrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via endovenosa. 1ª Dose: 20 mg/kg/dose diluído em SG 5% para 2mg/ml (perfusão de 4 h) - Dose de manutenção (8 a 12 h após o início terapêutico): 10 mg/kg/dose de 8/8h (perfusão de 4 h) - obrigatória monitorização cardio-respiratória durante a perfusão; - Não dar dose de impregnação se 24h antes, o doente tomou quinino, quinidina ou mefloquina; - Passar a 5-7 mg/kg/dose se via ev mais de 48 h; - Passar a via oral 10 mg/kg/dose de 8/8 h, assim que houver tolerância oral. <p>+</p> <p>clindamicina</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 a 40 mg/kg/dia (até 2700 mg/dia), ev, de 8/8h, durante 7 dias. <p>ou</p> <p>+</p> <p>doxiciclina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos dispersíveis pela SNG - 3 mg/kg/dia (até 100 mg) como dose única diária, durante 7 dias (>8 anos de idade).
<p>2. Terapêutica de suporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hidratação (Atenção! Risco de edema agudo do pulmão). - Aporte adequado de glicose (Atenção! Risco de hipoglicémia). <p>b - Se convulsões: fenobarbital.</p>

Quadro V – Monitorização clínica e laboratorial.

<ul style="list-style-type: none"> - Monitorização cardio-respiratória - Tensão arterial - Diurese - Exames complementares de diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa de Plasmódio (1x/dia) Hemograma, Coagulação CPK, glicémia, ionograma, calcémia Gasimetria Função renal, função hepática ECG (se alterações no monitor CR) Radiografia de tórax Exame sumário de urina Ponderar punção lombar

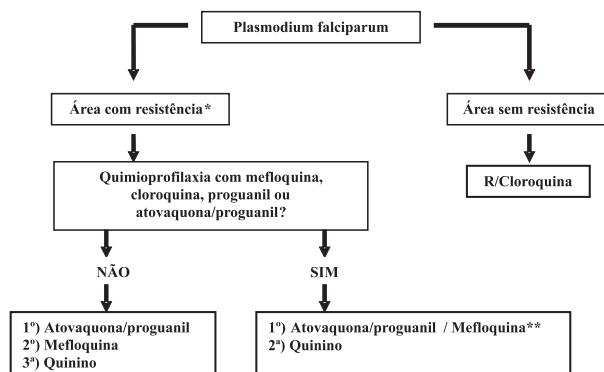
Quadro VI – Critérios para exsanguíneo-transusão⁶.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Parasitémia > 30% independentemente da clínica 2. Parasitémia > 10 % e doença grave 3. Parasitémia > 10 % e falha na resposta ao tratamento após 12-24h

associada ao quinino, por aumentar o seu potencial cardiotoxico (Figura 1). Recentemente, uma metanálise sugere que a atovaquona-proguanil é mais efectiva que a mefloquina no tratamento da malária não complicada²⁹. Também, nos acessos simples por *P. falciparum* resistente os derivados da artemisinina, se disponíveis, são efectivos³⁰.

Quadro VII – Antimaláricos no tratamento dos acessos simples.

<p>quinino - sulfato</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral (via endovenosa, só se a via oral não estiver disponível): - Dose de impregnação 15-20 mg/kg e depois 10 mg/kg/dose de 8/8 horas, durante 7 dias - Dose máxima diária = 1800 mg - Não dar dose de impregnação ev se 24h antes, o doente tomou quinino, quinidina ou mefloquina <p>atovaquona/proguanil (Malarone®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral, em uma dose diária, <ul style="list-style-type: none"> - 21-30 kg 2 cp adulto (200 mg) três dias - 5-8 kg 1/2 cp adulto (50 mg) - 31-40 3 cp adulto (300 mg) - 9-10 kg 3/4 cp adulto (75 mg) - 41 kg 4 cp adulto (400 mg) - 11-20 kg 1 cp adulto (100 mg) <p>mefloquina (Mephaquin®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral: 15 mg/kg/dia em dose única ou 15 mg/kg/dia + 10 mg/kg no dia seguinte - Dose máxima total = 1500 mg <p>cloroquina (Resoquina®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral: 1ª dose de 10 mg/kg e seguintes de 5 mg/kg (4 doses: 0, 6, 24 e 48 h) - Via endovenosa (se não for possível via oral) de 10 mg/kg de 8/8 h (diluída 1mg/1ml).
--



* Sudeste Asiático, África Oriental e Baía do Amazonas: Associar ao quinino a clindamicina ou a doxiciclina (esquema equivalente ao da malária grave)

** Em função da profilaxia

Figura 1 – Algoritmo terapêutico dos acessos simples por *Plasmodium falciparum*.

III. Acesso simples por *Plasmodium falciparum* sensível à cloroquina

A cloroquina é barata, bem tolerada, fácil de administrar e continua a ser o antimalárico indicado no tratamento de *P. falciparum* sensível à cloroquina. Caso não seja possível a via oral, o quinino é o fármaco parentérico de escolha a utilizar.

IV. Malária por *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*

Estas espécies raramente causam doença grave e sempre que for necessária a hospitalização, o tratamento deve ser semelhante àquele utilizado para *P. falciparum* (Quadro IV). A maior parte dos protocolos ainda recomenda o tratamento dos episódios simples com um curso de três dias de cloroquina¹³.

Os doentes com malária por *P. vivax* ou *P. ovale* devem efectuar duas semanas de tratamento com primaquina para erradicar os hipnozoítos hepáticos. Este deve ser iniciado o mais breve possível, de preferência, em simultâneo. Previamente é necessário excluir a existência de défice grave de glicose-6-fosfato-desidrogenase, na presença do qual a primaquina está contraindicada (quadro VIII).

Quadro VIII – Terapêutica dos acessos simples por *P. vivax* e *P. ovale*.

Terapêutica igual ao acesso simples de <i>P. falciparum</i> sensível, seguido de:
+
primaquina
– Via oral, 0,3 mg/kg/24h, durante 14 dias.

V. Terapêutica combinada antimalárica¹⁴

O conceito de terapêutica combinada refere-se à utilização sinérgica de dois fármacos antimaláricos com dois modos de acção independentes e dois alvos diferentes no parasita, com o objectivo de aumentar a eficácia do tratamento, evitar recidivas e o aparecimento de resistências. Em áreas com elevado índice de resistência do plasmódio à cloroquina, nomeadamente Sudeste asiático e África Sub-Sahariana, este tipo de terapêutica tem vindo a suscitar particular interesse. As associações que incluem derivados da artemisinina têm demonstrado uma maior eficácia embora, actualmente, não estejam disponíveis em Portugal.

Seguimento

Após o tratamento, as crianças devem ser referenciadas a uma Consulta de Infecçologia Pediátrica, sendo necessário **repetir a pesquisa de *Plasmodium* ao 14º e 28º dia.**

Prevenção

A forma mais eficaz de prevenção da malária quando se viaja para uma área endémica é a prevenção da picada de insecto (Quadro IX). Para quimioprofilaxia podem ser usados vários fármacos em função do local de destino, da duração e das características individuais do viajante (Quadro X). Os esquemas profiláticos que incluem a cloroquina e a mefloquina devem ser iniciados uma a três semanas antes e mantidos até quatro semanas após estadia em zona endémica. No caso da

Quadro IX – Prevenção da picada de insecto.

1. Aplicar repelente de insectos nas áreas de pele exposta (DEET)*
2. Usar camisola de manga comprida e calças, de preferência tratadas com insecticida
3. Aumentar a precaução durante o período nocturno
4. Dormir sob redes antimosquiteiras, de preferência tratadas com insecticida
5. Pulverizar regularmente o quarto com insecticida
Legenda: *concentrações até 10% dos 6 aos 12 meses de vida

Quadro X – Quimioprofilaxia da malária por *P. falciparum*.

1. <i>P. falciparum</i> resistente à cloroquina.	
atovaquona/proguanil (Malarone®)	
11-20 kg	1/4 cp adulto (25 mg)/dia
21-30 kg	1/2 cp adulto (50 mg)/dia
31-40 kg	3/4 cp adulto (75 mg)/dia
> 41 kg	1 cp adulto (100 mg)/dia
mefloquina (Mephaquin®): 5 mg/kg/semana ou	
5-9 kg	1/6 comp/sem
10-19 kg	1/4 comp/sem
20-30 kg	1/2 comp/sem
31-45 kg	3/4 comp/sem
>45 kg	1 comp/sem
Contraindicações: epilepsia, convulsões, doença psiquiátrica e patologia cardíaca.	
doxiciclina	
1,5 mg/ kg/ dia	
Contraindicações: crianças com idade < 8 anos	
cloroquina + proguanil	
5 mg/kg/semana	
+	
< 2 anos	50 mg/dia
2-6 anos	100 mg/dia
7-10 anos	150 mg/dia
> 10 anos	200 mg/dia
2. <i>P. falciparum</i> sensível à cloroquina.	
cloroquina	
5 mg/kg/semana	

atovaquona/proguanil recomenda-se o seu início um dia antes da viagem para zona endémica até sete dias após o regresso.

A duração exacta da quimioprofilaxia em viajantes de longa duração não está estabelecida^{31,32}. Nos Estados Unidos, em adultos, a mefloquina e a combinação atovaquona/proguanil não têm limite de tempo pré-determinado para o seu uso como profilático. Na ausência de efeitos secundários importantes, os dados disponíveis sugerem que, em adultos, a mefloquina poderá ser usada até três anos e a combinação atovaquona/proguanil até seis meses. No entanto, em crianças a experiência é menor e a duração não está bem estabelecida.

Consenso aprovado em Setembro de 2006, pela Direcção da Secção de Infecçologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria.

Protocolo elaborado por:

Cláudia Sales dos Santos - Departamento de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca, Amadora.

Maria João Brito - Departamento de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca, Amadora.

Luís Varandas - Instituto de Higiene e Medicina Tropical e Unidade de Infecçologia do Hospital de D. Estefânia, Lisboa.

Agradecimentos

Ao Dr. Kamal Mansinho e Professor Saraiva da Cunha, pelas sugestões pertinentes.

Nota da Direcção da Secção de Infecçologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria:

Embora se reconheça que os derivados da artemisinina não estão disponíveis em Portugal, a Secção de Infecçologia Pediátrica (SIP) considera que estes fármacos não podem ficar ausentes numa proposta de tratamento para a malária. A importância destes medicamentos, leva a SIP a reforçar a necessidade da sua comercialização a breve prazo.

Referências

- Williams HA, Roberts J, Kachur SP, Barber AM, Barat LM, Bloland PB *et al.* Malaria surveillance: US, 1995. *MMWR CDC Surveill Summ* 1999;48:1-23.
- World Tourism Organization: [http://www.world-tourism.org]
- Krause PJ. Malaria (Plasmodium). In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:1140-3.
- Mehta NP. Malaria. [http://www.emedicine.com]. Last updated June 23, 2004.
- Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F, Druilhe P, Laxminarayan R, Binka F *et al.* Malaria: current status of control, diagnosis, treatment and a proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis* 2002;2:567-73.
- Palmer CJ, Bonilla JA, Bruckner DA, Barnett ED, Miller NS, Haseeb MA *et al.* Multicenter study to evaluate the OptiMal[®] test for rapid diagnosis of malaria in U.S. hospitals. *J Clin Microbiol* 2003;41:5178-82.
- WHO. Guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization. Geneva, 2006.
- WHO 2000. WHO expert committee on malaria. Technical Report Series 892. World Health Organization. Geneva, Switzerland.
- Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002;2:209-18.
- Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985–95): trends and perspectives. *Bull WHO* 1999;77:560-6.
- Jelinek T, Schulte C, Behrens R, Grobusch MP, Coulaud JP, Bisoffi Z *et al.* Imported falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2002, 34:572-6.
- Leder K, Black J, O’Brin D, *et al.* Malaria in travelers: a review of the Geosentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2004;39:1104-12.
- John CC. Drug treatment of malaria in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:649-52.
- World Health Organization. Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a WHO Technical Consultation. Geneva, 4-5 April 2001.
- Singhal T. Management of severe malaria. *Indian J Pediatr* 2004;71:81-8.
- Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;34:1192-8.
- Bavdekar SB, Nadkarni UB, Desmukh CT. Treatment of malaria in children. *J Postgrad Med* 1996;42(4):115-20.
- Maitland K, Makanga M, Williams TN. Falciparum malaria: current therapeutic challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:405-12.
- White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996;335:800-6.
- American Academy of Pediatrics. Malaria. Red Book 26th edition. 2003.
- Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf* 2004;27:25-61.
- Maitland K, Nadel S, Pollard AJ, Williams TN, Newton CR, Levin M. Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom. *BMJ* 2005;331:337-43.
- Maitland K, Pamba A, Newton CR, Levin M. Response to volume resuscitation in children with severe malaria. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:426-31.
- Maitland K. How Do We Treat Children With Severe Malaria? in Pollard AS, Finn A. Hot Topics in Infection and Immunity in Children III. 2006 Springer, USA. 9-22.
- Imbert P, Gendrel D. Traitement du paludisme chez l’enfant: 2. Paludisme grave. *Med Trop (Mars)* 2002;62:657-64.
- Imbert P, Gendrel D. Traitement du paludisme chez l’enfant: 1. Paludisme non compliqué. *Med Trop (Mars)* 2002;62:554-60.
- Saissy JM, Rouvin B, Koulmann P. Le paludisme grave en réanimation. *Med Trop (Mars)* 2003;63:258-66.
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:717-25.
- Osei-Akoto A, Orton L, Owusu-Ofori SP. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4):CD004529.
- Ashley EA, White NJ. Artemisinin-based combinations. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:531-6.
- Knobloch J. Long-Term Malaria Prophylaxis for Travelers. *J Travel Med* 2004;11:374-8.
- Hughes C, Tucker R, Bannister B, Bradley DJ, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention for UK Travelers. Malaria prophylaxis for long-term travellers. *Commun Dis Public Health* 2003;6:200-8.



Aleitamento materno e ética

Maria do Carmo Vale

Consulta de Desenvolvimento, Hospital de Dona Estefânia

Resumo

A autora aborda o tema do aleitamento materno numa perspectiva diferente da habitual e discute as vantagens da sua prática na perspectiva filosófica, ética e epistemológica. Nesse enquadramento, descreve a evolução histórica no contexto do exercício da medicina e pediatria e as várias vertentes da sua implementação na perspectiva médica, assistencial, social e de coesão psico-afectiva na família.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):210-3

Breastfeeding an ethics

Abstract

The author speaks about breast feeding in a different perspective and discusses its advantages in the philosophical, ethical and epistemological perspective. In this framework it describes the historical evolution in the medical and paediatric practice, and the different implementation in the medical, social and growing affection in the nuclear family.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):210-3

As vantagens e eficácia cientificamente demonstradas do aleitamento materno são por demais conhecidas por todos os profissionais de saúde^{1,2}. Contudo, a fundamentação ética que preside à sua implementação é mais raramente conhecida e pouco usual no discurso dos mesmos profissionais.

O significado da palavra “ética” decorre da análise etimológica das duas palavras homónimas gregas que lhe deram origem: *êthos*, que significa disposição moral/valor, e *éthos*, que significa costume, surgindo assim associados a ideia de moral e costume à palavra ética; por sua vez a palavra “moral” tem a sua origem etimológica na palavra latina *mores*, que significa costume, concluindo-se que as palavras “ética” e “moral”, com diferentes origens etimológicas, assentam em semânticas sobreponíveis.

A ética sublinha o desejável, escrutina os valores e investiga os fundamentos do agir.

A pregnância do conceito de ética aponta para o conjunto de princípios de ordenamento da acção, ou seja, para uma moral de situação ou para a concertação moral perante uma situação dilemática³.

Por outro lado, a moral enuncia leis e conselhos, normas e interdições, é impositiva, obriga à prática do bem, e tem uma exigência de universalidade.

Paul Ricoeur, numa das suas obras, afirma que reserva a palavra “ética” para a visão de uma vida cumprida sob a égide das acções consideradas boas e a de “moral” para a vertente obrigatória marcada pelas normas, obrigações, interdições, caracterizada, por um lado, pela exigência de universalidade e por outro, pelo efeito de coacção⁴.

Nas últimas três décadas, os factores que condicionaram um progressivo interesse pela ética, têm a ver com o período de grande turbulência e transformação de valores, conceitos, organização familiar, social e política que levaram o homem a convocar as suas mais fortes convicções morais.

A Medicina é paradigma desse facto, dado que nos últimos 50 a 70 anos, no período após a II Guerra Mundial, conheceu um acelerado desenvolvimento científico e tecnológico⁵.

A queda da mortalidade e da morbidade ficou a dever-se fundamentalmente a vários acontecimentos, dos quais salientamos os seguintes:

- A descoberta da penicilina por Flemming, em 1940⁶;
- O domínio das técnicas de reanimação, que condicionou:
 - a reversibilidade de alguns estados que precediam a morte e de que são exemplo a paragem cardio-respiratória e o choque,
 - o controle do momento da morte,
 - uma nova definição de morte (morte cerebral), indispensável ao avanço do transplante de órgãos.
- A analgesia, que controlou os estados de dor aguda e dor crónica, permitindo a optimização do exercício de actos cirúrgicos e menor sofrimento dos doentes⁷.

Recebido: 21.09.2006

Aceite: 21.09.2006

Correspondência:

Maria do Carmo Vale
Consulta de Desenvolvimento
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinto Marto
1150 Lisboa
E-mail: mcarmo_vale@netcabo.pt

– O conhecimento dos grupos e subgrupos sanguíneos (K. Landsteiner) que permitiu a rentabilização do regime transfusional, com riscos mínimos para os doentes ⁸.

Naturalmente, este progresso técnico-científico teve grandes repercussões na Pediatria.

No final do século XIX, a migração das populações rurais para as áreas urbanas, motivada pelo desenvolvimento industrial, aumentou a pobreza das populações e a mortalidade infantil e despertou as consciências para a importância da infância e da criança como fonte de renovação e perpetuação das sociedades.

Surgem obras literárias (“Les Misérables”, “Peter Pan”, Charles Dickens) onde transparecem as preocupações sociais relativas à infância desprotegida e a necessidade e o direito acrescidos de políticas educativas e de cuidados médicos preventivos.

É o período em que surgem as filosofias de protecção à infância e o progressivo interesse pelas técnicas educativas e pela medicina da criança.

A medicina da criança começa com o reconhecimento da necessidade de cuidados alimentares e de higiene específicos do grupo etário, que o mesmo é dizer com a puericultura.

A política de bem estar da criança começa em muitos países, como a França, onde, no período que decorre entre 1814-1907, é iniciada a Ouvre de La Maternité, fundada por Nancy-François e Joseph Hergott, e Gaston Variot fundou a primeira consulta médica destinada a lactentes, no Hôpital Charité, em Paris (1846-1907).

O Reino Unido inspira-se no modelo de Leon Dufour, médico da Normandia que em 1894 abre a clínica pediátrica Goutte de Lait, implementando o aleitamento materno e, na sua impossibilidade, bancos de leite materno.

Também nos Estados Unidos um modelo filantrópico fundado por Nathan Strauss em 1893 distribui gratuitamente leite pasteurizado às populações pobres, iletradas ou culturalmente desenraizadas. Posteriormente, um inspector de saúde, S. Josephine Baker, implementa um sistema de vigilância de nascituros e de apoio das mães, que tem por base a enfermeira visitadora.

Com estas medidas observou-se uma drástica quebra da mortalidade infantil por gastroenterite e desnutrição nestes países.

Finalmente, a Pediatria nasce como especialidade na Europa e EUA nos anos 50, apesar de, curiosamente, vários clínicos e filantropos se terem apercebido, muitos anos antes, da importância da vigilância clínica dos lactentes pequenos (primeiro e segundo anos de vida). Tal como a Medicina e a Cirurgia, ela desenvolve-se no período após a II Guerra Mundial, na sequência da epidemia da poliomielite e com as primeiras unidades de cuidados intensivos neonatais ⁹.

Mas, ao contrário do esperado, as novas tecnologias médicas, ao resolverem problemas orgânicos prementes, originam novos problemas e dilemas, fazendo com que o homem desconfie e questione a medicina moderna.

As novas inquietações e desassossegos fazem surgir uma nova área de interesse médico que congrega médicos, filósofos, sociólogos e humanistas e a que Potter denominou de bioética ¹⁰.

Sendo a ética o estudo filosófico da moral, a bioética analisa e problematiza as questões relativas à saúde e bem-estar do Homem e seres vivos, ao seu equilíbrio e homeostasia.

Assim sendo, é fácil inferir que a implementação do aleitamento materno é um imperativo ético no universo dos cuidados de saúde ¹¹⁻¹⁷.

As fórmulas lácteas artificiais são derivadas do leite de vaca, não estão vocacionadas para o bebé humano, surgem com a medicalização do parto e separação mãe-filho após o parto, substituindo progressivamente a amamentação, universal, gratuita e socialmente aceite.

Vários motivos estão na base de tal realidade e, designadamente a erotização da mama subverteu a sua prévia função maternal e muitas mulheres sentiram-se e sentem-se desconfortáveis a amamentar em locais públicos.

Não cabe aqui sublinhar as vantagens biopsicossociais da forma mais natural de alimentar um lactente, atentos à larga bibliografia disponível e à ampla divulgação que os serviços e técnicos de saúde têm vindo a desenvolver. Dos factores de protecção da criança, prevenção a curto, médio e longo prazo de afecções infecciosas intestinais e respiratórias, obesidade, diabetes tipo II, etc., até aos factores de protecção maternos (neoplasia da mama, ovário, obesidade, contracepção natural), todos atestam das suas vantagens ¹⁸⁻²³.

Em países de fracos recursos económicos, graves problemas epidemiológicos e de nutrição, a ponderação de riscos e benefícios condiciona opções não aplicáveis em países desenvolvidos ^{24, 25}.

Devemos contudo analisar, do ponto de vista bioético, as mais valias do aleitamento materno.

Existem várias teorias éticas que podem fundamentar e reforçar a opção pelo aleitamento materno, que passamos a descrever:

- Ética da Virtude.
- Ética do Dever / Kantismo.
- Utilitarismo.
- Princípioalismo.
- Ética da Responsabilidade.
- Ética do Cuidado.

A **ética da virtude**, ao sublinhar o traço de carácter socialmente louvável, adequa-se ao perfil de abnegação e solicitude que caracteriza o comportamento materno e que condiciona a escolha pela amamentação ao privilegiar o bem estar presente e futuro do filho.

Por sua vez, o **kantismo**, ao defender o dever pelo dever, independentemente das consequências, coloca a ênfase em princípios e normas fundacionais de aplicabilidade universal, (na essência, um imperativo normativo), condicionante da

melhor opção que se adequa ao bem-estar da criança (neste caso a amamentação).

Contudo, o **utilitarismo**, o princípio da utilidade e a maximização deste para o maior número, corporiza a compatibilização da universalização do benefício e respectiva extensibilidade à criança, mãe e sociedade (mais económico em termos de custos de saúde).

As necessidades individuais são consideradas no contexto de benefício generalizável à sociedade ou, mais especificamente, para a política de cuidados de saúde.

O utilitarismo tende a secundarizar o dever em função das boas ou más consequências de uma hipotética acção, ou seja, as consequências são valorizadas em detrimento do dever. O problema está em quem determina o maior bem: a sociedade? O indivíduo? O médico? O político?

Raramente os utilitaristas encontrarão matéria tão consensual: o aleitamento materno é, de facto, o maior bem para todos: criança, mãe, sociedade e política de saúde.

Para além dos argumentos anteriores, a **ética do cuidado** demarca-se da sociedade patriarcal e das decisões exclusivamente efectuadas com base em premissas como os direitos e justiça distributiva.

A ética do cuidado aborda as diferentes preocupações inerentes ao sentido de responsabilidade pelo bem-estar familiar e reflecte a permanente tensão entre este e as legítimas aspirações profissionais (ou necessidades económicas subjacentes) da mulher. Surge assim o conflito ético mãe-filho, decorrente da bipolarização entre as legítimas necessidades da mãe face à idealização e desejo de *maternage* (amamentação).

O **princípio da beneficência** (princípio da beneficência, não maleficência, autonomia e justiça) apresenta diferentes vertentes que também fundamentam o aleitamento materno.

O princípio da beneficência e o paternalismo sustentam a opção pelo aleitamento materno e só na sua impossibilidade é aceitável a escolha de fórmulas artificiais (*primum non nocere* - princípio da não maleficência). Contudo, a autonomia da mãe (leia-se capacidade de autodeterminação, liberdade, direitos individuais e privacidade) deve ser respeitada, salvaguardada e aceite sem culpabilizações.

Naturalmente, o princípio da beneficência e o paternalismo, face à autonomia materna, podem gerar conflitos éticos, bem conhecidos dos profissionais de saúde^{10, 26-27}.

Atento ao atrás exposto reconhecemos, tal como Tristram Engelhardt, que “...A verdadeira autonomia não é a escolha caprichosa, mas a escolha criteriosa e correctamente orientada”^{28,29}.

Responsabilidade, virtude, beneficência, deontologia, autonomia e cuidado dão ênfase a:

- Importância da partilha do conhecimento científico e utilização não paternalista da informação.
- Escolha consciente e virtuosa da melhor solução para a criança e a mãe.
- Maior eficácia e eficiência do ponto de vista de saúde orgânica

(biológica) e equilíbrio psico-emocional, em que a amamentação facilita a vinculação e estruturação da díade.

- Vontade e dever da mãe em providenciar o melhor bem, presente e futuro, para a saúde e bem-estar do filho.
- Preservação da liberdade da mãe na ponderação da melhor escolha.
- Dificuldade em compatibilizar o duplo papel de mãe e mulher: permanente tensão entre a protecção da família e o zelo pelo bem estar da criança, face à necessidade de realização e afirmação na sociedade, mercado de trabalho ou carreira profissional³⁰.

Por sua vez, o **utilitarismo** fundamenta o aleitamento materno procurando preservar os benefícios bio-psico-emocionais extensíveis ao maior número. Contudo, a ausência ou existência de regras laborais restritas ou indirectamente punitivas, preconceitos sociais (erotização da mama) e a falta de privacidade em locais públicos, pervertem os bons costumes, subordinando as boas razões aos interesses económicos.

O Código Internacional de Marketing de Substitutos do Aleitamento Materno, publicado em 1981, reconhece o leite humano como fundamental para a saúde, salienta o seu impacto na qualidade de vida presente e futura de mães e filhos e advoga a necessidade de proteger, promover e implementar o aleitamento materno²³.

Efectivamente, o leite de mulher, mais do que um alimento, é um sofisticado e complexo sistema de suporte alimentar que resulta de um processo evolutivo de milhões de anos e que não visa apenas o suporte calórico, mas a nutrição, protecção e transmissão de informação imunológica permanentemente actualizada, permitindo superar grande parte da vulnerabilidade biológica do lactente^{31,32}.

Edmund Pellegrini afirmou que a Medicina é a mais humana das ciências e a mais científica das humanidades, mas ao longo das últimas cinco décadas temos constatado que, fruto da intrusão da tecnologia na medicina, passamos de uma medicina menos científica e mais humana para uma medicina mais científica e menos humana...

A preservação e a implementação do aleitamento materno representam a contracorrente da ciência humanizada com a medicina excessivamente imbuída de cientismo e tecnologia.

Referências

1. Sarafana S, Abecasis F, Tavares A, Soares I, Gomes A. Aleitamento Materno: evolução na última década. *Acta Pediatr Port* 2006;37:9-14.
2. Neto T. Aleitamento Materno e infecção ou da importância do mesmo na sua prevenção. *Acta Pediatr Port* 2006;37:23-6.
3. Vale MC. Conceitos de Moral, Ética e Bioética in A Ética em Pediatria. Reflexões sobre Autonomia. Tese de Mestrado em Bioética. Faculdade de Medicina de Lisboa. 2001:13-20.
4. Slote M A. Ethics: Task of Ethics in Post F S Encyclopedia of Bioethics. 2nd vol, 3rd edition. Thomson Gale. New York 2004:795-802.
5. Risse G: B. Medical Care. The Twenty Century in W.F. Bynum and Roy Porter Companion Encyclopedia of the History of Medicine, Routledge London, 1993:67-71.

6. Weatherall M. Drug Therapies. Antibiotics *in* W.F. Bynum and Roy Porter Companion Encyclopedia of the History of Medicine, Routledge London, 1993:933-8.
7. Albury W R. Ideas of Life and Death *in* W.F. Bynum and Roy Porter Companion Encyclopedia of the History of Medicine, Routledge London, 1993:249-80.
8. Brock W H. The Biochemical tradition. The Twenty Century *in* W.F. Bynum and Roy Porter Companion Encyclopedia of the History of Medicine, Routledge London, 1993:163-8.
9. Dwork D. Childhood *in* W.F. Bynum and Roy Porter Companion Encyclopedia of the History of Medicine, Routledge London, 1993: 1072-91.
10. Callahan D. Bioética: Aspectos Globais de sua Gênese e de seu Desenvolvimento in Leo Pessini e Christian de Paul de Barchifontaine. Problemas Actuais de Bioética. Centro Universitário de São Camilo. 6ª edição. Edições Loyola. S. Paulo 2002:18-42.
11. Colson S. Breastfeeding Nemesis. Midwifery Today. The heart and science of birth. www.midwiferytoday.com/articles/breastfeednem.asp; acedido a 4/7/2006
12. International Board of Lactation Consultant Examiners (IBLCE). Code of Ethics for International Board Certified Lactation Consultants. www.iblce.edu.au/Code_of_Ethics.htm; acedido a 4/7/2006.
13. International Board of Lactation Consultant Examiners (IBLCE). Ethics and Discipline Committee Decisions. www.iblce.edu.au/Code_of_Ethics.htm; acedido a 4/7/2006.
14. Young D. Violating “The Code”: Breast-feeding, Ethics and Choices. Editorial. *Birth* 2001;28:77-8.
15. Escott R. Ethics and Lactation Consultant Practice. Conferences and the Code of Ethics. [www:blce.edu.au/PDF-files](http://www.blce.edu.au/PDF-files); acedido a 4/7/2006.
16. Australian Breastfeeding Association. Code of Ethics. www.breastfeeding.asn.au/aboutaba/coe.html; acedido a 4/7/2006.
17. Protecting Infant Health. A Health Worker’s Guide to the international code of Marketing of Breastmilk Substitutes. Penang, Malaysia 2002.
18. Lavender T. Breast Feeding: Expectations versus Reality. The Refer Register. www.ReFeR.nhs.uk/View Record.Asp?ID=1070; acedido a 4/7/2006.
19. Stemwedel J D. Breast-Feeding and SUV-driving: what are the ethic relevant differences?. www.ccienceblogs.com/ethicsandscience; acedido a 3/7/2006
20. Stemwedel J D. The Science on breast-feeding (and what we ought about it). www.ccienceblogs.com/ethicsandscience; acedido a 3/7/2006.
21. Breast Feeding Benefits Bolstered. Fox Chase Pediatrics. www.foxchasepediatrics.com; acedido a 3/7/2006.
22. Noel-Weiss J, Walters G. Ethics and Lactation Consultants: Developing Knowledge, Skills and Tools. *J Hum Lact* 2006;22:203-12.
23. International Code of Marketing of Breast-Milk Substitutes. World Health Organization, Geneva, 1981.
24. Kanbur W, Fernandez A, Mondkar J. Should HIV mothers breast-feed? What should the clinician advice the HIV-positive pregnant woman? *Indian J Med Ethics* 1999;7(2). www.ijme.in/072mi044.html; acedido a 3/7/2006.
25. Salim S A K. African Perspectives on Ethical Guidelines. Case Study. Centre For The AIDS Program of Research in South Africa (CAPRISA). University of Natal and Columbia University.
26. Beauchamp TL, Childress JF. Beneficence. Paternalism: Conflicts between Beneficence and Autonomy *in* Principles of Biomedical Ethics. 4th edition Oxford Univesrsity Press. 1994:259-75.
27. Solomon W D. Etics: Normative Ethical Theories *in* Post F S Encyclopedia of Bioethics. 2^o vol, 3rd edition. Thomson Gale. New York 2004:811-824.
28. Jonas H. Lfant – L’Object Élémentaire de la Résponsabilité *in* Le Principe Responsabilité. Éditions Cerf. 1990 : 250-60.
29. Engelhardt HT. Free and Informed Consent, Refusal of Treatment and the Health Care Team *in* The Foundations of Bioethics. 2nd edition. Oxford University Press. 1996: 288-309.
30. Quink M J. Ethics: Moral Epistemology *in* Post F S Encyclopedia of Bioethics. 2^o vol, 3rd edition. Thomson Gale. New York 2004: 802-11.
31. Komesaroff PA. Ethical Issues in the relationships with industry: An ongoing challenge. New Guidelines open for public comment. *J Paediatr Child Health* 2005;45:558-9.
32. The ethics of marketing baby milk formula in developing nations. Center for Ethics, Emory University. www.ethics.emory.edu/news/archives; acedido a 3/7/2006.



Duas realidades agora...para futuros não muito diferentes! A propósito do artigo “Timor - Queluz: Duas realidades geográficas, culturais e económicas. Que diferenças no estado nutricional?”

Carla Rego

Serviço de Pediatria. Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança. Hospital de S. João. Porto

É consensual que os indicadores da saúde pediátrica são o melhor marcador não apenas do nível socio-económico e cultural de um país mas são, sobretudo, o factor de predição mais sensível da “qualidade” das suas gerações futuras. De entre os indicadores da saúde pediátrica, o estado de nutrição é o marcador mais sensível da saúde individual e comunitária.

Numa perspectiva individual, o estado nutricional ao nascimento e durante os primeiros anos de vida determina, em grande medida, o futuro daquele indivíduo. Tal conceito aplica-se não apenas a aspectos relacionados com o estado de saúde em geral e o risco de doença mas também á qualidade cognitiva e intelectual futura. Complexos processos de programação metabólica na dependência, entre outros factores, de um estado aumentado de *stress* oxidativo estão directamente relacionados com desequilíbrios - por carência ou excesso - da quantidade e qualidade da oferta nutricional durante as ultimas semanas de gestação e os primeiros meses de vida. Assim se assume pois que a existência de factores ambientais adversos, nomeadamente carências socioeconómicas ou culturais condicionantes de hábitos alimentares inadequados às necessidades em macro e micronutrientes de cada fase de crescimento e desenvolvimento do feto, da criança e do adolescente, é um dos principais factores da ocorrência de compromisso primário da condição nutricional.

A malnutrição traduz um estado patológico. Podendo expressar-se com intensidade variável, a sua tradução clínica pode ser por defeito (desnutrição), por excesso (obesidade) ou ainda por desequilíbrio nutricional (desproporção entre nutrientes essenciais com ou sem carência). Erros por insuficiência (global ou específica) traduzem-se em compromisso do crescimento bem como se associam a alterações severas de desenvolvimento (do sistema nervoso central, da imunidade, de aspectos cognitivos...) e a risco aumentado de doença cardiovascular e neoplásica na idade adulta enquanto erros por excesso ao condicionarem sobrepeso/obesidade estão cada vez mais associados a patologia crónica do adulto no-

meadamente do foro cardiovascular (hipertensão arterial e dislipidemia) e a alterações do metabolismo da glicose com resistência à insulina e diabetes 2.

Populações que atravessam períodos de desorganização social e económica com carências globais graves, traduzidas por ausência de oferta alimentar e más condições sanitárias em geral, tal como o presente estudo demonstra ocorrer em Timor, à data de 2002, arriscam-se a ver comprometida a qualidade de vida de mais de duas gerações. Porque não se trata apenas do compromisso do desenvolvimento global - físico e intelectual - da sua população mais jovem (as crianças) tratando-se sim e sobretudo do compromisso das gerações futuras fruto da gestação de adolescentes que, em período fértil (e nestes países geralmente a procriação começa em idades precoces), apresentam um compromisso do seu estado nutricional. A população estudada de Timor regista, à data da avaliação, uma prevalência de 12,1% de desnutrição grave, traduzida não apenas pelo indicador do estado nutricional global (zs-IMC), mas sobretudo pelo esgotamento das reservas energéticas de curto e médio/longo prazo do organismo, traduzidas pelo teor de massa gorda e a massa magra. Carências globais graves serão a ponta do iceberg pois traduzem a situação nutricional de um grupo extremo num contexto social desfavorável mas encontram-se frequentemente associadas a uma prevalência maior de carências específicas em vitaminas e minerais na globalidade da população ou pelo menos numa percentagem significativa. De entre as mais frequentes neste contexto geográfico e socio-económico devem destacar-se a carência em ferro (muitas vezes agravada pela espoliação associada a parasitoses na dependência das más condições higieno-sanitárias), a avitaminose A, a carência em iodo, bem como em cálcio, cuja tradução clínica (osteopenia e osteoporose precoces e compromisso da formação do esmalte dentário quando aliada ou não à carência em flúor) é geralmente mais tardia (3ª década de vida.). Muito embora não tenham sido avaliados os indicadores clínicos do estado nutricional (pele e faneras), a presen-

Recebido: 10.11.2006

Correspondência:

Carla Rego

Serviço de Pediatria.

Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança

Hospital de S. João

Alameda Prof. Dr. Hernâni Monteiro - 4202-451Porto

E-mail: carla.rego@mail.telepac.pt

ça de uma proporção tão elevada de desnutrição grave, bem com a provável existência de casos de carências “específicas”, mesmo na ausência de um compromisso marcado do estado nutricional, devem ser tidas em consideração quando se programarem as medidas correctivas de intervenção.

Queluz, como os autores referem, é uma zona geográfica particular. Sendo limítrofe de uma grande cidade, apresenta um população étnicamente miscenizada e com fluxos migratórios significativos. Muito embora não tenha sido feita esta caracterização, frequentemente o nível cultural e socio-económico dos habitantes destas zonas justa-cosmopolitas é baixo. É frequente também existirem particularidades culturais que definam certas opções alimentares, por vezes não muito facilmente realizáveis fora dos próprios países. Ao viverem num país sem carência de oferta global é pois relativamente fácil o acesso ao alimento, sendo este apenas limitado pelo poder económico. A indústria alimentar tem realizado o prodígio, ao longo dos últimos anos, de fabricar a muito baixo preço alimentos energeticamente densos à custa de gordura e açúcares simples, mas totalmente desequilibrados. Não havendo restrições de oferta mas, por outro lado, existindo por vezes alguma limitação económica, bem como frequentemente estruturas familiares que não privilegiam a confecção e consumo caseiro e em família de refeições saudáveis (são frequentemente famílias de ambos os progenitores trabalhadores, por vezes famílias disfuncionais), a escolha reside no mais barato, de compra e armazenamento fácil mas que perversamente é frequentemente o mais desequilibrado. Assim, assiste-se na população de Queluz a um “adequado” estado nutricional no que respeita aos marcadores antropométricos. Duas questões se colocam no entanto. A primeira relaciona-se com a pouca fiabilidade que os marcadores antropométricos apresentam na caracterização real do estado nutricional, ou seja, muito embora com um índice de massa corporal adequado, com apenas um caso detectado de desnutrição, tais aspectos apenas definem um adequado aporte energético-proteico e nada dizem do equilíbrio nutricional, nomeadamente em macro e microminerais e vitaminas, factores determinantes para que se considere o estado de saúde adequado. Em segundo lugar, começa a levantar-se a questão do risco em que estas comunidades se encontram de desenvolver sobrepeso e obesidade. Na realidade, está descrito uma maior prevalência de obesidade em populações economicamente desfavorecidas residentes em zonas de desenvolvimento socio-económico médio - elevado. Há como que uma incapacidade do crescimento secular das populações poder acom-

panhar o rápido incremento ponderal verificado na dependência da mudança profunda dos estilos de vida.

Como conclusão, pode dizer-se que este estudo confronta-nos, de uma forma abrangente, com algumas questões frequentemente “negligenciadas” na nossa rotina diária mas determinantes da saúde futura das nossas populações. De entre elas podem referir-se três: a primeira reporta-se à importância de uma adequada avaliação do estado nutricional dever constar de todas as consultas de seguimento da criança e do/a adolescente, no sentido de garantir a médio e longo prazo a plena eficácia intelectual bem como o mais adequado estado de saúde; a segunda reporta-se à consciencialização da realidade da utilização de marcadores antropométricos na caracterização do estado nutricional como marcador de saúde; finalmente a terceira aponta-nos para a importância da realização de estudos comunitários pois, muito embora toda a dificuldade que encerram, são o melhor barómetro das mudanças sócio-culturais registadas na dependência da evolução tecnológica bem como da miscenização e globalização das populações, permitindo traçar estratégias de intervenção e prevenção.

... E a prevenção deverá cada vez mais ser uma vertente de intervenção activa do pediatra.

Referências

- Barker DPJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J* 1990;301:259-62.
- Barker DPI, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
- Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-1239.
- Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who later develop coronary heart disease or its risk factors. *New Engl J Med* 2005;353:1802-9.
- Guerra A. Avaliação do estado de nutrição. In “Nutrição Pediátrica. Princípios Básicos”. Ed. Aires Cleofas da Silva e João Gomes Pedro. Lisboa, 2005.
- Rego C. Alimentação e cálcio. In: Nutrição Pediátrica. Ed: Jaime Salazar de Sousa. Nestlé Nutrição Infantil 2005; 69-90.
- Rego C. Obesidade na criança e no adolescente. In: “Nutrição Pediátrica. Princípios Básicos”. Ed. Aires Cleofas da Silva e João Gomes-Pedro. Lisboa, 2005.



Avaliação da competência clínica nos concursos: os velhos e os novos critérios. *Acta Pediatr Port* 2005;36:91-3.

Carta recebida a 22.09.2006

Exm^o Senhor Director

Li com a devida atenção o artigo sobre concursos escrito pelo Professor Videira Amaral e publicado na *Acta Pediátrica* há uns meses atrás, que me levou a fazer algumas considerações, no preciso momento em que as carreiras médicas são postas em causa diariamente, com a aquiescência silenciosa da classe médica. Neste assunto, como noutros, cada um tem aquilo que merece e nós, com certeza, merecemos o que nos está acontecer. Alguns ainda estrebucham mas a nossa forma de organização colectiva leva a que as opiniões individuais só muito dificilmente dêem origem a uma modificação nas decisões já tomadas.

Pelo que tenho presenciado, estamos a viver um processo de transição em que os concursos são de natureza “mista”. Por um lado, a legislação impõe que haja uma grelha classificativa, que se respeitem os critérios definidos por lei, que conduziram à escolha dos melhores. Por outro lado, as pressões para que sejam providos determinados candidatos são grandes, o que leva a que sejam distorcidas as classificações para que os fins sejam atingidos, o que conduz muitas vezes à escolha dos mais servis. Dir-me-ão porventura que sempre assim foi. Talvez, mas não tanto como agora e por variadíssimos motivos!

O autor do artigo propõe, para solucionar este impasse em que se caiu pela impugnação de um número excessivo de concursos, que haja uma prova prática que ajudaria o júri a resolver as dificuldades que surgem por não se conhecerem devidamente os candidatos a não ser pelo *curriculum vitae* que apresentam. Não penso que essa seja a solução porque me parece que, aos 50 anos, a idade da prova prática já terá passado mas, pelo contrário, a discussão dos trabalhos publicados, que raramente acontece, poderia propiciar um debate equivalente a uma prova dessa índole. Por outro lado, e pelo que tenho observado, há frequentemente uma grande disparidade na avaliação individual dos candidatos pelos diversos membros do júri mas, no final, as classificações são dadas por unanimidade.

O método utilizado até ao momento nos concursos de final de Internato, em que o número de membros do júri exteriores ao serviço ultrapassa os do próprio serviço, parece-me um primeiro passo para que uma maior justiça possa ser atingida. Outra possibilidade mais drástica, mas infelizmente mais em voga, é a que passa pela contratação pura e simples das pessoas individualmente para o exercício, por exemplo, do cargo de chefe de serviço, acabando-se dessa forma definitivamente com as carreiras médicas. Esta contratação parece-me mesmo

assim preferível a este sistema “misto” em que vivemos. Mas deverá ser complementado por alguns itens, como o da responsabilização individual pelos resultados obtidos, e pelo fim das contratações vitalícias de todos os graus existentes, nomeadamente do de Director de Serviço.

António Levy Gomes
Pediatra, Neuropediatra do Hospital de Santa Maria.
Lisboa, 22 de Setembro de 2006

RESPOSTA

Resposta recebida a 31.10.2006

Exm^o Senhor Dr António Levy

Meu caro amigo

Em primeiro lugar, agradeço-lhe a carta com data de 22 de Setembro de 2006, referente a um escrito meu sobre “concursos da carreira médica hospitalar” publicado no número de Janeiro/Fevereiro de 2005 da *Acta Pediátrica Portuguesa* (*Acta Pediatr Port* 2005;36:91-3).

O seu contributo e os seus pontos de vista pertinentes, relacionados com os problemas da pediatria actual, enriquecem os conteúdos da revista de todos nós. Como director, teria muito gosto que mais correspondência enviada para o corpo editorial da APP contribuísse para o debate de ideias.

As reflexões que se seguem como resposta surgem, de facto, numa fase de mudança de várias políticas no nosso país com repercussões nas carreiras médicas (em vias de extinção) e, por consequência, nos critérios de recrutamento de médicos de topo para as instituições. De facto, avaliar e classificar é das tarefas mais difíceis e arriscadas!

Algumas questões abordadas no meu artigo poderão ser consideradas polémicas. Ninguém se podendo considerar detentor da verdade absoluta, foi minha intenção, com base na experiência vivida, transmitir uma mensagem pedagógica, no pressuposto de que uma maior exigência na avaliação de pares contribuirá para a melhoria da qualidade da pediatria praticada. (*Acta Pediatr Port* 2000;31:283-6)

Debruçar-me-ei sobre as ideias mestras da sua carta, deixando para o fim a mais polémica, mas para mim também a mais importante: as provas clínicas nos concursos para chefe de serviço.

- A questão do acesso ao mais elevado grau da carreira pressupõe que o critério de recrutamento para chefe de serviço (quer por concurso clássico, quer por outro qualquer critério) se deve pautar por um critério de exigência muito mais selectivo do que para o de assistente. Ora, a mim me parece que os modelos (ainda) vigentes são praticamente sobreponíveis, discriminando pouco ou nada entre competências exigidas para o provimento de assistente e de chefe de serviço.
- Concordo perfeitamente com o seu ponto de vista quanto à composição dos júris, com vista à garantia de imparcialidade, sendo lógica a relação numérica dos respectivos membros: 1 da instituição / 4 exteriores. Aliás, sobre esta questão já dera a minha opinião (*Acta Pediatr Port* 2000;31:471-3).
- A discussão dos estudos de investigação publicados ou comunicados seria uma estratégia interessante e inovadora, embora de difícil exequibilidade, a incluir no modelo actual: que trabalhos? quanto tempo necessário? No modelo de entrevista como critério de recrutamento, como é feito noutros países, seria mais aplicável, admitindo maior disponibilidade em tempo para dedicar a cada candidato. Neste caso, poder-se-ia, de facto, aferir de modo mais personalizado a competência na vertente científica.
- Concordo perfeitamente com a necessidade de responsabilização dos candidatos (escolhidos) pelos resultados obtidos; no entanto, nesta fase de transição tal estratégia já estar a ser aplicada no âmbito dos chamados contratos individuais de trabalho.
- Deixo claro que, tal como refiro no artigo, concordo com os parâmetros utilizados no modelo actual (exercício de funções, capacidade para gestão e organização assistencial, actividades de docência e investigação, etc.) embora com critérios de ponderação diferente. No entanto que todos estes parâmetros que fazem parte do actual modelo valorizam o candidato enquanto membro dum *colectivo* (fundamental para apurar, por exemplo, capacidades de liderança clínica e científica); ou seja, o modelo valoriza o desempenho baseado *predominantemente no trabalho de grupo*. (*BMJ* 2003; 326:707-10)

O meu ponto de vista é que tal modelo é incompleto porque lhe faltam instrumentos para a componente de avaliação *estrictamente individual* de perícia ou de destreza clínica. (*BMJ* 2003;326: 703-6).

Paraphraseando, com a devida vénia, o Prof. Jaime Celestino da Costa (*in* “Um certo conceito de medicina”, Lisboa:Gradiva, 2001), “o candidato é confrontado com documentos e não com doentes, sendo que, com os instrumentos do júri, é avaliado mais o técnico do que o clínico”.

Aliás, a perícia clínica constitui um instrumento indispensável para rendibilizar a liderança no sentido global, à luz dos modernos conceitos de qualidade e gestão em saúde; mantenho que tal défice poderia ser compensado com a realização duma prova clínica, a realizar segundo estratégias diversas.

De acordo com a minha experiência, o modelo mais pragmático a adoptar seria, como complemento da actual prova, mais uma prova de exposição oral (vulgo “de caras”, para empregar

a gíria antiga) em presença de todos os elementos do júri: a pessoa ou utilizador do serviço assistencial, acompanhado da família (recém-nascido ou criança ou adolescente, saudável ou doente), recrutado da consulta externa de modo aleatório imediatamente antes da realização da prova e em obediência aos princípios éticos (autorização do próprio ou da família, etc.) é confrontado com o candidato. Este último, em tempo real, tirando apenas apontamentos ou memorizando os dados colhidos, procede à anamnese, observação, ao resumo, à formulação de hipóteses de diagnóstico, como resultado do raciocínio que exprime também oralmente. Por fim, o candidato solicita ou não exames complementares de modo fundamentado, com vista ao diagnóstico (definitivo ou não, dependendo dos elementos fornecidos), ao prognóstico e à actuação adequada ao caso. Não se trata, pois, dum relatório, mas duma exposição oral em função dos dados colhidos - tudo numa hora (ou duas horas se se tratar de duas provas a exigir).

Quando o Dr. António Levy comenta que a idade de 50 anos não é compatível com a realização de provas clínicas, argumentando eventualmente que o candidato já foi avaliado segundo esta modalidade em anteriores concursos; do meu ponto de vista tem razão, em parte, porque as oportunidades deveriam idealmente ser dadas em idades mais jovens (com ou sem prova clínica).

No entanto, há outras perspectivas que importa analisar: 1) se hoje em dia se fala - não na nossa Ordem dos Médicos, mas noutros países - na necessidade de recertificação, com a qual eu concordo, entendo que tal tarefa da “prova clínica” deverá ser desdramatizada e entendida à luz da filosofia da mesma recertificação e não no sentido pejorativo de sujeitar o candidato a uma “humilhação”; 2) quanto mais idade, mais experiência, mais à vontade e, por consequência, menor dificuldade para demonstrar o desempenho do dia a dia, embora, claro em cenário especial de observação por pares, o júri; 3) admitindo que há candidatos mais jovens, tal modelo de prova seria altamente estimulante para o estudo e prática intensivos que exige, o que constitui um valor acrescentado para quem deseja progredir; 4) por fim, considerando a pontuação obtida pelos candidatos segundo os critérios que constituem o modelo actual (como referi, medindo predominantemente o desempenho baseado no trabalho colectivo), a prova clínica complementar poderia constituir mais um elemento de aferição, designadamente nos casos de candidatos com pontuações muito aproximadas.

Existem outros modelos de provas ou de demonstração de desempenhos clínicos adoptados nalguns países que me parecem interessantes, como por exemplo: o candidato durante uma semana desempenha experimentalmente, em tempo real, o papel de chefe de serviço perante um júri, que o acompanha no dia a dia e observa, por exemplo, como discute com os seus pares os doentes apresentados nas visitas clínicas, como se comporta na visita clínica, qual o nível de discussão científica com implicações assistenciais, como coordena e modera uma reunião clínica de serviço, que comentários faz, como resolve problemas de índole administrativa, como fala com as famílias dos doentes ou utilizadores, como estimula e “provoca” os estudantes de medicina, os médicos e os internos mais novos para intervirem, como comenta dados estatísticos

assistenciais referentes a determinado período, como se relaciona com outros profissionais de saúde, como se comporta perante os comentários dos auditores clínicos para a qualidade, etc.

Enfim, a resposta algo longa traduz o enorme impacto que para mim teve a carta de grande actualidade do Dr. António Levy, que mais uma vez agradeço.

Muitas mudanças se vislumbram no horizonte num futuro próximo! Fica uma reflexão para os decisores: que as mudan-

ças quanto à avaliação por pares no topo da carreira sejam feitas com menos documentos e papéis, e com mais instrumentos e em ambiente que permitam aferir, para além doutras competências, a competência de destreza clínica, fundamental para uma gestão de qualidade em saúde.

Um abraço de muita estima e admiração

João M. Videira Amaral

Panencefalite esclerosante subaguda: de novo uma velha doença. *Acta Pediatr Port 2006;37:62-4.*

Carta recebida a 01.08.2006

Meu caro Videira Amaral:

Junto envio uma carta sobre um artigo do último número da Acta: Pinto S, Campos MM, Pimenta MTL. PEES: de novo uma velha doença. *Acta Pediatr Port 2006;37(2):62-4.*

Caso muito interessante de uma PESS numa criança com sarampo e meningite tuberculosa aos quatro meses de idade. Algumas críticas:

1. O resumo em português não é correcto; A mera "evidência de positividade de anticorpos anti-sarampo" só é diagnóstica no LCR, tal como referem no *Summary*: "Elevated measles antibodies titers in CSF". Creio que a mera presença de anticorpos anti-sarampo no LCR é diagnóstica, pelo que se deve prescindir do *elevated*.
2. O resumo não pode conter informação que não esteja no texto; tal não acontece. A informação de que "O estudo do LCR mostrou existência de bandas oligoclonais de Igs idênticas ao soro" nada diz sobre a natureza específica dessas "bandas oligoclonais".
3. Esperava-se que fosse consultado o processo de uma criança de oito anos com sequelas neurológicas de uma meningite tuberculosa que fora internada aos quatro meses de idade num Serviço do Hospital quando começou a apresentar sinais de regressão neurológica, dificilmente explicável pela epilepsia. A maneira franca com que descrevem o que se passou ("Decidiu-se efectuar a revisão dos registos da doença inicial sendo verificado o diagnóstico de sarampo aos quatro meses, pelo que se presumiu o diagnóstico de PEES".) não devia ser comprometida pela informação de que "O sarampo teve uma evolução benigna e não foi referido nos antecedentes pessoais por ser considerado, pelos familiares, uma doença inerente à própria infância.", que pode ser considerada uma tentativa de partilhar responsabilidade.
4. A coincidência de meningite tuberculosa medicada com tuberculostáticos e prednisolona com sarampo, aos quatro meses de idade, deveria merecer uma discussão mais completa

do que a trivial referência a que "A co-infecção e a imunossupressão que são considerados factores de risco adicionais."

Cumprimentos do

H. Carmona da Mota

RESPOSTA

Resposta recebida a 31.08.2006

Exmo. Sr. Professor

Este caso levou-nos de facto a relembrar, no contexto de uma regressão neurológica não compreendida, o diagnóstico de panencefalite esclerosante subaguda (PEES), assentando na presunção da doença e orientando os exames complementares nesse sentido.

No resumo do artigo, a referência ao critério de diagnóstico de positividade de anticorpos anti-sarampo, não foi explícita em relação a ser no líquido cefalo-raquidiano (LCR).

O sarampo que ocorreu aos 4 meses e não valorizado pelos familiares, não constou inicialmente na colheita dos antecedentes e realmente dificultou a procura do diagnóstico correcto.

A referência às bandas oligoclonais, que no LCR traduzem produção autónoma de imunoglobulinas, é, na patologia neurológica, uma descrição correntemente utilizada, com significado próprio.

Os possíveis factores de risco, como os que foram descritos nesta criança, têm sido relatados e discutidos por outros autores, conforme referências bibliográficas, mas a escassez de descrições actuais limita a sua melhor fundamentação.

Com os melhores cumprimentos

Susana Pinto, M^a Manuel Campos
e M^a Teresa Lavandeira Pimenta



Calendário de Eventos Nacionais e Internacionais

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: Uro-nefrologia.** 22-24/9/06 (Secretariado – 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 – europaediatrics@kenes.com; 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 – spaic@sapo.pt; 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, pedevora@hotmail.com)
- **IV Congresso de Epidemiologia. Gripe: a caminho de uma pandemia?** 12-13/10/06 (Secretariado – Luís Pires, luis.p@leading.pt; 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, info@oficinadidactica.pt; 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, 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, spp.mail@ptnetbiz.pt; http://www.spp.pt)
- **Second Expert Meeting on Prader-Willi Syndrome.** Toulouse, França, 26-27/10/06 (Secretariado – congres-pws2006@chu-toulouse.fr; http://www.congex.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, antonio.pinheiro@nortemedico.pt)

NOVEMBRO 2006

- **II Simpósio sobre Obesidade Pediátrica Prevenção e Tratamento Multidisciplinar.** Porto, 2-4/11/06 (Secretariado – Skyros Congressos, neonatologia@skyros-congressos.com)

- **I Congresso Internacional “Humanização do Nascimento - Amor e Responsabilidade”.** Pragal, Almada, 3-5/11/06 (Secretariado – Américo Torres, tel. 212538454 ou 960084193, geral@humpar.org; http://www.humpar.org)
- **Conference on Congenital CMV Infection.** Orvieto, Itália, 5-7/11/06 (Secretariado – Congress Team Project, tel. +39038222650, fax +39038233822, CMV@congressteam.com; http://www.congressteam.com)
- **Workshop “Toxoplasmose Congénita”.** (Secretariado – Arminda Rosa, Sandra Rodrigues, tel. 217519275, fax 217519253, armin-da.rosa@insa.min-saude.pt; sandra.rodrigues@insa.min-saude.pt)
- **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, 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, reuniaoanual@maripia.min-saude.pt)
- **V Congresso Nacional de Intervenção Precoce “Desafios para a Intervenção Precoce na Próxima Década”.** Aveiro, 9-10/11/06 (Secretariado – ANIP, tel. 239483288, anip.sede@mail.telepac.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, neonatologia@skyros-congressos.com; http://www.lusoneonatology.net)
- **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, 16-19/11/06 (Secretariado – Isabel Miranda e Fernanda Lopes, pediatria@hstviseu.min-saude.pt)
- **Prevenção de Acidentes e Promoção da Segurança.** Lisboa, 20/11/06 (Secretariado – Patrícia Neves/ José Encarnação, tel. 917636119, 917214696, 213129142, fax 213541340, omniconsul@omniconsul.pt)
- **Curso Básico sobre Perturbações do Desenvolvimento Infantil.** Lisboa, 22-24/11/06 (Secretariado – Teresa Condeço, tel. 960016880, nasturtium@appt21.org.pt; http://appt21.org.pt/agenda/programa_curso_basico_pdi/)
- **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, ped.ucep@hsaleiria.min-saude.pt)
- **4º Simpósio Internacional “Erros Hereditários do Metabolismo: Um desafio permanente”.** Funchal, 24-25/11/06 (Secretariado – SPDM, tel. 217946400, fax 217946491, spdm@ff.fu.pt)

DEZEMBRO 2006

- **XVII Encontro Nacional de Psiquiatria da Infância e Adolescência e II Encontro de Saúde Mental Infante-Juvenil do Algarve.** Carvoeiro, 6-7/12/06 (Secretariado – Margarida Moura, APPIA tel. e fax 217934341, appia@sapo.pt)
- **5º Encontro de Infeciologia Pediátrica.** 15/12/06 (Secretariado – Secção de Infeciologia Pediátrica da SPP)
- **Um dia com o Síndrome de Williams.** Porto, 20/12/06 (Secretariado – Helena Algés, IGM, tel. 226070313, fax 226070399, helena@igm.min-saude.pt)

JANEIRO 2007

- **2º Curso de Infeciologia Pediátrica “Infecções e vacinas”.** Coimbra, 8-9/1/07 (Secretariado – ASIC, tel. 239484464, fax 239482918, asic@asic.pt; www.asic.pt)
- **Curso de Inverno para Internos Oncologia “O essencial para o futuro pediatra”.** Zona Centro, 26-28/1/07 (Secretariado – FactorChave, tel. 214307740, congressos@factorchave.pt)

FEVEREIRO 2007

- **I Curso de Pediatria Comunitária – Educação para a Saúde: As Crianças, os Infantários, as Escolas e as Infecções.** Mealhada, 1-2/2/07 (Secretariado – ASIC, tel. 239484464, fax 239482918, asic@asic.pt; www.asic.pt)
- **Paralisia cerebral. Novos desafios. Vigilância epidemiológica.** Lisboa, 2/2/07 (Secretariado – UVP-SPP, uvp-spp@ptnetbiz.pt)
- **VII Seminário de Neonatologia do Serviço de Neonatologia do Hospital de S. João “Patologia Cirúrgica e Cardíaca no Recém-Nascido”.** Ordem dos Médicos, Porto, 2-3/2/07 (Secretariado – Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança - Hospital de S. João, Serviço de Neonatologia, Tel: 225512100 ext: 1949/ 1948; hguimaraes@netcabo.pt)
- **I Congresso em Intervenção com Crianças, Jovens e Famílias.** Braga, 8-10/2/07 (Secretariado – Instituto de Estudos da Criança, Universidade do Minho, <http://projectos.iec.uminho.pt/congressoicjff/site/index.htm>)
- **16º Encontro de Pediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra “Novos conhecimentos, atitude e práticas”.** Luso, 15-16/2/07 (Secretariado – ASIC, tel. 239484464, fax 239482918, asic@asic.pt; www.asic.pt)

MARÇO 2007

- **III Seminário de Neonatologia da Secção de Neonatologia da SPP “Patologia Infeciosa Neonatal”.** Évora, 15-16/3/07 (Secretariado – Skyros Congressos, neonatologia@skyros-congressos.com; <http://www.lusoneonatologia.net>)
- **XIII Seminário de Desenvolvimento.** Coimbra, 15-16/3/07 (Secretariado – ASIC, tel. 239484464, fax 239482918, asic@asic.pt; www.asic.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, espid@kenes.com; <http://www.kenes.com/espid>)

JUNHO 2007

- **VIII Jornadas de Pediatria do Hospital Distrital de Faro.** Faro, 1-2/6/07 (Secretariado – tel. 89001922)

JULHO 2007

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

SETEMBRO 2007

- **IPOKRATES Seminar “Respiratory Assistance, Ventilation and Care of the Newborn Infant”.** Porto, 27-29/9/07 (Secretariado – <http://www.ipokrates.info>)

OUTUBRO 2007

- **Congresso Nacional de Pediatria.** Vila Moura, 1-5/10/07 (Secretariado – SPP, tel. 217574680, fax 217577617, spp.mail@ptnetbiz.pt)

NOVEMBRO 2007

- **XXXV Jornadas da Secção de Neonatologia da SPP e III International Meeting on Neonatology - “Prevention in Neonatology”.** Porto, 15-17/11/07 (Secretariado – Skyros Congressos, neonatologia@skyros-congressos.com; <http://www.lusoneonatologia.net>)

**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 1/6/07 (Secretariado – Ana Rita Lopes, tel. 222077500 – ext. 1040; secretaria@hgsa.min-saude.pt; <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; iem@iem.pt; <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; formacao@hsfxavier.min-saude.pt)
- **Acções de Formação da Associação para a Promoção da Segurança Infantil (APSI) - 2º semestre de 2006.** Maia, Coimbra e Lisboa, 4/9/06 a 21/12/06 (Secretariado – APSI, tel. 218870161, fax 218881600; apsi@apsi.org.pt; <http://www.apsi.org.pt>)

**Eventos da Sociedade Brasileira de Pediatria**(fsbp@sbp.com.br; <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, patrocini-

nado 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* (susana-pacheco@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) mantêm 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 seleções 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: _____

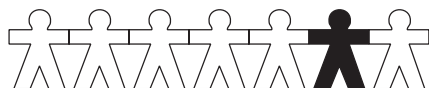
Especialidade: _____

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: Aerus 5 mg comprimidos revestidos por película Aerus 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:** Aerus 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 Aerus 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 Aerus no tratamento da rinite infecciosa. Crianças com idade entre 1 e 5 anos: 2,5 ml (1,25 mg) de Aerus xarope uma vez por dia. Crianças com idade entre 6 e 11 anos: 5 ml (2,5 mg) de Aerus xarope uma vez por dia. Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos): 10 ml (5 mg) de Aerus 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 Aerus comprimidos em crianças com menos de 12 anos de idade não se encontram ainda estabelecidas. A eficácia e segurança de Aerus xarope em crianças com menos de 1 ano de idade não se encontram ainda estabelecidas. Aerus 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 Aerus 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 Aerus xarope em metabolizadores ineficientes com menos de 2 anos de idade não foi estudada. Aerus 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, Aerus 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 Aerus durante a gravidez. Dado que a desloratadina é excretada no leite materno, não se recomenda a utilização de Aerus 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 incluíam adultos e adolescentes, incluindo RA e UCI, na dose recomendada de 5 mg por dia, foram descritos efeitos indesejáveis com Aerus 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, Aerus 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 Aerus 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; Afecções hepatobiliares: Subidas das enzimas hepáticas, bilirrubina aumentada, hepatite; Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Mialgia; Perturbações gerais: Reacções 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 Aerus xarope não foi investigada em ensaios pediátricos efectuados separadamente. A segurança de Aerus 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. Aerus 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, Aerus foi eficaz no alívio de sintomas como espirros, descarga nasal e prurido, bem como prurido ocular, lacrimeiração e vermelhidão, e prurido do palato. Aerus 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, Aerus 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 Aerus 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. Aerus 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 metabolizadores fracos 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 metabolizadores 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 Aerus 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: Aerus é fornecido em blisters de dose unitária constituídos por películas laminadas com folha de cobertura. Os materiais do blister consistem numa película de polioclorotrifluoretileno (PCTFE)/Cloreto 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, 30, 50, 100 comprimidos. Xarope: Aerus 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, etileno-vinilacetato (EVA), e cloreto 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.

AERIUS®	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 €	–	–

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: CLAVAMOX 500, comprimido revestido por película 500/125 mg; CLAVAMOX DT, comprimido revestido por película 875/125 mg; CLAVAMOX 125, pó para suspensão oral 125/31,25 mg/5 ml; CLAVAMOX 250, pó para suspensão oral 250/62,5 mg/5 ml; CLAVAMOX DT 400, pó para suspensão oral 400/57 mg/5 ml. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** CLAVAMOX contém amoxicilina e ácido clavulânico, respectivamente sob a forma de sais de sódio e de potássio e encontra-se disponível nas seguintes dosagens e apresentações:

Forma Farmacéutica	Dosagem	Proporção	Conteúdo em amoxicilina sob a forma tridridatada (mg)	Conteúdo em ácido clavulânico sob a forma de clavulanato de potássio (mg)
Pó para suspensão oral	125/31,25mg/5ml	4:1	125	31,25
Pó para suspensão oral	250/62,5mg/5ml	4:1	250	62,5
Pó para suspensão oral	400/57mg/5ml	7:1	400	57
Comprimidos revestidos por película	500/125mg	4:1	500	125
Comprimidos revestidos por película	875/125mg	7:1	875	125

Lista completa de excipientes, ver adiante

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos revestidos por película: 500/125 mg e 875/125 mg. Pó para suspensão oral: 125/31,25 mg/5 ml, 250/62,5 mg/5 ml e 400/57 mg/5 ml. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS- Descrição geral:** CLAVAMOX, antibiótico beta-lactâmico do grupo das penicilinas em associação com um inibidor de beta-lactamases, é um antibiótico de largo espectro de actividade sobre as bactérias patogénicas mais comuns na prática clínica geral e hospitalar. A acção inibidora de beta-lactamases do ácido clavulânico permite alargar o espectro de acção da amoxicilina, englobando muitos organismos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos. **INDICAÇÕES TERAPEÚTICAS:** CLAVAMOX está indicado no tratamento de curta duração das seguintes infecções bacterianas, quando causadas por microrganismos sensíveis ao CLAVAMOX: **Infecções do tracto respiratório superior**, (incluindo ORL) como por exemplo, amigdalite recorrente, sinusite, otite média, tipicamente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*^{*}, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pyogenes*. **Infecções do tracto respiratório inferior**, por exemplo, agudização da bronquite crónica, pneumonia lobar e broncopneumonia, tipicamente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*^{*} e *Moraxella catarrhalis*. **Infecções genito-urinárias**, nomeadamente, cistite, uretrite, pielonefrite, infecções gincológicas, tipicamente causadas por *Enterobacteriaceae*^{*} (principalmente *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus species*, e gonorreia causada por *Neisseria gonorrhoeae*^{*}. **Infecções da pele e dos tecidos moles**, tipicamente causadas por *Staphylococcus aureus*^{*}, *Streptococcus pyogenes* e *Bacteroides species*^{*}. **Infecções ósseas e articulares**, por exemplo otite média, tipicamente causadas por *Staphylococcus aureus*^{*}, em que uma terapêutica mais prolongada possa ser apropriada. **Outras infecções**, incluindo abortu sêptico, sepsis puerperal, sepsis intra-abdominal. Na secção "Propriedades Farmacológicas" é fornecida uma listagem dos organismos sensíveis. * Alguns membros destas espécies produzem beta-lactamases, o que lhes confere resistência à amoxicilina isolada. As infecções causadas por microrganismos susceptíveis à amoxicilina são tratadas pelo CLAVAMOX devido ao seu conteúdo em amoxicilina. As infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e microrganismos produtores de beta-lactamases sensíveis à associação amoxicilina/ácido clavulânico, podem ser tratadas com CLAVAMOX. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO - Posologia:** A posologia depende da idade, peso corporal e função renal do doente e da gravidade da infecção. As posologias são expressas em termos de teor em amoxicilina e ácido clavulânico (Amox/Clav), excepto quando as doses são indicadas em termos de um componente isolado: amoxicilina (Amox) ou ácido clavulânico (Clav). **Adultos:** Infecções ligeiras a moderadas - 500/125 mg administrados de 8 em 8 ou de 12 em 12 horas, ou 875/125 mg administrados de 12 em 12 horas. **Infecções graves (incluindo infecções crónicas e recorrentes do tracto urinário e infecções do tracto respiratório inferior) -** 500/125mg administrados 1-2 vezes de 8 em 8 horas, ou 875 mg/125 mg administrados de 8 em 8 horas. **Insuficiência renal:** Os ajustes de dose são baseados no nível máximo de amoxicilina recomendado.

Clearance de creatinina	Dose máxima Amox/Clav
> 30 ml/min	Não é necessário ajuste da dose
10-30 ml/min	1 vez 500/125mg, 12 em 12 h
< 10 ml/min	1 vez 500/125mg, 24 em 24 h

Hemodialise: Os ajustes de dose são baseados no nível máximo de amoxicilina recomendado: Amox/Clav: 500/125 mg, uma vez ao dia. Uma dose suplementar (500/125 mg) durante a diálise, que é repetida no fim de cada diálise (dados que as concentrações séricas de amoxicilina e ácido clavulânico ficam diminuídas).

A apresentação 875/125 mg só deve ser utilizada em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (clearance de creatinina > 30 ml/min). Insuficiência hepática: A posologia deve ser estabelecida com precaução; a monitorização da função hepática deverá ser efectuada em intervalos regulares. Presentemente ainda não existem dados suficientes para se recomendar uma posologia específica. **Idosos:** Não é necessário proceder a ajuste da dose; a dose deverá ser a mesma recomendada para os adultos. Em caso de evidência de insuficiência renal a dose deve ser ajustada da mesma forma que para os adultos com insuficiência renal. **Crianças:** A dose deverá ser expressa em função da idade e do peso corporal da criança, em mg/kg/dia ou em ml de suspensão por dose ou equivalente para outras apresentações. Nas crianças com peso igual ou superior a 40 kg a dose deve administrar-se de acordo com a posologia recomendada no adulto. Nas crianças com menor peso devem preferir-se outras apresentações de CLAVAMOX, que não os comprimidos a 875/125 mg, consoante a dose recomendada (em mg/kg/dia). **Prematuros:** Neste grupo etário não se pode recomendar qualquer posologia. **Crianças até aos 12 anos:**

Doses recomendadas (mg/kg/dia)	Três tomas diárias (Formulação 4:1)	Duas tomas diárias (Formulação 7:1)
Mais baixa	20/5 - 40/10	25/3,6-45/6,4
Mais elevada	40/10 - 60/15	45/6,4-70/10

A dose mais baixa é recomendada para infecções da pele e tecidos moles e amigdalite recorrente. A dose mais alta é recomendada para infecções como otite média, sinusite, infecções do tracto respiratório inferior e do tracto urinário. Não existem dados clínicos disponíveis relativos ao uso de doses superiores a 40/10 mg/kg/dia (formulações 4:1), três tomas diárias) ou a 45/6,4 mg/kg/dia (formulações 7:1, duas tomas diárias) em crianças com menos de 2 anos. Não existem dados clínicos relativos ao uso das formulações em crianças com menos de 2 meses. Não é assim possível uma recomendação posológica para esta faixa etária. **Insuficiência renal** (em crianças): Os ajustes de dose são baseados no nível máximo de amoxicilina recomendado.

Clearance da creatinina	Dose máxima Amox/Clav
> 30 ml/min	Não é necessário ajuste da dose
10-30 ml/min	15,3/7,5 mg/kg, 12 em 12 h
< 10 ml/min	15,3/7,5 mg/kg, 24 em 24 h

Na maioria destas situações poderá ser preferível utilizar as apresentações injectáveis para administração parentérica de CLAVAMOX. **Hemodialise (crianças):** Os ajustes de dose são baseados no nível máximo de amoxicilina recomendado: - Amox/Clav: 15,3/7,5 mg/kg/dia, em dose diária única. Antes da hemodialise deve ser administrada uma dose adicional de 15,3/7,5 mg/kg. Para restabelecer os níveis séricos, outra dose de 15,3/7,5 mg/kg deve ser administrada após a hemodialise. **Insuficiência hepática (crianças):** A posologia deve ser estabelecida com precaução; a monitorização da função hepática a intervalos regulares. Presentemente ainda não existem dados suficientes para se recomendar uma posologia específica. **Modo de administração:** Via oral. Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal e otimizar a absorção, CLAVAMOX deve ser administrado no início de uma refeição. O tratamento não deve exceder 14 dias sem reavaliação da situação. A terapêutica pode iniciar-se por via parentérica e prosseguir por via oral. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à amoxicilina ou ao ácido clavulânico ou a qualquer dos excipientes. CLAVAMOX não deve ser administrado a doentes com história de hipersensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos, como por exemplo penicilinas e cefalosporinas. CLAVAMOX está contraindicado nos doentes com história de icterícia e insuficiência hepática associada à sua utilização. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Antes do início da terapêutica com CLAVAMOX deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reacções de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgicos. Foram referidas reacções graves de hipersensibilidade (reacções anafiláticas) por vezes fatais, em doentes submetidos a terapêutica com penicilina. Estas reacções têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina. No caso de ocorrer uma reacção alérgica, a terapêutica com CLAVAMOX deve ser descontinuada

e instituída terapêutica apropriada. As reacções anafiláticas graves requerem tratamento de emergência com adrenalina, podendo ser necessário administrar corticosteróides por via intravenosa e oxigénio ou mesmo recorrer a ventilação assistida, incluindo entubação. CLAVAMOX deve ser evitado em caso de suspeita de mononucleose infecciosa, pois a ocorrência de erupção cutânea tem sido associada nestes casos com o uso de amoxicilina. A administração prolongada de CLAVAMOX pode, ocasionalmente, provocar um crescimento acentuado de microrganismos não susceptíveis. CLAVAMOX é geralmente bem tolerado e possui a baixa toxicidade característica dos antibióticos do grupo das penicilinas. No caso de terapêutica prolongada é aconselhável a monitorização periódica das funções hepática, hematopoiética e renal. Foi referido, raramente, um ligeiro aumento das enzimas hepáticas, provavelmente devido ao efeito inibidor incluído amoxicilina/clavulânico, e sua gravidade poderá variar desde ligeira a possível risco de vida. Assim, é importante considerar o seu diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia após administração de agentes antibacterianos. O tratamento com antibióticos de largo espectro altera a flora normal do cólon e poderá permitir o crescimento de Clostridia. Estudos indicam que uma proteína produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das principais causas de colite associada ao uso de antibióticos. Após o diagnóstico de colite pseudomembranosa está estabelecido, deverão ser tomadas medidas terapêuticas adequadas. Os casos ligeiros de colite pseudomembranosa respondem normalmente à descontinuação da terapêutica. Os casos de gravidade moderada a grave deverão ser tratados com fluídos e eletrólitos, bem como tratamento com medicamentos antibacterianos clinicamente eficazes contra *Clostridium difficile*. As suspensões orais de CLAVAMOX contêm aspartamo, uma fonte de fenilalanina pelo que devem ser utilizadas com precaução em doentes com fenilcetonúria. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO:** Não se recomenda a administração concomitante de probenecido. O probenecido diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O seu uso concomitante com CLAVAMOX pode aumentar e prolongar os níveis sanguíneos de amoxicilina, mas não os de ácido clavulânico. A administração concomitante de allopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reacções alérgicas cutâneas. Não existem dados sobre o uso concomitante de CLAVAMOX e allopurinol. Tal como outros antibióticos de largo espectro, CLAVAMOX pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, devendo alertar-se os doentes para este facto. **GRAVIDEZ E ALEITAMENTO - Utilização durante a gravidez:** Estudos de reprodução em animais (ratinhos e ratos, com doses até 10 vezes superiores às doses utilizadas no Homem) não revelaram efeitos teratogénicos de CLAVAMOX administrado tanto por via oral, como por via parentérica. Num único estudo realizado em mulheres com ruptura prematura da membrana fetal antes do final da gravidez, foram referidos casos em que o tratamento profilático com CLAVAMOX, pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante nos recém-nascidos, tal como nos casos de medicação com amoxicilina ou o uso de CLAVAMOX durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição. **Utilização durante o aleitamento:** CLAVAMOX pode ser administrado durante o período de lactação. Com excepção do risco de sensibilização, associado à excreção de quantidades vestigiais no leite materno, não se conhecem efeitos nocivos para o lactante. **Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas:** Não se observaram efeitos adversos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** A frequência dos efeitos indesejáveis muito frequentes a raros foi determinada pela informação proveniente de ensaios clínicos. A frequência dos efeitos indesejáveis muito raros (efeitos que ocorreram <1/1000) foi principalmente detetada durante os estudos de utilização de CLAVAMOX, segundo o seguinte convencionado tem sido utilizada na classificação de efeitos indesejáveis: muito frequentes (1/10), frequentes (1/100, 1/10), não frequentes (1/1000, 1/100), raros (1/10.000, 1/1000), muito raros (1/10.000).

Infecções e infestações: Frequentes: Candidíase mucocutânea. **Doenças do sangue e do sistema linfático -** Raros: leucopenia reversível (incluindo neutropenia) ou trombocitopenia. **Muito raros:** Agranulocitose e anemia hemolítica reversíveis. Prolongamento do tempo de hemorragia e do tempo de protombina (ver Advertências e precauções especiais de utilização). **Doenças do sistema imunitário -** Muito raros: Edema angioneurótico, anafilaxia, doença do soro e vasculite hipersensível. **Doenças do sistema nervoso:** Raros: frequentes convulsões, hiperreflexia. Hiperactividade e convulsões. As convulsões podem ocorrer em doentes com distúrbios da função renal ou quando sujeitos a administração de doses elevadas. **Doenças gastrointestinais -** Muito frequentes: Diarreia. Frequentes: Náuseas, vômitos. As náuseas são mais usualmente associadas a doses elevadas por via oral. No caso das reacções gastrointestinais serem evidentes, podem ser reduzidas pela toma de Clavamox no início das refeições. **Pouco frequentes:** Dificuldade de digestão. **Muito raros:** Colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica). Muito raramente foi relatada descoloração superficial dos dentes em crianças. Uma boa higiene oral pode ajudar a evitar a descoloração dos dentes quando sujeitos a medicação. O dente removido pela escovagem dos dentes. **Afecções hepatobiliares -** Pouco frequentes: Tem sido observado um aumento moderado dos valores da AST e/ou ALT em doentes em tratamento com antibióticos da classe beta-lactâmicos, desconhecendo-se o significado destes achados. **Muito raros:** Hepatite e icterícia colestática. Estes efeitos foram observados com outras penicilinas e cefalosporinas. As alterações hepáticas têm sido relatadas predominantemente em doentes adultos do sexo masculino e em idosos e podem estar associadas a tratamentos prolongados. Os sinais e sintomas ocorrem habitualmente durante ou logo após o tratamento mas, em alguns casos, podem não ser visíveis nem várias semanas após o fim do tratamento. As alterações hepáticas são geralmente reversíveis. Contudo, podem ser graves e em situações muito raras, foram referidos casos mortais. Estes casos estavam quase sempre associados a doença subjacente grave ou a medicação concomitante com potencial toxicidade hepática. **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos -** Pouco frequentes: Erupção cutânea, prurido, urticária. Raros: Eritema multiforme. **Muito raros:** Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bulhosa e exfoliativa e pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP). Dever-se-á suspender o tratamento em caso de ocorrência de dermatite por hipersensibilidade. **Doenças renais e urinárias -** Muito raros: Neftite intersticial e cristalinúria (ver Sobredosagem), **SOBREDOSAGEM:** Os casos de sobredosagem com CLAVAMOX são muito raros. Os sintomas associados incluem náuseas, vómitos, sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroelectrolítico. Estas situações podem ser tratadas sintomaticamente tendo em atenção o equilíbrio hidroelectrolítico. Foi observada cristalinúria devido à amoxicilina, levando em alguns casos a falência renal (ver Advertências e precauções especiais de utilização). CLAVAMOX pode ser removido da circulação por hemodialise. Um estudo retrospectivo com 51 doentes pediátricos realizado num centro de controlo de venenos, sugere que sobredosagens inferiores a 250 mg/kg de amoxicilina não estão associadas com sintomas clínicos significativos e não requerem esvaziamento gástrico. **Dependência e uso abusivo:** Não foi referido qualquer caso de dependência ou uso abusivo com este medicamento. **PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS - PROPRIEDADES FARMACODINÁMICAS:** Grupo Farmacoterapêutico: 1.1.5 Antibacterianos, associações das penicilinas com inibidores das beta-lactamases. Código ATC: J01C R 02. **Microbiologia:** A amoxicilina é um antibiótico semi-sintético com um largo espectro de actividade anti-bacteriana contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Contudo, a amoxicilina é susceptível de sofrer degradação por beta-lactamases, pelo que o espectro de actividade da amoxicilina isolada não inclui organismos produtores destas enzimas. O ácido clavulânico é um antibiótico beta-lactâmico, estruturalmente relacionado com as penicilinas, que possui a capacidade de inibir uma vasta gama de enzimas beta-lactamases, comuns em microrganismos resistentes às penicilinas e cefalosporinas. Tem uma boa actividade clinicamente significativa contra as beta-lactamases mediadas por plasmídios, as quais são frequentemente responsáveis pela transferência de resistências. É geralmente menos eficaz contra beta-lactamases tipo I mediadas por cromossomos. A presença de ácido clavulânico nas formulações de CLAVAMOX protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas beta-lactamases, aumentando assim o seu espectro antibacteriano, de modo a incluir muitas bactérias que são normalmente resistentes a amoxicilina e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, CLAVAMOX possui as características de um antibiótico de largo espectro e de um inibidor das beta-lactamases. CLAVAMOX possui uma acção bactericida contra uma extensa gama de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos: *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*^{*}, *Enterococcus faecium*^{*}, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus*^{*}, *Staphylococcus coagulase negativa*^{*} (incluindo *Staphylococcus epidermidis*^{*}), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus species*, *Streptococcus viridans*. **Anaeróbios Gram-positivos:** *Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*. **Aeróbios Gram-negativos:** *Bordetella pertussis*, *Brucella species*, *Escherichia coli*^{*}, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*^{*}, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella species*^{*}, *Legionella species*, *Moraxella catarrhalis*^{*} (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria*

gonorrhoeae^{*}, *Neisseria meningitidis*^{*}, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*^{*}, *Proteus vulgaris*^{*}, *Salmonella species*^{*}, *Shigella species*^{*}, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*^{*}. **Anaeróbios Gram-negativos:** *Bacteroides species*^{*} (incluindo *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium species*^{*}. **Outras:** *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydiae*, *Leptospira icterohaemorrhagica*, *Treponema pallidum*. * Alguns membros destas espécies produzem beta-lactamases, o que lhes confere resistência à amoxicilina isolada. **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS- Absorção:** Os dois componentes de CLAVAMOX, amoxicilina e ácido clavulânico, são totalmente dissociados em solução aquosa de pH fisiológico. Ambos os componentes são rápida e facilmente absorvidos por via oral. A absorção de CLAVAMOX é otimizada quando tomado no início das refeições. **Farmacocinética:** No quadro seguinte apresentam-se dados farmacocinéticos obtidos em dois estudos, nos quais foram administrados comprimidos de CLAVAMOX de várias dosagens (em comparação com os dois componentes administrados separadamente) a grupos de voluntários saudáveis em jejum.

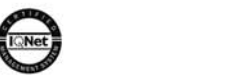
PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS

Administração de	Dose (mg)	C _{max} (mg/l)	T _{max} (horas)	AUC (mg.h/l)	T1/2 (horas)
Amoxicilina					
CLAVAMOX 250/125mg	250	3,7	1,1	10,9	1,0
CLAVAMOX 250/125mgx2	500	5,8	1,5	20,9	1,3
CLAVAMOX 500/125mg	500	6,5	1,5	23,2	1,3
Amoxicilina 500mg	500	6,5	1,3	19,5	1,1
CLAVAMOX 875/125mg	875	12,4	1,5	29,9	1,36
Ácido Clavulânico					
CLAVAMOX 250/125mg	125	2,2	1,2	6,2	1,2
CLAVAMOX 500/125mg	125	2,8	1,3	7,3	0,8
Ácido Clavulânico 125mg	125	3,4	0,9	7,8	0,7
CLAVAMOX 250/125mgx2	250	4,1	1,3	11,8	1,0
CLAVAMOX 875/125mg	125	3,3	1,3	6,88	0,92

As concentrações séricas de amoxicilina atingidas com CLAVAMOX são similares às obtidas com a administração por via oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada. O uso concomitante de probenecido retarda a excreção de amoxicilina, mas não a de ácido clavulânico (ver Interações medicamentosas e outras formas de interacção). Distribuição: Após administração intravenosa de CLAVAMOX, podem ser detectadas concentrações terapêuticas de amoxicilina e de ácido clavulânico nos tecidos e no líquido intersticial. Encontraram-se concentrações terapêuticas de ambos os fármacos na vesícula, tecido adiposo, pele, tecidos adiposo e muscular; os fluídos com níveis terapêuticos incluem os fluídos peritoneal e sinovial, biles e pus. Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico têm uma forte ligação às proteínas plasmáticas. Estudos demonstraram que apenas cerca de 25% de ácido clavulânico e 18% de amoxicilina da quantidade sérica total de cada um dos compostos circula ligado às proteínas. Nos estudos efectuados no animal não houve evidência sugestiva de acumulação orgânica de qualquer dos compostos. A amoxicilina, tal como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Também podem ser detectadas no leite materno quantidades vestigiais de amoxicilina e de ácido clavulânico. O risco de sensibilização associado a esta excreção no leite materno, não existe qualquer efeito nocivo conhecido para o lactente. Os estudos de reprodução em animais demonstraram que tanto a amoxicilina como o ácido clavulânico atravessam a barreira placentária. Contudo, não há evidência que induzam alterações da fertilidade ou que sejam prejudiciais para o feto. Eliminação - Tal como as outras penicilinas, a principal via de excreção da amoxicilina é a renal, enquanto que a eliminação do clavulanato é por mecanismos renais e não renais. Cerca de 50-70% da amoxicilina e cerca de 40-65% do ácido clavulânico são excretados inalterados na urina durante as primeiras 6 horas após administração de um único comprimido de CLAVAMOX 250/125 mg ou 500/125 mg. A amoxicilina também é parcialmente excretada na urina sob a forma de ácido peniciloico inactivo, em quantidades equivalentes a 10 - 25% da dose inicialmente administrada. No Homem, o ácido clavulânico é extensamente metabolizado dando origem ao ácido 2,5-dihidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pirrol-3-carboxílico e a 1-amino-4-hidroxi-2-butanona, e é eliminado na urina e nas fezes, e no ar expirado sob a forma de dióxido de carbono. **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA:** A amoxicilina e clavulanato administrados em combinação 2:1 ou clavulanato administrado isoladamente não afectaram o desempenho de acasalamento da geração parental (F1), fertilidade, gravidez, (incluindo o desenvolvimento embrionário e fetal) ou parto. Adicionalmente não se observaram efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrio-fetal, nem alteração na viabilidade, crescimento, desenvolvimento, comportamento ou função reprodutora dos descendentes (F1). O clavulanato de potássio isolado ou combinado com amoxicilina em 1:2 ou 1:4 não demonstrou potencial genotóxico numa ampla bateria de estudos de genotoxicidade, *in vitro* e *in vivo*. **INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS - Lista de Excipientes:** CLAVAMOX 500: Celulose microcristalina, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico, hipromelose, macrogl 4000, macrogol 6000, dióxido de titânio (E-171) e dimeticona. CLAVAMOX DT: Celulose microcristalina, carboximetilamido de sódio, macrogl 4000, macrogol 6000, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E-171). CLAVAMOX 125, pó para suspensão oral e CLAVAMOX 250 pó para suspensão oral: Ácido cítrico anidro, citrato de sódio anidro, benzoato de sódio, celulose microcristalina, goma xantana, sílica coloidal anidra, sílica coloidal hidratada, aromas de morango e banana, aspartamo (E-951). CLAVAMOX DT 400, pó para suspensão oral: Crospovidona, dióxido de silício anidro, carmelose sódica, goma xantana, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, benzoato de sódio, aspartamo (E-951) e aroma de morango. **NATUREZA E CONTEUDO DO RECIPIENTE:** Comprimidos revestidos por película, são acondicionados em blister de polietileno/alumínio inseridos em caixa de cartão. Pó para suspensão oral: frasco de vidro âmbar, contendo pó esbranquado, acondicionado em caixa de cartão. **INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO E DE MANIPULAÇÃO:** Para administração de suspensão oral a crianças com menos de 3 meses, pode utilizar-se uma seringa graduada de forma a assegurar a dispensa de volumes precisos e reprodutíveis. Para administração a crianças até aos 2 anos, as suspensões de CLAVAMOX podem ser diluídas para metade da concentração com água. **Modo de preparação das suspensões orais:** 1) Para preparar as suspensões: Agitar o frasco até soltar bem o pó do fundo, Juntar 4 ou 5 colheres medida de água, rolhar e agitar até obter uma suspensão uniforme; Juntar mais água até ao nível da marcação, e agitar novamente. 2) Após preparação, a suspensão deve ser mantida no frasco, bem rolhada, no frigorífico (2°C -8°C) e ser utilizada no prazo de 7 dias ou de 10 dias no caso das embalagens de 150 ml de Clavamox 125 e Clavamox 250. 3) A embalagem inclui uma colher medida. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Laboratórios BIAL - À Av. da Siderurgia Nacional - 4745-457 S. Mame do Coronado - Portugal. **NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** CLAVAMOX 500, emb. 16 comp. - 9588822 - PVP: €12,09; CLAVAMOX 500, emb. 30 comp. - 4716197 - PVP: €20,43; CLAVAMOX DT, emb. 6 comp. - 4716296 - PVP: €29,83; CLAVAMOX DT, emb. 12 comp. - 4716395 - PVP: €17,60; CLAVAMOX DT, emb. 18 comp. - 9785105; CLAVAMOX DT, emb. 24 comp. - 4716494 - PVP: €17,80; CLAVAMOX 125, emb. 100 ml - 9596213; CLAVAMOX 125, emb. 60 ml - 4596239; CLAVAMOX 125, emb. 75 ml - 4727897 - PVP: €4,34; CLAVAMOX 125, emb. 150 ml - 4823191 - PVP: €7,81; CLAVAMOX 250, emb. 100 ml - 9596254; CLAVAMOX 250, emb. 60 ml - 4596247; CLAVAMOX 250, emb. 75 ml - 4727699 - PVP: €7,42; CLAVAMOX 250, emb. 150 ml - 4727798 - PVP: €13,36; CLAVAMOX DT 400, emb. 100 ml - 2922789; CLAVAMOX DT 400, emb. 70 ml - 2922698 - PVP: €12,26. **Nem todas as autorizações podem estar comercializadas. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** CLAVAMOX 500 - Data da primeira autorização: 1984.05.23; Data de revisão: 1994.09.15; Data da renovação: 1999.09.15. CLAVAMOX 125 e Clavamox 250: Data da primeira autorização: 1984.10.01; Data de revisão: 1994.09.15; Data da renovação: 1999.09.15. CLAVAMOX DT: Data da primeira autorização: 1990.11.05; Data da renovação: 2000.11.05. **CLAVAMOX DT 400:** Data da primeira autorização: 1984.10.01; Data da renovação: 1999.05.23. **DATA DE APROVAÇÃO DO TEXTO:** Agosto de 2005. **Informação complementar fornecida a pedido. Medicamento sujeito a receita médica. Sob licença de SmithKline Beecham, plc UK. DIDSMF051121**

Laboratórios Bial

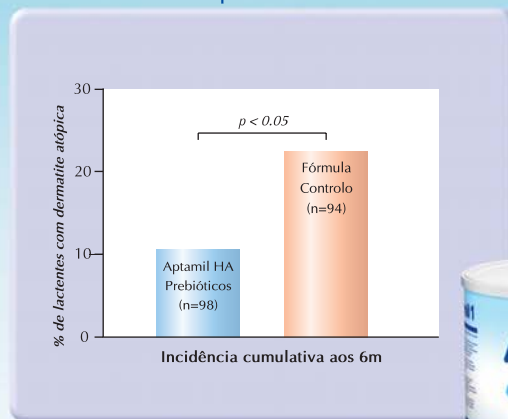
À Av. DA SIDERURGA NACIONAL • 4745-457 S. MAME DO CORONADO - PORTUGAL
Capital Social €1.300.000.000 • Sociedade Anónima • Matrícula N.º 3864/973110
Conservatória do Registo Comercial da Trófa • Contribuinte 500 220 913
www.bial.com • info@bial.com



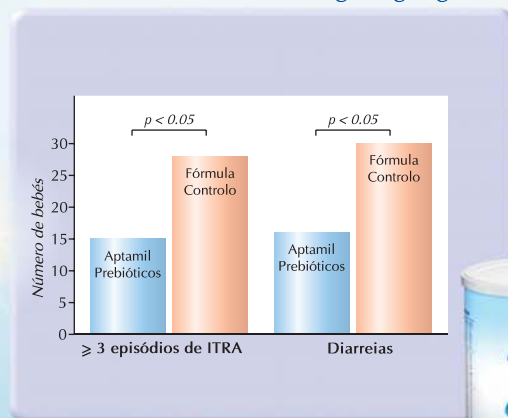
Pela 1ª vez, evidências clínicas demonstram o reforço do sistema imunitário do bebé.



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 €.

 **Zambon**
 www.zambon.pt

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



No equilíbrio da natureza, a saúde da sua pele.

D'Veia 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'Veia, 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'Veia uma maior capacidade hidratante, anti-irritante, preservando e restabelecendo o equilíbrio fisiológico e o pH cutâneo. D'Veia, 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 Willet 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

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

Spray Hidratante da Mucosa Oral

Limita a utilização de fármacos

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



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

SUSPENSÃO ORAL
de 45 a 70 mg/kg

-  **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**

