



Jornal Paranaense de Pediatria

EDITORES

Paulo Breno Noronha Liberalesso

Médico do Departamento de Neuropediatria e Neurofisiologia do Hospital Pequeno Príncipe; Supervisor do Programa de Residência Médica em Neuropediatria do Hospital Pequeno Príncipe.

Sérgio Antônio Antoniuk

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria; Coordenador do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP).

EDITORES ASSOCIADOS

Aristides Schier da Cruz

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica.

Donizetti Dimer Giamberardino Filho

Pediatra Diretor do Hospital Infantil Pequeno Príncipe.

Gilberto Pascolat

Preceptor da Residência Médica de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Luiza Kazuko Moriya

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina.

CONSELHO EDITORIAL

Alexandre Menna Barreto

Endocrinologista Pediátrico do Hospital Pequeno Príncipe.

Alfredo Löhr

Professor de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

Carlos A. Riedi

Professor de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia-Pneumologia Pediátrica.

Geraldo Graça

Médico Endocrinologista Pediátrico; Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da UFPR.

Gislayne C. Souza Nieto

Médica Neonatologista; Chefe da UTI Neonatal do Hospital Santa Brígida; Neonatologista da UTI Neonatal do Hospital Pequeno Príncipe.

Herberto José Chong Neto

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia e Imunologia; Pesquisador Associado do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná; Doutor em Medicina Interna, UFPR; Pós-Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, UFPR; Professor Titular de Medicina da Universidade Positivo.

Isac Bruck

Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

José Carlos Amador

Doutor em Pediatria pela UNICAMP. Pós-Doctor em Nutrição Enteral e Parenteral pela Universidade de Maastricht - Holanda. Professor Adjunto da Universidade Estadual de Maringá.

Katia Aceti Oliver

Neonatologista do Hospital Pequeno Príncipe e Hospital Maternidade Santa Brígida; Médica Pediatra com atuação na Área de Desenvolvimento do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas.

Kerstin Taniguchi Abagge

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Dermatologia Pediátrica.

Lucia Helena Coutinho dos Santos

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

Luiz Antônio Munhoz da Cunha

Chefe do Serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital Infantil Pequeno Príncipe.

Luiz Ernesto Pujol

Médico plantonista do pronto-socorro do Trauma Pediátrico do Hospital do Trabalhador; Vice-Presidente do CRM-PR; Diretor do Departamento de Defesa Profissional da Associação Médica do Paraná.

Mara Albonei Pianovski

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Hematopediatria.

Margarida Fatima Fernandes Carvalho

Professora Adjunta de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina, Doutora em Pediatria pela Universidade de São Paulo.

Mariana Faucz Munhoz da Cunha

Nefrologista Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe.

Marina Hideko Asshiyde

Professora de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Infectologia Pediátrica.

Mário Vieira

Preceptor em Gastroenterologia da Residência Médica em Pediatria do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Milton Elias de Oliveira

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste do Paraná - Cascavel.

Monica Nunes Lima

Professora Associada do Departamento de Pediatria da UFPR; Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e Adolescente do Departamento de Pediatria da UFPR.

Nelson Augusto Rosário Filho

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia e Imunologia.

Nelson Itiro Miyague

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Cardiologia Pediátrica.

Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva

Médica Neonatologista do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas; Professora Adjunta do Departamento de Pediatria - UFPR.

Rosana Marques Pereira

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Endocrinologia Pediátrica.

Vania Oliveira de Carvalho

Médica Pediatra com concentração em Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas; Professora Adjunta do Departamento de Pediatria - UFPR.

DIRETORIA SPP - TRIÊNIO 2016-2018

Presidente: Kerstin Taniguchi Abagge (Curitiba)

Presidente de Honra: Eliane Mara Cesário Pereira Maluf (Curitiba)

1º Vice-Presidente: Victor Horácio de Souza Costa Junior (Curitiba)

2º Vice-Presidente: Milton Macedo de Jesus (Londrina)

3º Vice-Presidente: Kennedy Long Schisler (Foz do Iguaçu)

4º Vice-Presidente: Antonio Carlos Sanseverino Filho (Maringá)

Secretário Geral: Tsukiyo Obu Kamoi (Curitiba)

1º Secretário: Geórgia Morgenstern Milani (Curitiba)

2º Secretário: Paulo Breno Noronha Liberalesso (Curitiba)

Tesouraria

1º Tesoureiro: Cristina Terumy Okamoto (Curitiba)

2º Tesoureiro: Julio Cesar Pereira Dias (Pato Branco)

Conselho Fiscal: Armando Salvatierra Barroso (Curitiba),

Carlos Oldenburg Neto (Curitiba), Mario Cesar Vieira

(Curitiba), Fabiano Steil da Silva (Curitiba), Iná Maria Frias

Cabral Arthur (Maringá)

Comissão de Sindicância: Dorivam Nogueira (Curitiba),

Rosana Marques Pereira (Curitiba), Marcia Bandeira

(Curitiba), Renato Tamemiro (Cascavel), Heloisa Simonini

Delfino (Londrina)

Conselho Consultivo: Rosangela de Fatima Iteraminense

Garbers (Curitiba), Jocemara Gurmini (Curitiba), Marcelo

Almeida Costa (Curitiba), Wilma Suely Ribeiro Reque (Ponta

Grossa), Naiza Alessandra Dornelles (Maringá)

Diretoria de Defesa Profissional

Coordenadores: Gislayne Castro e Souza de Nieto (Curitiba),

Armando Salvatierra Barroso (Curitiba) e Milton Macedo de

Jesus (Londrina)

Diretoria de Cursos, Eventos e Promoções

Coordenadora: Gislayne Castro e Souza de Nieto (Curitiba)

Diretoria de Ensino e Pesquisa

Coordenadores: Victor Horácio de Souza Costa Junior

(Curitiba), Cristina Okamoto (Curitiba), Tony Tannous Tahan

(Curitiba) e Débora Carla Chong e Silva (Curitiba)

Diretoria de Publicações

Coordenadores: Sérgio Antoniuk (Curitiba), Paulo Breno

Noronha Liberalesso (Curitiba) e Vania Oliveira de Carvalho

(Curitiba)

Diretoria de Relações

Coordenador: Kennedy Long Schisler (Foz do Iguaçu)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA

Departamento de Adolescência

Presidente: Iolanda Maria Novadzki

Departamento de Aleitamento Materno e Puericultura

Presidente: Marcelo Grott Lobo

Departamento de Alergia - Imunologia

Presidente: Alexsandro Zavadniack

Departamento de Cardiologia

Presidente: Cristiane Nogueira Binotto

Departamento de Dermatologia

Presidente: Juliana Loyola

Departamento de Endocrinologia

Presidente: Rosana Marques Pereira

Departamento de Gastroenterologia

Presidente: Mário Cesar Vieira

Departamento de Hemato-Oncologia

Presidente: Lisandro Lima Ribeiro

Departamento de Infectologia

Presidente: Tony Tannous Tahan

Departamento de Nefrologia

Presidente: Lucimary de Castro Sylvestre

Departamento de Neonatologia

Presidente: Regina Vieira Cavalcante Silva

Departamento de Neurologia

Presidente: Simone Karuta

Departamento de Nutrologia

Presidente: Denise Tiemi Miyakawa

Departamento de Otorrinolaringologia

Presidente: Rodrigo Guimarães Pereira

Departamento de Pneumologia

Presidente: Débora Carla Chong e Silva

Departamento de Reumatologia

Presidente: Marcia Bandeira

Departamento de Saúde Mental

Presidente: Jussara Ribeiro dos Santos Varassin

Departamento de Segurança da Criança e do Adolescente

Presidente: Luci Yara Pfeiffer

Departamento de Suporte Nutricional

Presidente: Izaura Merola Faria

Departamento de Terapia Intensiva

Presidente: Sandra Lange Zaponi Melek

Referência em Genética

Salmo Raskin

Referência em Oftalmologia

Ana Tereza Ramos Moreira e Christie Graf Ribeiro

Referência em Ortopedia

Edilson Forlim e Jamil Faisal Soni

Referência em Radiologia

Dolores Bustelo

JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA - ANO 18, NÚMERO 04, 2017.

O Jornal Paranaense de Pediatria é o órgão oficial da Sociedade Paranaense de Pediatria para publicações científicas.

Correspondência para: SPP - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 - 80510-090 - Curitiba-PR - Tiragem: 500 exemplares

Sociedade Paranaense de Pediatria - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 Telefone: 41 3223-2570 Fax: 41 3324-7874 Curitiba-PR

Http://www.spp.org.br - e-mail: sppediatria@hotmail.com

Projeto gráfico, diagramação e editoração: Fidellize Comunicação e Design Tel.: 41 99644-8959 fidellize25@yahoo.com.br Curitiba-PR

EDITORIAL

Mais um ano se encerra com muitas realizações na Sociedade Paranaense de Pediatria. Os eventos científicos deste ano trouxeram inovação e capacitação, foram vários cursos PALS, de Reanimação Neonatal, Transporte do RN, além de Jornadas e Simpósios.

Os CIRAPs (Cursos Itinerantes de Reciclagem e Atualização em Pediatria) aconteceram em Cascavel e Maringá e a Atualização em Pediatria, com público médio de 50 pediatras todas as primeiras quartas-feiras do mês contaram com temas importantes para o dia-a-dia do Pediatra.

O curso preparatório para o TEP aconteceu em 3 semanas intensivas de preparação para a prova de título com participação maciça dos residentes de todos os serviços.

A segunda edição do Uptodate em Pediatria confirmou o sucesso da primeira, com palestras dinâmicas e assuntos de consultório sempre trazidas de maneira prática e culminou com o Pediatra na Praça, que aconteceu no Parque Barigui com atividades da Liga de Pediatria, dos departamentos científicos da SPP e também com a presença da Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria, Dra Luciana Rodrigues Silva, que decidiu levar a ideia para todo o Brasil no mês do Pediatra. Mais uma vez o Paraná sendo exemplo para o Brasil.

Para o ano que vem sediaremos o Dermaped 2 (Simpósio Internacional de Dermatologia Pediátrica) e o Congresso Brasileiro de Nefrologia Pediátrica em Curitiba e o Simpósio de Reanimação Neonatal em Foz do Iguaçu, além dos eventos locais: Simpósio de Vacinas, Jornada de Genética e Autismo, 2º Seminário Nacional sobre o *Bullying*, terminando com o Congresso Paranaense de Pediatria/Jornada Paranaense Integrada de Alergia, Pneumologia e Dermatologia. Ufa! Muito trabalho pela frente, mas com uma equipe unida e disposta a fazer sempre melhor pela Pediatria!

Tenham um excelente final de ano e um 2018 cheio de alegrias e realizações e...
...um Pediatra para chamar de seu!

São os votos da Sociedade Paranaense de Pediatria.

Kerstin Taniguchi Abagge
Presidente

A PREVALÊNCIA DE TDAH EM ADOLESCENTES INFRATORES

PREVALENCE OF ADHD IN ADOLESCENT OFFENDERS

LRR. Carvalho¹, MC. Santos²

Instituição vinculada: Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG.

Resumo

Introdução: o TDAH - Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade é um dos transtornos comportamentais mais comuns em crianças e adolescentes e acredita-se que um de seus desfechos desfavoráveis possa ser a delinquência.

Objetivos: analisar a prevalência de TDAH em adolescentes infratores de uma unidade socioeducativa de Ponta Grossa, buscando uma possível relação entre a presença do transtorno, a gravidade do delito, a reincidência no sistema socioeducativo e o uso precoce de álcool, tabaco e drogas ilícitas.

Métodos: estudo descritivo com análise secundária. Foram coletados dados socioeconômicos, clínicos e infracionais e aplicado o questionário SNAP-IV em 60 adolescentes infratores. Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente. O valor tido como de significância estatística foi <0,05.

Resultados: a prevalência de TDAH encontrada foi de 48,3%. Não foi observada maior gravidade dos delitos, nem maior taxa de reincidência no grupo com TDAH. Foi constatado menor idade de realização do primeiro delito, menor idade do primeiro uso de álcool, tabaco e drogas ilícitas, além de maior consumo destas substâncias no grupo com TDAH.

Conclusão: considerando-se a alta prevalência de TDAH em adolescentes infratores, ressalta-se a importância de campanhas de identificação e tratamento de indivíduos com TDAH como forma de prevenção de comportamentos delinquentes.

Palavras-chave: TDAH; adolescentes infratores; delinquência.

Abstract

Introduction: ADHD is one of the most common behavioral disorders in children and adolescents and it is believed that one of its unfavorable outcomes may be delinquency.

Objectives: to analyze the prevalence of ADHD in juvenile offenders from a socio-educational unit in Ponta Grossa, seeking a possible relationship between the presence of the disorder, the severity of the offense, recidivism in the socio-educational system and the early use of alcohol, tobacco and illicit drugs.

Methods: descriptive study with secondary analysis. Socioeconomic, clinical and infractional data were collected and the SNAP-IV questionnaire was applied to 60 juvenile offenders. The obtained data were statistically evaluated. The value considered as of statistical significance was <0.05.

Results: the prevalence of ADHD was 48.3%. No greater crime severity was observed, nor a higher rate of recidivism in the ADHD group. It was observed a lower age of first offense, lower age of first use of alcohol, tobacco and illicit drugs, and higher consumption of these substances in the group with ADHD.

Conclusion: considering the high prevalence of ADHD in adolescent offenders, it is important to highlight the importance of campaigns for the identification and treatment of individuals with ADHD as a way of preventing delinquent behavior.

Key words: ADHD; adolescent offenders; delinquency.

1. Mestre, Professora do Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa-PR.

2. Acadêmica do 4º ano, Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa-PR.

Introdução

Ao longo dos anos, tem-se observado um aumento no número de adolescentes em conflito com a lei¹. A violência nessa faixa etária é um expressivo problema de saúde pública, quando se consideram seus impactos nos índices de morbidade e mortalidade, além do elevado custo produzido pela assistência às vítimas e aos jovens infratores.

Estudos apontam para uma alta prevalência de transtornos mentais nessa população, sendo o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) um dos mais frequentes, juntamente com os Transtornos de Conduta, de Ansiedade e de Uso de Substâncias^{2,3}. O TDAH é um dos transtornos comportamentais mais comuns da infância e também um dos distúrbios do neurodesenvolvimento mais diagnosticados em crianças e adolescentes⁴. Sua prevalência na faixa etária escolar é de 5,3%⁵.

Seu diagnóstico é essencialmente clínico, caracterizado por um quadro persistente de desatenção e/ou hiperatividade, presente antes dos 12 anos de idade, com sintomas impulsivos causando prejuízos em diferentes ambientes sociais, responsáveis por perdas funcionais na escola, em casa e até mesmo nas atividades de lazer⁹. Está frequentemente associado a outras doenças psiquiátricas, como Transtornos Disruptivos, distúrbios do sono e de aprendizagem^{6,7}. Na adolescência a impulsividade induz ao uso precoce de todos os tipos de substâncias, além de ser considerada fator de risco para o desenvolvimento do Transtorno de Conduta^{7,8}.

O TDAH pode evoluir de três maneiras: na primeira o indivíduo sofre apenas atraso no desenvolvimento intelectual, mas ao início da juventude ele já não apresenta mais nenhuma perda funcional. Na segunda, a evolução é considerada persistente e os portadores apresentam manifestações do transtorno na vida adulta, associado eventualmente a dificuldades emocionais e sociais. E por fim, na terceira, o curso caminha para a decadência no qual o TDAH junta-se a outras manifestações psicopatológicas graves como alcoolismo, abuso de drogas, depressão e criminalidade⁸. A persistência do transtorno ao longo da vida envolve preditores como a gravidade do transtorno, situações adversas na infância, história familiar de TDAH e comorbidades psiquiátricas⁹.

Não há dúvidas de que a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade refletem negativamente para o processo de socialização do indivíduo, podendo desencadear comportamentos antissociais, violentos e delinquência⁸. Contudo, evidências da redução de prejuízos em adultos que receberam tratamento para o TDAH na infância¹⁰ inferem que uma intervenção precoce se faz necessária para a prevenção desses agravos.

O crescente número de adolescentes em conflito com a lei e a presença de transtornos psiquiátricos, em especial o TDAH, nessa população, justificam a importância do presente trabalho. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a prevalência de TDAH em adolescentes infratores de uma unidade socioeducativa de Ponta Grossa, buscando uma possível relação entre a presença do transtorno, a gravidade do delito, a reincidência no sistema socioeducativo e o uso precoce de álcool, tabaco e drogas ilícitas.

Tais dados contribuem para a reflexão de políticas públicas mais eficazes, que busquem a detecção e intervenção precoce do TDAH em crianças e adolescentes, como forma de prevenção de delitos e melhor assistência de saúde mental aos jovens em conflito com a lei, contribuindo para o processo de recuperação e ressocialização

desses indivíduos.

Métodos

Estudo descritivo com análise secundária. Foram avaliadas características socioeconômicas, clínicas e correspondente aos atos infracionais de 60 adolescentes infratores do Centro de Socioeducação de Ponta Grossa, Paraná. Os adolescentes pesquisados foram selecionados aleatoriamente e de acordo com a disponibilidade da instituição.

Foram incluídos no estudo adolescentes em cumprimento de medida socioeducativa de internação, com idade entre 12 e 21 anos, aptidão física e mental para participar da entrevista e que assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos do estudo adolescentes com incapacidade cognitiva e comportamental ou que não aceitaram participar da pesquisa. Os adolescentes eram convidados a participar do estudo nos seus horários livres de atividades.

Definições e Critérios

A coleta de dados foi realizada entre julho de 2016 a março de 2017, de forma padronizada. Após a explicação sobre os objetivos da pesquisa, sobre os aspectos relacionados a ela e que os resultados seriam tratados com confidencialidade, com garantia do anonimato das informações, o pesquisador participante do estudo aplicava o questionário perfil do adolescente, e em seguida o MTA-SNAP-IV¹¹ e o ABIPEME¹². Para traçar o perfil da amostra foi aplicado questionário elaborado pela autora da pesquisa e para a determinação da ocorrência do TDAH e classificação em subtipos, foram usados os critérios diagnósticos do DSM-V-TR⁶.

Análise estatística

As variáveis socioeconômicas, clínicas e correspondente aos atos infracionais foram analisadas utilizando-se frequências absolutas e relativas. O testes Qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher e T de Student foram utilizados para avaliar a associação das diversas variáveis (idade, classe social, escolaridade, idade do primeiro delito, severidade do delito, abuso na infância, tratamento psiquiátrico anterior, uso de drogas, entre outras) com a variável de desfecho (pacientes com e sem TDAH). Os dados foram processados no banco de dados Excel 2010. A análise estatística foi obtida com auxílio do programa MedCalc Statistical Software, versão 17.5.5.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, sob parecer CEP número 2.019.568.

Resultados

Características da amostra

A amostra foi composta por 46 adolescentes do gênero masculino e 14 do gênero feminino, com média de idade de 16,5 anos ($\pm 1,3$). Houve predomínio da raça branca (50%), seguida pela parda (38,3%) e negra (11,6%). Em relação à classe social, 10 adolescentes pertenciam à classe B (16,6%), 45 à classe C (75%) e 5 à classe D (8,3%).

Dos 60 adolescentes, apenas 11 (18,3%) frequentavam a escola quando foram apreendidos. Quanto ao grau de instrução, a maioria estava no ensino fundamental II (tabela 1). Trinta e nove menores (65%) informaram ter trabalhado em algum momento da vida e 28 (46,6%) estavam trabalhando na ocasião da apreensão.

Sobre o contexto mórbido progressivo, 16 (26,7%) deles relataram tratamento psiquiátrico anterior, destes, dois (3,3%) já haviam feito uso de metilfenidato. Oito adolescentes (13,3%) referiram história de abuso físico, sexual ou negligência.

No âmbito familiar, 37 adolescentes (61,7%) apresentavam algum ente em conflito com a lei e 44 (73,3%) possuíam usuários de álcool e drogas na família. Vinte e três (38,3%) referiram história familiar de transtorno mental e oito (13,3%) relataram casos de suicídio de parentes próximos.

No que se refere a situação conjugal dos pais, a maioria era separada (55%). Quanto à escolaridade, 33,3% dos progenitores possuíam apenas o ensino fundamental I. E com relação à história mórbida familiar, sete pais (11,7%) e cinco mães (8,3%) realizavam tratamento psiquiátrico.

Dos delitos, o roubo foi o mais frequente, em 29,9% dos casos, seguido de tráfico de drogas, em 16,5% dos casos, e homicídio, em 13,4% (tabela 2). A reincidência no sistema socioeducativo foi observada em 19 casos (31,7%). E a média de idade da realização do primeiro delito foi de 14,3 anos ($\pm 1,77$).

Os delitos foram classificados de acordo com sua severidade como graves em 32% dos casos (homicídio, tentativa de homicídio, latrocínio, ocultação de cadáver e estupro) e leves nos demais casos (agressão, ameaça, desacato, depredação de propriedade, furto, porte de arma, receptação, roubo e tráfico de drogas).

Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Dos 60 adolescentes, 29 (48,3%) foram classificados como sugestivos de TDAH. Destes, 14 (48,3%) apresentavam predomínio de hiperatividade e impulsividade, quatro (13,8%) predomínio de desatenção e 11 (37,9%) apresentavam o tipo combinado do transtorno. Com relação ao gênero, havia 10 meninas (34,5%) e 19 meninos (65,5%). Assim como nos meninos, houve predomínio da hiperatividade entre as meninas (60%), seguido do tipo combinado (30%) e da desatenção (10%).

Quanto ao perfil dos delitos, os mais cometidos foram: roubo em 13 casos (25%), tráfico de drogas em 10 casos (19,2%), homicídio em seis casos (11,5%) e tentativa de homicídio em quatro casos (7,7%). Em 28,8% das situações ocorreram delitos graves e a reincidência foi observada em 34,5% dos casos (tabela 4). Foi encontrada menor idade atual ($p=0,03569$) e menor idade do primeiro delito na população com TDAH ($p=0,00168$).

No que se refere à história mórbida progressiva, 10 (34,48%) adolescentes receberam tratamento psiquiátrico em algum momento da vida, e seis (20,7%) já haviam sido internados em clínicas de reabilitação. Quanto à história familiar, os pais haviam recebido tratamento psiquiátrico em 24,13% dos casos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à história de tratamento psiquiátrico dos adolescentes ($p=0,302$) e dos pais ($p=0,651$) entre os grupos com e sem TDAH. Foi observada associação positiva entre TDAH e situações de abuso na infância ($p=0,045$). Das oito situações de abuso relatadas, sete aconteceram entre os adolescentes com TDAH.

A droga com maior número de usuários foi o álcool e a com menor número de usuários foi o crack. Este resultado foi encontrado na população com TDAH e sem TDAH (tabela 4). A idade de primeiro uso do álcool, tabaco e cannabis foi menor no grupo com TDAH (tabela 5). Quanto às quantidades ingeridas, houve maior ingestão de álcool e cannabis no grupo com TDAH (tabela 6).

Discussão

Aproximadamente metade dos adolescentes apresentaram achados clínicos compatíveis com o diagnóstico de TDAH, acima da prevalência mundial do transtorno, estimada em 5,3%⁷. O resultado encontrado é compatível com o de Doria⁵, em avaliação de 70 adolescentes infratores, e com o de Retz et al¹³, em análise de 129 detentos, ambos verificaram maior prevalência de TDAH nesses indivíduos em comparação com a população geral. A presença aumentada de TDAH nessa população pode evidenciar o papel do TDAH como fator de risco para a delinquência.

Barkley¹⁴ conclui, em sua revisão, que os três subtipos do TDAH apresentam prejuízos no controle inibitório que, especialmente em situações de provocação ou estímulo aversivo, podem levar a comportamentos mais agressivos e portanto a atos infracionais mais graves. Porém esse raciocínio não foi observado no presente estudo, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa em relação à gravidade do delito entre os grupos com e sem TDAH. Essa discordância sugere que a gravidade do delito não esteja associada apenas à presença do transtorno, mas também a outras variáveis como a presença de demais comorbidades psiquiátricas.

Não houve diferença estatisticamente significativa da reincidência infracional entre os grupos com e sem TDAH. Este resultado é diferente do que foi visto por Doria², que constatou aumento da reincidência no grupo com TDAH. E semelhante ao resultado de Greiger et al¹⁵ que, em avaliação de 283 jovens infratores, não observaram maior reincidência criminal em portadores de TDAH. Assim como na gravidade do delito, esta divergência infere que existam outros fatores associados ao cometimento de novos atos infracionais.

Embora haja uma aparente falta de associação entre TDAH e reincidência no sistema socioeducativo, houve diferença significativa na idade atual e na idade do primeiro delito entre os grupos com e sem TDAH. Os adolescentes com o diagnóstico compatível de TDAH são, no geral, mais novos e cometem o primeiro ato infracional mais cedo em comparação aos adolescentes do grupo sem TDAH. Este resultado sugere que tal transtorno tende a apresentar comportamentos delinquentes mais precocemente. Semelhante a este estudo, Grieger et al¹⁵ encontraram relação negativa significativa entre o número de sintomas de TDAH e a idade da primeira apreensão.

Com relação ao uso de drogas, houve diferença significativa na idade do primeiro uso de álcool, tabaco, cannabis e cocaína entre os grupos com e sem TDAH. Sobre o tabaco, o resultado foi semelhante ao de Osland et al¹⁶, que verificaram, em uma amostra de 25.113 jovens acima de 15 anos, que indivíduos com TDAH começam a fumar em idade mais jovem. Em relação à cocaína, equivalente a esse estudo, Dunne et al.¹⁷ encontraram menor idade do primeiro uso de tal substância em pacientes com TDAH, na avaliação de 941 usuários. No que diz respeito ao álcool, o resultado foi similar ao de Ercan et al.¹⁸, que observaram menor idade de início do uso de álcool em pacientes com TDAH. E sobre a cannabis, o resultado foi semelhante ao de Bidwell et al.¹⁹, que encontraram menor idade de início do uso da cannabis em pacientes com TDAH, na avaliação de 376 estudantes.

Quanto a quantidade de drogas consumida, houve diferença considerável no consumo de álcool e tabaco, e diferença limítrofe no consumo da cannabis entre os grupos com e sem TDAH. Em relação ao consumo de álcool, o resultado foi semelhante ao de Osland et al.¹⁶, que constataram maior consumo de álcool em indivíduos com

TDAH. Sobre o tabaco e a *cannabis*, o mesmo resultado foi observado por Gálera *et al.*²⁰, que evidenciaram também um maior consumo dessas substâncias em indivíduos com TDAH, no acompanhamento de 1103 jovens por cerca de 18 anos. Estes resultados são preocupantes quando se considera o risco de desfechos trágicos, dado que, Ruchkin *et al.*²¹, na análise de 370 jovens delinquentes com comportamento suicida, observaram que a associação do TDAH com a dependência de drogas aumentou significativamente o risco de ideação suicida, enquanto a associação TDAH com abuso de álcool aumentou o risco de tentativas de suicídio.

Em relação às situações de abuso na infância, foi observada diferença significativa entre os grupos com e sem TDAH. Um maior número de abusos na infância foi encontrado no grupo com o transtorno. Este resultado fortalece o estudo de Bielas *et al.*²², que constataram o impacto das situações de abuso na infância em relação a transtornos psiquiátricos na adolescência, na avaliação de 226 adolescentes infratores. Este resultado sugere que situações adversas na infância podem corroborar para o surgimento ou a permanência de transtornos psiquiátricos, como o TDAH, na adolescência.

Finalizando a avaliação desta população, foi possível observar que há uma alta prevalência de TDAH entre adolescentes infratores. Não foi observada maior gravidade dos delitos, nem maior taxa de reincidência no grupo com TDAH, porém foi constatado que indivíduos com TDAH entram para a criminalidade mais cedo que os demais. O mesmo foi observado para o uso de substâncias, visto que adolescentes com TDAH experimentam álcool, tabaco e *cannabis* mais precocemente, além de consumirem tais drogas em maior quantidade. Outro aspecto importante constatado foi o elevado índice de situações de abuso relatadas pelos adolescentes do grupo com TDAH.

Apesar da alta prevalência do transtorno nesta população, houve apenas dois relatos de tratamento específico para o TDAH, dado esse que reflete a ineficiência dos

serviços públicos de saúde mental para crianças e adolescentes. Obter uma compreensão mais profunda desta realidade é fundamental para o desenvolvimento de abordagens mais efetivas na redução da criminalidade. Os resultados desta pesquisa podem auxiliar futuros estudos e campanhas de identificação e tratamento precoces de indivíduos com TDAH, visando à prevenção de comportamentos delinquentes na população jovem.

Tabela 1. Nível de escolaridade dos adolescentes infratores.

Escolaridade	N	%
Nenhuma	1	1,7
Fundamental I	6	10
Fundamental II	45	75
Ensino médio	8	13,3

Fonte: autores (2017)

Tabela 2. Tipos de delitos e porcentagens.

Delitos	n	%
Agressão	3	3,1
Ameaça	1	1
Depredação	1	1
Desacato	1	1
Estupro	1	1
Formação de quadrilha	1	1
Furto	4	4,2
Homicídio	13	13,4
Latrocínio	9	9,3
Ocultação de cadáver	1	1
Porte de arma	6	6,2
Receptação	4	4,2
Roubo	29	29,9
Tentativa de homicídio	7	7,2
Tráfico	16	16,5
Total	97	100

Fonte: autores (2017)

Tabela 3. Idade, severidade dos delitos e reincidência geral e nos grupos TDAH e não-TDAH.

	Geral (n)	TDAH (n)	nTDAH (n)	p
Idade 1º delito	14,13±1,177 (60)	13,44±1,881 (29)	14,77±1,407 (31)	0,00168*
Delitos graves	31	15	16	0,62583**
Delitos leves	66	37	29	0,62583**
Reincidência	19	10	9	0,86039**

*Teste T de Student **Teste Qui-quadrado

Fonte: autores (2017)

Tabela 4. Uso de substâncias nos grupos TDAH e não-TDAH.

	Uso de substâncias		p
	TDAH	nTDAH	
Álcool	26	23	0,1837*
Cannabis	25	22	0,2133*
Tabaco	20	18	0,4307*
Cocaína	9	6	0,3763*
Crack	3	0	0,1067**

*Teste Qui-quadrado **Teste Exato de Fischer

Fonte: autores (2017)

Tabela 5. Idade do primeiro uso de substâncias geral e nos grupos TDAH e não-TDAH.

	Geral (média±DP)	TDAH (n)	nTDAH (n)	p**
Idade atual	16,53±1,359 (60)	16,20±1,319 (29)	16,84±1,344 (31)	0,035*
Idade de primeiro uso				
Tabaco	12,60±2,099 (38)	11,85±2,230 (20)	13,44±1,616 (18)	0,007*
Álcool	13,06±2,258 (49)	12,08±2,431 (26)	14,17±1,409 (23)	0,002*
Cannabis	13,04±1,667 (47)	12,44±1,827 (25)	13,73±1,162 (22)	0,002*
Cocaína	14,00±2,285 (15)	13,78±1,787 (9)	14,33±1,032 (6)	0,230*
Crack	13,00±3,162 (4)	12,00±3,000 (3)		

*Teste T de Student **Adolescentes com e sem TDAH

Fonte: autores (2017)

Tabela 6. Quantidade de substâncias utilizadas nos grupos TDAH e não-TDAH.

Quantidade usada de álcool, tabaco e drogas ilícitas	TDAH (média±DP)	nTDAH (média±DP)	p*
Álcool (l/sem)	6,97±7,342	2,96±1,823	0,0124
Cannabis (U/d)	8,42±7,730	5,56±2,189	0,0595
Tabaco (U/d)	25±13,228	18,18±8,825	0,0455
Cocaína (g/sem)	4,56±2,921	2±0,0956	
Crack (g/sem)	14,5±0,707		

*T de Student

Fonte: autores (2017)

Referências Bibliográficas

- Waiselfisz JJ. Mapa da violência 2012: crianças e adolescentes no Brasil. São Paulo: Instituto Sangari, 2012.
- Doria GMS. Avaliação dos transtornos psiquiátricos em adolescentes em conflito com a lei. Curitiba. Tese [Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente] - Universidade Federal do Paraná; 2011.
- Teplin LA, Abram KM, McClelland GM, Dulcan MK. Comorbid psychiatric disorders in youth in juvenile detention. Arch Gen Psychiatry. 2003 Nov; 60(11):1097-1108.
- Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004 Jun; 43(6):727-734.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164:948-8.
- American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). 2013.
- Heidi M, Feldman M, Reiff M. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. The New England Journal of Medicine. Feb 2014; 370:9.
- Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Jetton JG, Chen L, Mick E, et al. Is childhood oppositional defiant disorder a precursor adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996; 35(9): 1193-1204.
- Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996; 35:343-351.
- Faraone SV, Wilens T. Does stimulant treatment lead to substance use disorders? J Clin Psychiatry. 2003; 64(11):9-13.
- Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D. Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. Rev Psiquiatr Rio Gd Sul. 2006 Dec; 28(3):290-297.
- Critério de classificação econômica Brasil: Abipeme. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (2011).
- Retz W, Rosler M. Association of ADHD with reactive and proactive violent behavior in a forensic population. Atten Defic Hyperact Disord. 2010 Dec; 2(4):195-202.
- Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. Psychol Bull. 1997 Jan;121(1):65-94.
- Grieger L, Hosser D. Attention deficit hyperactivity disorder does not predict criminal recidivism in Young adult offenders: results from a prospective study. International Journal of Law and Psychiatry. 2012; 35: 27-34.
- Osland S, Hirsch L, Pringsheim T. Smoking, alcohol and drug use in youth and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. BJ Psych Open 2017 May 3(3): 141-146.
- Dunne EM, Hearn LE, Rose JJ, Latimer WW. ADHD as a risk factor for early onset and heightened adult problem severity of illicit substance use: an accelerated gateway model. Addict Behav. 2014 Dec;39(12):1755-8.
- Ercan ES, Coskunol H, Varan A, Toksöz. Childhood attention deficit/hyperactivity disorder and alcohol dependence: a 1-year follow-up. Alcohol Alcohol. 2003 Jul-Aug; 38(4):352-6.
- Bidwell LC, Henry EA, Willcutt EG et al. Childhood and current ADHD symptom dimensions are associated with more severe cannabis outcomes in college students. Drug Alcohol Depend 2014 Feb 1;153:88-94.
- Galéra C, Pingault JB, Fombonne E, Michel G, Lagarde E, Bouvard MP, Melchior M. Attention problems in childhood and adult substance use. J Pediatr. 2013 Dec;163(6):1677-83.
- Runchkin V, Kuposov RA, Koyanagi A, Stickley A. Suicidal behavior in juvenile delinquents: the role of ADHD and other comorbid psychiatric disorders. Child Psychiatry Hum Dev. 2016 Oct; published online.
- Bielas H, Barra S, Skrivaneck C, Aebi M, Steinhausen HC, Bessler C, Plattner B. The associations of cumulative adverse childhood experiences and irritability with mental disorders in detained male adolescent offenders. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health. 2016; 10:34.

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: CLINICAL AND LABORATORIAL CHARACTERISTICS

Bernardo H. V. Mafra¹, Matheus S. Evangelista¹, Suzana N. França², Rosana M. Pereira², Luiz de Lacerda³,
Julienne A. R. de Carvalho⁴

Instituição vinculada: Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR.

Resumo

Objetivo: analisar características clínicas e laboratoriais de meninos com diagnóstico de puberdade precoce central.

Método: estudo epidemiológico retrospectivo e descritivo. Foram avaliados 13 prontuários de pacientes do sexo masculino com diagnóstico de puberdade precoce central, tratados com análogos do GnRH, no período de 1986 a 2016. Os dados também foram comparados com os de meninas (estudo prévio de 133 meninas com puberdade precoce central idiopática no mesmo serviço).

Resultados: a idade cronológica na primeira consulta foi 7,19±3,47 anos, no início dos sintomas 6,24±3,45, na pubarca 6,43±3,4 e ao início do tratamento 7,93±3,50 anos. As concentrações basais de LH e FSH foram de 2,40±1,22 e 3,40±2,10, sendo seus picos após estímulo com GnRH de 15,88±9,42 e 7,44±5,08 mUI/mL, respectivamente. A testosterona pré-tratamento foi 357,8±251,7 ng/dL. Comparando-se início e fim do tratamento, houve redução no escore Z da estatura (p=0.01), do escore Z do IMC (p=0.01) e do avanço da idade óssea (p=0.04). A velocidade de crescimento também diminuiu, comparando-se início e 3 anos de tratamento (p=0.002). O tratamento durou 3,84±2,75 anos. Comparado às meninas com puberdade precoce central idiopática, houve diferença na prevalência de comorbidades, maior nos meninos (p=0.01).

Conclusão: o tratamento da puberdade precoce central em meninos mostra-se seguro e eficaz, havendo similaridade na apresentação e resposta terapêutica entre meninos e meninas. Os dados analisados e o número de pacientes desse trabalho estão de acordo com outros estudos.

Palavras-chave: puberdade precoce; hormônio liberador de gonadotrofinas; endocrinologia.

Abstract

Aim: to analyze clinical and laboratorial characteristics of male patients diagnosed with central precocious puberty.

Methods: a retrospective and descriptive study. We evaluated 13 records of boys diagnosed with central precocious puberty treated with GnRH analogues, in the period of 1986 to 2016. The data were also compared to those found in girls (previous study in the same service).

Results: as for chronological age, we have the first consultation, onset of symptoms, pubarche and the beginning of treatment in 7.19±3.47, 6.24±3.45, 6.43±3.41 and 7.93±3.50 years old, respectively. The mean basal LH and FSH was 2.40±1.22 and 3.40±2.10 mIU/mL, with their peaks after stimulation with GnRH being 15.88±9.42 and 7.44±5.08 mIU/ml, respectively. The pretreatment testosterone level was 357.8±251.7 ng/dL. Comparing the beginning and the end of treatment, there was a reduction in the height z-score (p=0.01), BMI z-score (p=0.01) and bone age advancement (p=0.04). Growth rate also reduced, comparing the beginning and after 3 years of treatment (p=0.002). Treatment duration was 3.84±2.75 y. Compared to girls with central precocious puberty, there was difference in the prevalence of comorbidities, higher in boys (p=0.01).

Conclusion: the treatment of central precocious puberty in male patients appears to be safe and effective, besides, there is similarity in presentation and therapeutic response between boys and girls. The analyzed data and number of patients are in agreement with other studies.

Key words: precocious puberty; gonadotropin-releasing hormone; endocrinology.

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR. 2. Professoras adjuntas no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR. 3. Consultor de endocrinologia pediátrica na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR. 4. Professora do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

MSE: Rua Amintas de Barros, 240, torre B, ap. 1206 80060-205 Curitiba-PR

Telefone: (41) 99659-4081 e-mail: bernardo.hvm@gmail.com

Introdução

Puberdade Precoce (PP) é definida como o aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos, sendo classificada como central quando ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, ou periférica quando independe da produção de gonadotrofinas^{1,2}.

A incidência de puberdade precoce central (PPC) é de 1:5000 - 1:10000. É menos comum no sexo masculino (1 menino:3-23 meninas). Estima-se que 70% dos casos em meninos sejam de etiologia orgânica, incluindo causas neurológicas como hamartomas hipotalâmicos (causa neurológica mais comum), outros tumores de SNC, malformações, inflamação e trauma. Assim, exames de imagem de SNC são indispensáveis para a investigação de PPC em meninos, principalmente a ressonância nuclear magnética (RNM)^{3,4}.

A PPC mimetiza o desenvolvimento puberal normal, mas em idade precoce. Nos meninos ocorre aumento do volume testicular como primeiro sinal, e posterior desenvolvimento dos outros caracteres sexuais secundários. Avanço da idade óssea (IO) pode ser evidenciado através da radiografia de mãos e punhos. Assim, é importante a história clínica, exame físico e conhecimento da ordem do surgimento dos eventos puberais, bem como o reconhecimento de outros sinais e sintomas associados, para o diagnóstico correto de PPC^{3,5}.

Para o diagnóstico laboratorial utiliza-se a dosagem basal, e/ou após estímulo com GnRH de curta duração, de gonadotrofinas (LH e FSH) para confirmar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, além da dosagem basal de testosterona. Considera-se o valor basal de LH > 0,6 U/L, pelo método imunofluorimétrico, e o valor basal de LH > 0,2 U/L, pelo método de quimoluminescência, para ambos os sexos, suficientes para o diagnóstico de PPC. Quando o nível basal de LH está na faixa pré-púbere, mas há suspeita clínica de PPC, é indicada a realização do teste de estímulo com GnRH. O teste consiste na administração de 100mcg de GnRH, EV, com dosagem de FSH e LH nos tempos 0', 20', 40' e 60'. Pico de LH > 9,6U/L em meninos e > 6,9U/L em meninas confirmam o diagnóstico de PPC^{3,6}.

O tratamento da PPC é feito com análogos agonistas do GnRH (aGnRH), que atuam nos receptores hipofisários de GnRH causando saturação e posterior *down regulation* destes, resultando na supressão mantida da secreção de gonadotrofinas. A suspensão da medicação idealmente deve ocorrer com IO entre 13 e 13,5 anos nos meninos. Os objetivos do tratamento são: interromper o desenvolvimento sexual até o alcance da idade cronológica (IC) adequada para o desenvolvimento puberal; reverter ou estabilizar a progressão dos caracteres sexuais; atrasar a maturação óssea para preservar o potencial de crescimento; evitar desproporções corporais; evitar desajustes psicossociais; prevenir gravidez precoce e casos de abuso sexual. Assim, a indicação de tratamento não depende apenas da IC, mas também da velocidade de progressão dos caracteres sexuais, estatura da criança, aceleração da IO, estimativa de estatura final e aspectos psicossociais^{3,5,7}. Estudos indicam que o tratamento a longo prazo com aGnRH aumenta a estatura final e permite que a maioria dos pacientes alcance a estatura alvo (EA). O ganho estatural é maior nos pacientes mais novos e naqueles com PPC idiopática⁸. Pode-se associar hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) como opção terapêutica para os que apresentam baixa velocidade de cres-

cimento (VC), ou comprometimento da predição de estatura final, durante o tratamento com aGnRH. A dose de rhGH recomendada é de 0,15U/Kg/dia⁷.

O objetivo deste estudo é analisar as características clínicas e laboratoriais de meninos com diagnóstico de PPC, atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UEP-HC-UFPR), comparando os resultados com os publicados na literatura.

Métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo e descritivo, onde foram avaliados 19 prontuários de pacientes do sexo masculino atendidos na UEP-HC-UFPR, no período de 1986 a 2016. Todos tinham o diagnóstico de PPC tratada com aGnRH. Seis prontuários foram excluídos por apresentarem comorbidades que poderiam interferir nos dados avaliados: três pacientes possuíam Síndrome de Down, um apresentava hiperplasia adrenal congênita, um rubéola congênita e o último paralisia cerebral - resultando em 13 pacientes para a análise. Os seguintes critérios de inclusão foram cumpridos: 1. apresentar quadro clínico e exames laboratoriais compatíveis com PPC; 2. tratamento com aGnRH. Os dados obtidos: etiologia da PPC, deficiências hormonais associadas, tipo de parto, idade gestacional, peso e comprimento ao nascimento, estatura dos pais, estatura alvo (EA) - calculada através da fórmula [EA = (estatura da mãe + estatura do pai)/2 + 6.5], escore Z da estatura alvo (Z-EA), idade de menarca da mãe, história familiar, IC na primeira consulta, IC no início dos sintomas, IC na pubarca, comorbidades, LH e FSH basais e após estímulo com GnRH, testosterona pré-tratamento, exames de imagem e IC no início e fim do tratamento. Dados obtidos no decorrer de três anos de tratamento incluíram escore Z da estatura (Z-E), escore Z do índice de massa corpórea (Z-IMC), velocidade de crescimento (VC), estágio puberal (classificação de Marshall e Tanner), idade óssea (IO), previsão da estatura final (PEF), escore Z da PEF (Z-PEF), estatura final (EF), escore Z da EF (Z-EF), duração do tratamento, regularidade no tratamento, efeitos adversos e uso de rhGH. A IO foi avaliada de acordo com o método desenvolvido por Greulich e Pyle e a PEF calculada utilizando as tabelas de Bayley & Pinneau⁹. O programa *World Health Organization Anthro Plus* foi empregado para o cálculo de escore Z¹⁰. A análise estatística foi efetuada através do *software R*¹¹. Para os dados monitorados durante o tratamento realizou-se análise multivariada seguindo modelo de regressão linear para dados longitudinais. Os dados também foram comparados, através do teste de Fisher e do teste não paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes, com os observados em meninas em um estudo prévio, realizado no mesmo serviço, que avaliou 133 meninas com PPC idiopática tratadas com aGnRH, no período de 1981 a 2014¹².

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Resultados

Dos pacientes analisados, 85% possuíam exame de imagem de sistema nervoso central, sendo que 69% apresentavam PPC de etiologia orgânica. Nenhum paciente apresentava deficiências hormonais associadas. Em relação às condições de nascimento, 75% havia nascido via parto vaginal e apenas um paciente era prematuro e pe-

queno para a idade gestacional. A média da idade da menarca materna foi de $13,12 \pm 1,36$ anos e o escore Z da estatura dos pais foi de $-0,66 \pm 1,12$ para as mães e $-0,48 \pm 1,38$ para os pais. A IC na primeira consulta foi de $7,19 \pm 3,47$ anos e no início do tratamento era de $7,93 \pm 3,50$ anos. Ao início dos sintomas, a IC foi de $6,24 \pm 3,45$ anos, enquanto no surgimento da pubarca foi de $6,43 \pm 3,41$ anos. A média do LH e FSH basais pré-tratamento foi de $2,40 \pm 1,22$ e $3,40 \pm 2,10$ mUI/mL, respectivamente. A dosagem de testosterona pré-tratamento foi de $357,8 \pm 251,7$ ng/dL e os picos de LH e FSH após estímulo com GnRH foram, respectivamente, de $15,88 \pm 9,42$ e $7,44 \pm 5,08$ mUI/mL. Seis pacientes (46%) apresentavam comorbidades: três apresentavam hidrocefalia, um polidactilia, um neurofibromatose e outro hemiplegia secundária a traumatismo cranioencefálico. Os resultados obtidos a partir da análise dos dados coletados ao longo de três anos de tratamento estão descritos na tabela 1.

No início do tratamento, de acordo com o estágio puberal de Marshall e Tanner, 8,3% se apresentavam no estágio G1, 8,3% no G2, 50% no G3, 25% no G4 e 8,3% no G5. Após três anos de tratamento notou-se regressão em relação aos estádios de maturação sexual: 57% se apresentavam no estágio G2, 29% no G3 e apenas 14% no G4.

O Z-E no início e fim do tratamento foi de $1,23 \pm 1,71$ e $0,75 \pm 1,58$, respectivamente ($p=0,01$). O Z-IMC no início do tratamento foi $1,06 \pm 0,80$ e no fim $0,57 \pm 1,23$ ($p=0,01$). A VC no início do tratamento foi de $9,04 \pm 3,79$ e após 3 anos $4,92 \pm 1,80$ cm/ano ($p=0,002$). O avanço da IO em relação à IC no início do tratamento foi de $2,90 \pm 2,01$ e no fim $1,98 \pm 1,13$ anos ($p=0,04$). O Z-PEF no início e fim do tratamento foi de $-0,99 \pm 1,61$ e $-0,62 \pm 1,34$, respectivamente ($p=0,68$). O tratamento durou em média $3,84 \pm 2,75$ anos e apenas um paciente fez uso de rhGH. Ao final do tratamento obteve-se IC e IO médias de, respectivamente, $11,79 \pm 2,08$ e $14,12 \pm 1,61$ anos, sendo que 92,3% dos pacientes tiveram boa adesão e 23,07% referiram efeitos adversos leves, como constipação e enurese. Nenhum paciente obteve uma EF maior que a EA, sendo que o Z-EF médio foi de $-3,06 \pm 0,89$.

A comparação entre meninos e meninas não mostrou diferenças significativas em relação a prematuridade, peso ao nascimento, idade na menarca da mãe, IC na primeira consulta, IC na pubarca, IC e VC no início do tratamento, Z-E, Z-IMC, Z-PEF e avanço da IO no início e fim do tratamento. No momento do diagnóstico, 100% dos meninos apresentavam dosagem de LH basal em níveis puberais, enquanto apenas 48% das meninas atingiram tais níveis. Nas meninas, os efeitos adversos mais relatados, presentes em 15,03% dos casos, foram ganho de peso, aumento de apetite, irritabilidade, cefaléia, hipertensão arterial, fogaços e edema. A prevalência de comorbidades apresentou diferença significativa ao se comparar os dois grupos através do teste exato de Fisher, sendo maior nos meninos ($p=0,01$). Ao se comparar o Z-EF dos dois grupos, os meninos apresentaram um valor significativamente menor ($p=0,005$).

Discussão

Neste estudo foi alcançado um número amostral (n) que condiz com os demais estudos encontrados na literatura, já que a maioria destes avalia de 10 a 20 casos⁴. Quanto à etiologia da PPC, encontramos uma prevalência de causas orgânicas de 69%, o que corrobora com a prevalência estimada de 60-70% encontrada em outros trabalhos³. Dessa forma, reforçamos a importância da investigação etiológica em pacientes do sexo masculino diagnóstica-

dos com PPC, principalmente através de ressonância magnética do SNC⁴.

Notou-se também uma importante regressão do estágio de maturação sexual nestes pacientes ao longo do tratamento com aGnRH, evidenciando o benefício do tratamento precoce, que evita a progressão das características sexuais da criança e a evolução antecipada da puberdade. Por conseguinte, promove-se um correto ajustamento psicossocial dessa criança e sua família, resguardando sua infância e a protegendo, inclusive, de abusos sexuais - tanto como vítima quanto agressora³.

A IC dos pacientes na primeira consulta foi de $7,19 \pm 3,47$ anos, enquanto que ao início dos sintomas foi de $6,24 \pm 3,45$ anos. Essa diferença de quase um ano revela a dificuldade de reconhecer e/ou encaminhar pacientes com puberdade precoce. Talvez seja desconhecimento dos pais quanto à necessidade de procurar assistência médica, ou então a demora que ocorre no serviço público de saúde entre a procura de atendimento e a data disponível para consulta. Infelizmente, ambas as possibilidades são realidades em nosso país, o que atenta à necessidade de melhores investimentos em saúde e educação.

O tempo de início do tratamento apresentou uma menor latência quando comparado ao tempo decorrido entre o início dos sintomas e a primeira consulta, o que demonstra um preparo médico adequado para diagnosticar e iniciar a terapêutica, mesmo com as dificuldades de acesso à medicação e a demora para realização de exames. A importância disto se deve ao fato de que a terapêutica deve ser iniciada o mais cedo possível, visto que a eficiência do tratamento está relacionada a uma menor idade de início dos sintomas e de início de tratamento⁵. Entretanto, ainda é possível melhorar o quadro atual, principalmente através da facilitação do acesso aos medicamentos e exames fundamentais ao diagnóstico e tratamento, diminuindo o processo burocrático envolvido. Além disso, deve haver incentivo contínuo ao aprimoramento do conhecimento e preparo dos profissionais de saúde, que devem continuar se atualizando, visando sempre o diagnóstico ainda mais precoce.

Em nosso trabalho, o Z-IMC no início do tratamento foi significativamente maior que o obtido no final. Os dados diferem dos encontrados em meninas, uma vez que, nestas, embora existam estudos que apresentem resultados conflitantes, o Z-IMC tende a aumentar durante o tratamento. Outros estudos são necessários para se avaliar essa diferença entre os dois grupos. É importante ressaltar que a avaliação da composição corporal de crianças com PP através do Z-IMC não é completamente correta, uma vez que o Z-IMC reflete a relação entre peso e estatura em crianças que apresentam crescimento normal¹³.

A redução da VC e do avanço da IO em relação à IC reforçam o benefício do tratamento com aGnRH de meninos com PPC. Essa redução no avanço da IO permite que a criança possa alcançar uma estatura mais próxima ou até dentro do seu potencial genético, prevenindo o fechamento prematuro das cartilagens de crescimento^{3,5}. Esse é um dos objetivos principais ao se tratar este quadro: possibilitar uma estatura final satisfatória com uma boa qualidade de vida⁵.

Quanto à estatura final, que deve ser avaliada pelo escore Z, o que se observa em crianças com PPC é um elevado Z-E ao início do quadro que, devido ao fechamento antecipado das cartilagens de crescimento pela ação hormonal, resulta em um baixo Z-EF. Em nosso estudo, nenhum dos pacientes obteve uma EF maior que a EA, e o

Z-EF encontrado nos meninos foi significativamente menor que o encontrado nas meninas. Esses achados provavelmente se deram pelo fato de que apenas três meninos possuíam dados referentes à EF. Seria preciso aumentar o tamanho da amostra para avaliar o real benefício do tratamento sobre a estatura final.

Ao final do tratamento, nossos pacientes apresentavam uma IO média de 14,12±1,61 anos. Esse valor está próximo do recomendado pela literatura para retirada da terapia medicamentosa, uma vez que o melhor momento para se finalizar o tratamento é quando o paciente apresenta uma IO em torno de 13,5 anos, a fim de que se alcance uma estatura final normal e dentro do potencial genético individual. Vale ressaltar que a IO isolada não é um bom parâmetro, uma vez que existe a possibilidade de um paciente apresentar IO de 13,5 anos em diferentes IC, além de que IO não é um preditor confiável de EF após o tratamento. Portanto, a IC também interfere na decisão de retirada do aGnRH, sendo que a descontinuidade do tratamento em torno de 11 anos de IC está relacionada a

uma maior EF. Em nosso estudo a IC média ao final tratamento era 11,79±2,08 anos, semelhante ao proposto pela literatura³.

Apesar das limitações do estudo, que incluem um número amostral pequeno, a ausência de dados em prontuários e o caráter retrospectivo, foi possível constatar, como o observado em outros estudos, a eficácia e segurança do tratamento com aGnRH para meninos com PPC. O estudo também possibilitou conhecer as similaridades e diferenças na apresentação e resposta terapêutica entre meninos e meninas com PPC em nosso meio.

O número de pacientes e os dados analisados estão de acordo com os relatados em outros artigos^{3,5,8}.

A continuidade desse trabalho, com a ampliação do tamanho da amostra e com o aumento do número de casos com EF disponível é essencial para conhecermos o comportamento da doença e os resultados terapêuticos específicos para nossa população.

Tabela 1. Dados de pacientes do sexo masculino com diagnóstico de puberdade precoce central coletados em três tempos de tratamento com análogos agonistas de GnRH.

Dados	1 ano	2 anos	3 anos
Z-E*	1,28±1,68 (-0,65 - 4,46)†	1,28±1,45 (-0,70 - 4,15)	1,07±1,41 (-0,72 - 3,84)
Z-IMC‡	1,16±0,89 (-0,26 - 3,10)	1,01±0,92 (-0,25 - 2,85)	0,99±0,99 (-0,50 - 2,52)
VC§	6,63±2,78 (0,80 - 12,50)	5,02±1,63 (2,90 - 8,50)	4,92±1,80 (1,20 - 7,00)
Avanço IO	3,60±1,44 (1,33 - 5,75)	2,79±1,60 (0,17 - 5,00)	2,71±1,50 (0,17 - 4,75)
PEF¶	166,9±11,8 (141,9 - 180,0)	171,9±13,3 (147,2 - 190,3)	170,11±9,32 (156,7 - 187,0)
Z-PEF**	-1,24±1,59 (-4,58 - 0,52)	-0,57±1,78 (-3,87 - 1,89)	-0,81±1,25 (-2,60 - 1,45)

* Escore Z da estatura; Mínimo-máximo; † Escore Z do IMC; § Velocidade de crescimento (cm/ano); || Avanço da idade óssea em relação à idade cronológica (anos); ¶ Previsão da estatura final (cm); ** Escore Z da previsão da estatura final

FONTE: o autor (2016)

Referências Bibliográficas

- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of normal puberty and age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocrinol Rev.* 2003;24:668-93.
- Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:2366-77.
- Brito VN, Spinola-Castro AG, Kochi C, Kopacek C, Silva PCA, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):163-72.
- Alikasifoglu A, Vuralli D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. Changing Etiological Trends in Male Precocious Puberty: Evaluation of 100 Cases with Central Precocious Puberty over the Last Decade. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:340-344.
- Longui CA, Calliari LEP, Monte O. Revisão crítica do diagnóstico e tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(1):48-57.
- Damiani D. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2002;46:85-90.
- Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C. *Endocrinologia para o pediatra.* 3ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007.
- Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl.* 2008;10(4):525-534.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45(239):13-23.
- World Health Organization. Anthro plus for personal computers: software for assessing growth and development of the world's children. 2nd ed. Geneva: WHO; 2007.
- R Develop Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2016.
- Silva APF, Nesi-França S, Pereira RM, Lacerda L, Lima MN, Carvalho JAR. Puberdade precoce central idiopática em meninas (PPCI) tratadas com análogos agonistas de GnRH: Perfil clínico e laboratorial. *Arch Endocr Metab. Supplement 3.* 2015;59:S41.
- Corripio R, Soriano-Guillén L, Herrero F-J, Cañete R, Castro-Feijó L, Escribano A, et al. Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry. *Horm Res Paediatr.* 2016.

EPILEPSIA NA DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE RESISTENTE AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO: RELATO DE CASO

EPILEPSY IN BIOTIN DEFICIENCY RESISTANT TO CLINICAL TREATMENT: CASE REPORT

Felipe A. D. Corrêa¹, Fernando C. Pelloso¹, Gabriella U. Pereira¹, Gabriella Y. Felber¹, Giovanna D. Tesser¹, Giovanna S. Santos¹, Sérgio Antônio Antoniuk²

Instituição vinculada: Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR

Resumo

Objetivo: relatar o caso de um paciente com deficiência parcial de biotinidase com diagnóstico e tratamento tardios, sintomatologia neurológica exuberante, múltiplas crises epilépticas e resistente ao tratamento medicamentoso com biotina e múltiplos anticonvulsivantes, sendo um candidato ao tratamento com canabinóides.

Descrição: paciente do sexo masculino, 11 anos, admitido no HC Curitiba, Paraná, com estado de mal epiléptico e epilepsia de difícil controle. Com 1 ano e 3 meses de idade, ele apresentou a primeira crise convulsiva tônico-clônica. Aos 2 anos, foi feito o diagnóstico de deficiência de biotinidase (DB), porém permaneceu sem reposição de biotina até os 5 anos. Atualmente, o paciente apresentou piora das crises convulsivas nas semanas anteriores ao internamento. Foi internado na UTI por 40 dias em coma induzido por sedativos. No 28º dia de internação em UTI, houve resolução do estado de mal epiléptico. O paciente foi transferido da UTI para a enfermaria pediátrica no quadragésimo dia de internamento. No período em que o paciente esteve internado, foram utilizadas em torno de dez medicações visando o controle das crises, porém sem sucesso completo. Pelo difícil manejo, foi solicitada a liberação de canabidiol como medicação alternativa para o tratamento.

Comentários: faz-se necessário uma padronização da inclusão do teste para DB em todo país, para evitar novos casos de retardo diagnóstico e complicações no futuro. Além disso, o tratamento da DB deve ser iniciado o quanto antes possível após o diagnóstico no “teste do pezinho”, visto que a morbidade da doença é bastante importante e pode levar a casos extremos como este apresentado.

Palavras-chave: epilepsia; convulsões; deficiência de biotinidase; biotina; triagem neonatal; diagnóstico pré-natal.

Abstract

Aim: to report a patient's case of partial biotin deficiency with late diagnosis and treatment, exuberant neurologic symptoms, multiple seizures and high resistance to drug treatment with biotin and multiple anticonvulsant medication, becoming a candidate to cannabinoid treatment.

Description: 11 year old, male patient, admitted in HC Curitiba, Paraná, with grand mal seizure and refractory epilepsy. At 1 year and 3 months, the patient had his first tonic clonic seizure. At 2, he was diagnosed with biotin deficiency (BD), but only at 5 did he start the biotin replacement. Recently, he presented worsening of the seizures in the weeks prior to the admission. Therefore, he was transferred to the ICU, where he remained for 40 days in an drug induced coma. On the twenty-eighth day of admission, there was a resolution of the grand mal seizure. The patient was transferred from the ICU to the Pediatric Infirmary on the fortieth day. During admission, there were tested near 10 different drugs in order to manage the seizures, without great success nonetheless. Hence, given the hard management, it was requested the release of cannabidiol as an alternative drug to treatment.

Comments: it's imperative to standardize the inclusion of BD screening test all across the country to avoid new cases of late diagnosis and complications in the future. Incidentally, in face of the high morbidity of the disease the treatment must be started as soon as possible after the diagnosis by the blood spot test, in hopes of avoiding extremes cases like this one.

Key words: epilepsy; seizures; biotin deficiency; biotin; newborn screening; neonatal diagnosis.

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR. 2. Prof. Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

FCP: Rua Mariano Torres, 401, ap. 2003 Centro 80060-120 Curitiba-PR

Telefones: (41) 99914-7773 / (41) 99790-7478 e-mail: fercaspell@gmail.com

Introdução

A deficiência de biotinidase (DB, OMIM: 253260) é uma doença metabólica de herança autossômica recessiva resultante de mutações no gene *BTD*, localizado no cromossomo 3 e responsável pela produção da enzima biotinidase. A função primária dessa enzima é a clivagem do composto orgânico ligado a proteínas da dieta ou endógenas denominado biocitina, resultando na liberação da biotina, uma vitamina solúvel em água também denominada como vitamina B7, vitamina H ou coenzima R. A biotina livre é então acrescentada às enzimas holocarboxilases, tendo ação coenzimática nos processos de gliconeogênese, síntese de ácidos graxos e catabolismo de aminoácidos. A biotinidase sérica também pode ter funções como carreadora da biotina, reguladora da expressão gênica, e moduladora da estrutura da cromatina, por meio da biotilação de histonas¹⁻⁴.

O fenótipo bioquímico da doença pode ser classificado em deficiência de biotinidase parcial (atividade enzimática entre 10 e 30% da atividade média normal) e deficiência de biotinidase profunda (atividade enzimática inferior a 10% da atividade média normal)⁵. A incidência mundial combinada da DB parcial e profunda é estimada em 1:60.089 nascidos vivos⁶. Na cidade de Curitiba, a incidência combinada é de 1:41.000 nascidos vivos⁷. As manifestações clínicas dependem do fenótipo expresso, sendo mais brandas na forma parcial da doença com sintomatologia discreta ou ausente, comumente desencadeada por situações de estresse, como infecções graves⁸. Na forma profunda, a sintomatologia geralmente aparece entre a primeira semana de vida e o início da adolescência⁹. Os achados clínicos mais comuns são crises epiléticas, mais frequentemente do tipo tônico-clônico-generalizada, hipotonia muscular, atraso no desenvolvimento, erupção cutânea, alopecia e infecções de pele⁴.

Por ser uma doença comumente assintomática, com alta morbidade e mortalidade e cujo tratamento precoce modifica a história natural da doença, a avaliação de DB foi incluída no Brasil no Programa Nacional de Triagem Neonatal pelo Ministério da Saúde em 2012¹⁰. O teste do pezinho, se incorporou ao SUS em 1992, com sua obrigatoriedade para todos os nascidos vivos. Todas as crianças nascidas no território brasileiro têm o direito de realizar o teste, mas, para que seja efetivo, ele deve ser conduzido no momento e de forma adequados. A coleta deve ser realizada preferencialmente no período de 3 a 7 dias de vida, nunca antes de 48 horas ou depois de 30 dias. Cada estado é habilitado de acordo com os exames realizados¹¹. Em Santa Catarina, o serviço realizado no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) vai completar 10 anos de existência, sendo capaz de identificar quatro doenças congênitas: fenilcetonúria, hipotireoidismo, fibrose cística, anemias e outras hemoglobinopatias¹². Já no Paraná, o centro de triagem neonatal é a Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, que analisa os resultados de cerca de 20 mil crianças por mês. Dentre as doenças triadas, as que são pesquisadas há mais tempo são a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito, mas hoje, também são inclusas a anemia falciforme, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e a deficiência à biotinidase, compondo um dos quadros de rastreio mais completos do país¹¹.

Apesar de simples, barato e efetivo, o tratamento da DB depende do diagnóstico precoce. Em pacientes não tratados ou tratados após o aparecimento dos sintomas, podem ocorrer sequelas irreversíveis como perda auditiva,

alterações visuais e atraso no desenvolvimento¹³. Na maioria dos casos, as crises epiléticas melhoram com o tratamento com biotina, sendo raramente mencionados casos persistentes¹³⁻¹⁵. No presente trabalho, relatamos o caso de um paciente com deficiência parcial de biotinidase com diagnóstico e tratamento tardios, sintomatologia neurológica exuberante, múltiplas crises epiléticas e resistente ao tratamento medicamentoso com biotina e múltiplos anticonvulsivantes, sendo um candidato ao tratamento com canabinóides.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 11 anos de idade, natural e procedente de Rio Negrinho, Santa Catarina, admitido no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, com quadro de estado de mal epilético e epilepsia de difícil controle exigindo internação hospitalar. Trata-se da quarta gestação de um casal não-consanguíneo, sem intercorrências em relação aos antecedentes gestacionais. A gestação teve acompanhamento pré-natal, com nascimento de parto normal, a termo (41 semanas), presença de circulares de cordão, peso de 3.655 kg e altura de 51cm. Após o nascimento, foi diagnosticado hipotireoidismo congênito pelo teste do pezinho.

Com 1 ano e 3 meses de idade, o paciente apresentou a primeira crise convulsiva, do tipo tônico-clônica, iniciando acompanhamento com um neurologista. Aos 2 anos, foi feito o diagnóstico de deficiência de biotinidase, porém permaneceu sem reposição de biotina até os 5 anos de idade. Nenhum dos irmãos ou parentes de primeiro grau apresentou a doença. No decorrer dos anos, as crises passaram a se tornar frequentes e variadas quanto ao tipo (generalizada tônico-clônica, clônica, ausência, parcial simples e parcial complexa) e duração apesar de tratamento farmacológico. Dentre as tentativas terapêuticas utilizadas estavam os anticonvulsivantes fenobarbital, topiramato, lamotrigina, etossuximida, benzodiazepínicos como diazepam e clonazepam, entre outros.

Na história da doença atual, o paciente apresentou piora das crises convulsivas nas semanas anteriores ao internamento, chegando a ter mais de 15 crises ao dia. Fazia uso de levotiroxina (75 mg por dia), biotina (20 mg por dia) e ácido valpróico (250mg/5ml a cada 12 horas). Procedeu-se a internação em unidade de terapia intensiva (UTI), na qual permaneceu por 40 dias em coma induzido por sedativos devido à dificuldade no controle das crises convulsivas. O eletroencefalograma (EEG) evidenciou estado de mal epilético e alterações como alentecimento difuso, complexos poli-ponta lenta generalizada, surtos de atividade irritativa em região parieto-temporal esquerda e surtos de ondas delta. Os exames de tomografia de crânio e de líquido não demonstraram nenhuma alteração.

No vigésimo oitavo dia de internação em UTI, houve resolução do estado de mal epilético, porém continuou apresentando crises no EEG. O paciente foi transferido da UTI para a enfermaria pediátrica no quadragésimo dia de internamento. No período em que o paciente esteve internado, foram utilizadas em torno de dez medicações visando o controle das crises, porém sem sucesso completo, sendo elas: fenitoína, ácido valpróico, topiramato, midazolam, tiopentato de sódio, levetiracetam, lacosamida, estiripentol, clobazam e fenobarbital. Nesse sentido, pelo difícil manejo, foi solicitada a liberação de canabidiol como medicação alternativa para o trata-

mento. Após a aprovação pela ANVISA, o paciente aguarda a importação do medicamento para iniciar a terapêutica.

Discussão

A biotinidase é uma enzima cuja função é liberar biotina, cofator nas reações de carboxilação, principalmente. Desse modo, esta enzima integra processos metabólicos essenciais como a gliconeogênese, síntese de ácidos graxos e catabolismo de diversos aminoácidos de cadeia ramificada⁴.

A DB pode cursar, no período neonatal, com vômitos, letargia, hipotonia, além de distúrbios metabólicos como cetoacidose. Já no período tardio, rash cutâneo, convulsões, ataxia e alopecia podem se manifestar¹⁶. Tais sintomas podem ser evitados com o tratamento precoce que consiste na reposição oral de biotina, 5-20 mg ao dia, de acordo com cada caso, por tempo indeterminado.

Para tal medida, a detecção precoce se faz fundamental. Esta consiste na determinação da atividade da enzima no soro no "teste do pezinho". Além disso, existe a possibilidade de realização de testes genéticos para a elucidação da mutação no gene codificador da biotina, diferenciando as variantes de deficiência parcial ou total do cofator¹⁷. O paciente deste relato teve seu diagnóstico comprometido, fato que atrasou em anos o início de seu tratamento. Dessa maneira, ele apresentou um grande déficit de

biotina no período de formação do sistema nervoso central, prejudicando seu desenvolvimento neuropsicomotor.

Neste relato, o paciente em questão é natural de Santa Catarina, onde o rastreio da DB não faz parte do rol de doenças identificadas no "teste do pezinho" e corrobora com o diagnóstico tardio deste caso. Já no estado do Paraná, a DB é parte das doenças pesquisadas na triagem neonatal, fato este que poderia ter modificado o desfecho do caso clínico apresentado, mostrando assim a importância na realização do "teste do pezinho" segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal¹⁰.

A DB preenche critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) - ausência de sinais clínicos no período neonatal, elevada morbidade e tratamento efetivo - tendo entrado portanto no Programa Nacional de Triagem Neonatal no ano de 2012¹⁰. Faz-se necessário então uma padronização da inclusão do teste para DB em todo território nacional, dessa forma então evitando novos casos de retardo diagnóstico e complicações no futuro.

Além do diagnóstico tardio, o caso relatado conta ainda com atraso importante no início da reposição de biotina, o que certamente influenciou nas sequelas no desenvolvimento neurológico e motor do paciente. Desse modo, é importante frisar que o tratamento da DB deve ser iniciado o quanto antes possível após o diagnóstico, idealmente feito no "teste do pezinho", visto que a morbidade da doença é bastante importante e pode levar a casos extremos como este apresentado.

Referências Bibliográficas

- Said, Hamid M. Biotin: Biochemical, Physiological and Clinical Aspects. *Subcellular Biochemistry*, p. 1-19, 2011.
- Wolf, Barry. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 16, n. 7, p. 441-445, 2005.
- Wolf, Barry. The neurology of biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 104, n. 1-2, p. 27-34, 2011.
- Zempleni, Janos, Hassan, Yousef Iwijeratne, Subhashinee SK. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, v. 3, n. 6, p. 715-724, 2008.
- Lara, Marilis Tissot, Aguiar, Marcos José Burle Degiannetti, Juliana Gurgel et al. Biotinidase deficiency: clinical and diagnosis aspects and neonatal screening. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 24, n. 3, 2014.
- Wolf, Barry. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 14, n. 6, p. 923-927, 1991.
- Pinto, A. L. et al. Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns. *Revista de Saúde Pública, São Paulo*, v. 32, n. 2, p. 148-152, 1998.
- Secor Mcvov, Julie R., Levy, Harvey L., Lawler, Michael et al. Partial biotinidase deficiency: Clinical and biochemical features. *The Journal of Pediatrics*, v. 116, n. 1, p. 78-83, 1990.
- Wolf, Barry, Heard, Gregory S., Weissbecker, Karen A. et al. Biotinidase deficiency: Initial clinical features and rapid diagnosis. *Annals of Neurology*, v. 18, n. 5, p. 614-617, 1985.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria No 2.829 de 14 de Dezembro de 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). [Citado em 02 de agosto de 2017]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.htm.
- Secretaria da Saúde [homepage na internet]. Teste do Pézinho [acesso em 27 de setembro de 2017]. Disponível em [<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=669>]
- Governo do Estado de Santa Catarina [homepage na internet]. Teste do Pezinho catarinense é um dos mais avançados do país [acesso em 27 de setembro de 2017]. Disponível em [http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1387:teste-do-pezinho- Catarinense-e-um-dos-mais-avancados-do-pais&catid=625&Itemid=258].
- Salbert, B. A., Pellock, J. M., Wolf, B. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. *Neurology*, v. 43, n. 7, p. 1351-1351, 1993.
- Bunch, Marjoriesingh, Anuradha. Peculiar neuroimaging and electrophysiological findings in a patient with biotinidase deficiency. *Seizure*, v. 20, n. 1, p. 83-86, 2011.
- Micó, Salvador Ibáñez, Jiménez, Rosario Domingo Salcedo, Eduardo Martínez et al. Epilepsy in Biotinidase Deficiency After Biotin Treatment. *JIMD Reports*, p. 75-78, 2011.
- Wolf, B. et al. Phenotypic variation in biotinidase deficiency. *The Journal of Pediatrics*, v. 103, n. 2, p. 233-237, 1983.
- Borsato, T.; Sperb, F.; Pinto, L. L. C.; Luca, G. R.; Carvalho, F. L. C.; Souza, C. F. M. et al. Deficiência de biotinidase: avaliação de aspectos clínicos e moleculares em uma amostra de paciente brasileiros. In: XXV Congresso Brasileiro de Genética Médica, 2013, Florianópolis. Anais do XXV Congresso Brasileiro de Genética Médica, 2013.

SÍNDROME DE EDWARDS: UM RELATO DE SOBREVIDA INESPERADA E REVISÃO DE LITERATURA

EDWARDS SYNDROME: AN UNEXPECTED SURVIVAL REPORT AND LITERATURE REVIEW

Ana P. Rigon¹, Ramon D. Oliveira², Pamela de Almeida³, Gabrielle de O. Paiva⁴, Regiane Oliveira⁵, Fabiana S. Sartor⁶, Patricia A. Souza⁷

Instituição vinculada: Universidade do Planalto Catarinense - UNIPLAC. Lages-SC.

Resumo

Objetivo: descrever a sobrevivida muito além da expectativa de uma paciente com Síndrome de Edwards ou trissomia do cromossomo 18 (T18) com cardiopatia severa que chegou a evoluir para à Síndrome de Eisenmenger e revisar a literatura.

Descrição: paciente do sexo feminino, branca, 1 ano e 7 meses de idade, nascida de 39 semanas de idade gestacional, parto cesárea, polidrâminio, presença rins em ferradura, defeito do septo Átrio-Ventricular de forma intermediária, Comunicação Interatrial e Comunicação Interventricular tipo via de entrada ampla, além de patência do canal arterial com repercussão hemodinâmica importante e hipertensão pulmonar secundária que atualmente evoluiu para Síndrome de Eisenmenger (Doença de prognóstico reservado) cuja forma de tratamento é apenas o paliativo.

Comentários: a maioria dos fetos portadores de trissomia do cromossomo 18 acaba indo a óbito durante a vida embrionária e fetal. As crianças que nascem apresentam um prognóstico bastante reservado. A mediana de sobrevivida entre nascidos vivos relatada na literatura tem usualmente variado entre 2,5 e 14,5 dias. As principais causas de morte são devido a cardiopatia congênita. Sendo que inexistente na literatura relato de tal sobrevivida de paciente com cardiopatia severa associada a Síndrome de Eisenmenger.

Palavras-chave: trissomia; relações familiares; Síndrome de Edwards; trissomia 18.

Abstract

Aim: describe survival beyond the expectation of a patient with Edwards Syndrome or trisomy 18 (T18) with severe cardiac disease who progressed to Eisenmenger Syndrome and to review the literature.

Description: white female, 1 year 7 months old, born 39 weeks of gestational age, cesarean delivery, polyhydramnios, presence of horseshoe kidneys, atrial septal defect in an intermediate form, Interatrial Communication and Interventricular Communication Type of wide entrance way, in addition to patency of the ductus arteriosus with important hemodynamic repercussion and secondary pulmonary hypertension that currently evolved to Eisenmenger syndrome (Reserved prognosis) whose form of treatment is only the palliative.

Comments: most fetal carriers of T18 end up dying during embryonic and fetal life. Children who are born have a very reserved prognosis. The median survival rate among live births reported in the literature is usually between 2.5 and 14.5 days. The main causes of death are due to congenital heart disease. There is no evidence in the literature of such survival of a patient with severe cardiomyopathy associated with Eisenmenger syndrome.

Key words: trisomy; family relationships; Edwards Syndrome; trisomy 18.

1. Mestre em Neurociência - <http://lattes.cnpq.br/2496518780373452>. 2. Graduando em Medicina - <http://lattes.cnpq.br/3099782463387298>. 3. Graduanda em Medicina - <http://lattes.cnpq.br/0164837099464430>. 4. Graduanda em Medicina - <http://lattes.cnpq.br/0317578916976063>. 5. Graduanda em Medicina - <http://lattes.cnpq.br/1847179402512579>. 6. Médica Especialista em Pediatria - <http://lattes.cnpq.br/5212223162635912>. 7. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente - <http://lattes.cnpq.br/7772381831662261>.

APR: Av. Marechal Castelo Branco, 170, Bloco 5, Centro de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Bairro Universitário 88509-016 Lages-SC

Telefone: (49) 3251-1048 Fax: (49) 3251-1022

e-mail: anarigon@yahoo.com.br

Introdução

A síndrome da trissomia do cromossomo 18 (T18) foi descrita pela primeira vez por Edwards & Cols em 1960¹ em recém-nascidos com malformações congênicas múltiplas e deficiência intelectual. Foi a segunda trissomia autossômica identificada no homem (a primeira foi a síndrome de Down ou trissomia do cromossomo 21) e é também conhecida como síndrome de Edwards². Além do cromossomo extra, existe relatos na literatura casos de T18 em mosaico e trissomia parcial³.

A prevalência da T18 é de 1 para 8.000 nascimentos, sendo que nascem mais meninas afetadas do que meninos (4F:1M)^{2,3}. Esta prevalência adquire um valor mais elevado quando se considera a morte fetal e aborto após diagnóstico pré-natal, chegando a 1 para 2500 ou 1 em 2600 casos³. A idade média das mães das crianças afetadas é de 32 anos e a dos pais é de 35 anos². Sabe-se ainda que a frequência de T18 aumenta com o aumento da idade materna³.

Os recém-nascidos (RN) com T18 tem uma elevada taxa de mortalidade, cerca de 50% vivem mais de uma semana e, apenas cerca de 5-10% sobrevivem ao primeiro ano de vida³.

A T18 é caracterizada por um quadro clínico amplo, com acometimento de múltiplos órgãos e sistemas⁴. Há descrição na literatura de mais de 130 anomalias diferentes, as quais podem envolver praticamente todos os órgãos e sistemas, sendo que nenhuma delas é patognomônica da trissomia do cromossomo 18^{4,5}. As características fenotípicas mais comumente presentes na T18, de acordo com a topologia, consistem de: achados neurológicos; anormalidades de crescimento, crânio e face, tórax e abdome, extremidades, órgãos genitais, pele e fâneros, além de malformações de órgãos internos⁴.

As cardiopatias congênicas são frequentemente descritas, consideradas quase universais. Um largo espectro de cardiopatias congênicas é relatado na literatura em pacientes com T18, sendo que a maioria dos indivíduos apresenta lesões cardíacas múltiplas. Defeitos do septo ventricular e ducto arterioso patente foram descritos no relato original de Edwards *et al*, 1960¹ e são as anormalidades mais descritas na literatura⁴. Contudo, a cirurgia cardíaca é raramente realizada em pacientes com esta síndrome, mesmo com relatos de que esta poderia vir a melhorar a sobrevida de pacientes com T18^{4,6}.

As malformações cardíacas presentes em portadores da T18 podem levar à Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP). Quando há aumento na pressão pulmonar a níveis sistêmicos e shunt direito-esquerdo ou bidirecional em decorrência de um grande defeito intra (comunicações intraventriculares, interatriais) ou extra (interposição de grandes vasos) cardíaco congênito, denominamos esta HAP como Síndrome de Eisenmenger⁷.

Em relação às más formações dos órgãos abdominais, diversos tipos de anomalias renais são observadas, sendo as mais frequentes os rins em ferradura, a agenesia renal, a hidronefrose, e a duplicação dos ureteres. Já em relação às malformações do sistema digestório incluem atresia de esôfago com ou sem fístula traqueoesofágica^{4,8}.

A identificação dos pacientes com T18 no Brasil, durante o pré-natal é importante, especialmente para planejar o nascimento, uma vez que a interrupção da gravidez não é permitida por lei (existe autorização apenas para casos de risco de morte da mãe ou quando houver violência sexual)^{4,9}. Além do fato de que o risco de recorrência

após o nascimento de um filho afetado com uma trissomia comum é cerca de 1% para um bebê com alguma forma de trissomia (a trissomia do 21 seria a mais comum)¹⁰.

O objetivo é relatar um caso de sobrevida incomum de T18 cardiopata severa (Defeito do Septo Atrioventricular de forma Intermediária) associada à Síndrome de Eisenmenger, e fornecer informações aos médicos e pediatras sobre a sobrevivência das pessoas afetadas, elementos que poderiam contribuir para o aconselhamento genético.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, branca, 1 ano e 5 meses de idade, filha de casal não-consanguíneo. A paciente possui 2 meias-irmãs maternas hígidias e 2 meio-irmãos paternos também hígidios. Gestação não planejada, porém prontamente aceita. No momento do diagnóstico da gravidez, que ocorreu ainda nas primeiras semanas de idade gestacional, a Mãe fazia uso de DIU como método anticoncepcional e estava com 32 anos. A assistência pré-natal teve início logo após, sendo que a mesma realizou acompanhamento particular e em Unidade Básica de Saúde. Durante toda a gestação foram feitos um total de 9 ultrassonografias (USG) obstétricas, porém não foi solicitado nenhum USG morfológico. Afirmou apenas ter tido início das contrações aos 4 meses de gestação, mas negou qualquer outro tipo de intercorrência até o último mês quando então apresentou polidramnio. Não há histórico de intercorrências em gestações anteriores.

O nascimento ocorreu com uma idade gestacional de 39 semanas, parto cesárea, polidramínio, Apgar sete no primeiro minuto e Apgar oito no quinto minuto, pesando 2.300 gramas, comprimento de 42cm e perímetro cefálico de 33cm. Ao exame inicial pode-se identificar as seguintes alterações: micrognatia, orelhas com lóbulos malformados, hipotelorismo, implantação proximal de primeiro pododáctilos, pé torto congênito à Direita e presença de artéria umbilical única. Logo após o nascimento foi diagnosticado atresia de esôfago sendo a esofagoplastia realizada com dois dias de vida em hospital da região da serra catarinense.

A criança permaneceu internada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal por 32 dias sendo, então, encaminhada a um hospital referência para investigação de cromossomopatia. Necessitou realizar a coleta do teste do pezinho, neste período, pois o mesmo apresentou-se alterado para Fibrose Cística. Esta foi então descartada após o Teste do Suor ter sido negativo.

Dentre os exames de imagem realizados, pode-se observar através de USG a presença rins em ferradura, sem outras alterações. A paciente também foi submetida à Ecocardiografia que apresentou Defeito do Septo Átrio-Ventricular (DSAV) de forma intermediária, Comunicação Interatrial (CIA) tipo ostium secundum e Comunicação Interventricular (CIV) tipo via de entrada ampla. Presença de shunt Esquerda-direita pela CIA e CIV, além de patência do canal arterial (PCA) com repercussão hemodinâmica importante e hipertensão pulmonar secundária.

No mesmo hospital referência, a paciente também foi diagnosticada como alérgica à proteína do leite, necessitando fazer uso de fórmula alimentar especial de hidrolisados de proteína via sonda nasoesofágica pois a mesma possui o reflexo da sucção mas não de deglutição segundo Equipe de Fonoaudiologia local.

No dia 21/10/2015 foi coletado sangue periférico para

realização de análise cromossômica que demonstrou um cariótipo de 47, XX +18 [30], Trissomia do cromossomo 18 (figura 1).

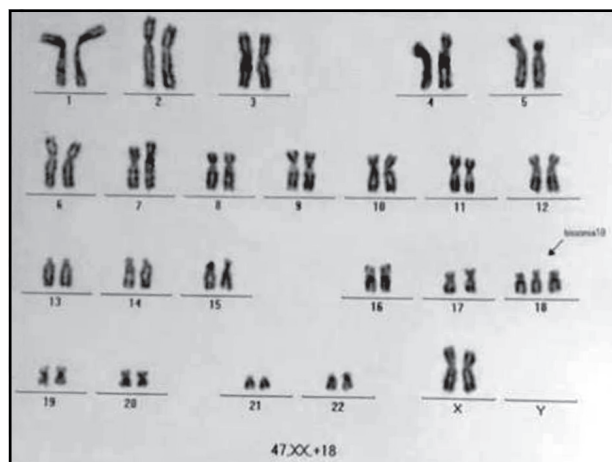


Figura 1. Cariótipo da paciente evidenciando Trissomia do Cromossomo 18.

Com 11 meses de idade outro ecocardiograma foi realizado e demonstrou que a Hipertensão Pulmonar grave tinha evoluído para Síndrome de Eisenmenger (Doença de prognóstico reservado) cuja forma de tratamento é apenas o paliativo.

No momento a paciente está fazendo uso de medicações que amenizam os sintomas cardíacos e devido hipoxemia grave que o problema acarretou, está em oxigenoterapia domiciliar. Mantém uso de sonda nasointestinal para nutrição com fórmula alimentar especial de hidrolisados de oteína. Realiza de forma regular acompanhamento.

Desde o nascimento, a paciente já foi submetida a diversas internações hospitalar devido quadros de pneumonias, anemia e infecções urinárias.

Através do exame físico, pode-se verificar vários achados compatíveis com a T18 na paciente: Craniofaciais (hipertelorismo, occipúcio proeminente, diâmetro frontal estreito, pavilhões auriculares malformados e com implantação baixa, fissuras palpebrais curtas, estrabismo, micrognatia e boca pequena); Tórax (esterno curto); Parede abdominal (diástase retal); Pelve e quadril (pelve pequena, abdução de quadril limitada); Genitália (feminina com grandes lábios e clitóris proeminentes); ânus (mal localizado); Mãos e Pés (mãos cerradas, sobreposição do dedo indicador e do quinto quierodáctilo sobre o quarto em ambas as mãos, hipoplasia ungueal; pé torto congênito à Direita com Hálux Direito pequeno e em dorsoflexão, sindactilia entre o segundo e terceiro pododáctilos esquerdo). Ao exame cardiológico, notou-se um ritmo cardíaco regular, com bulhas cardíacas normofonéticas, em dois tempos, com sopro holossistólico. À ausculta pulmonar murmúrios vesiculares presentes e universalmente audíveis, sem ruídos adventícios.

Discussão

A T18 ocorre pela presença de um cromossomo extra ao par 18 em todas as células; também pode estar presente o mosaico, quando a T18 não está presente em todas as células do mesmo indivíduo, ou ainda a trissomia parcial, onde há um pedaço extra do cromossomo 18. A T18

completa em todas as células, é a forma mais comum, representando aproximadamente 94% dos casos¹¹. O diagnóstico é confirmado através da realização cariótipo que pode ser realizado no pré-natal ou pós-natal^{4,12}.

O prognóstico do RN com T18 é restrito. Estudos de sobrevivência são consistentes que em média, 42% sobrevivem apenas a primeira semana, 29% ao primeiro mês, 12% aos 3 meses e 8% em 6 meses. A sobrevivência no primeiro ano é cerca de 4%^{4,13}, sendo que as meninas têm apresentado uma maior sobrevida^{3,4,11}.

As principais causas de morte são devido a cardiopatia congênita, insuficiência cardíaca, apneia central, insuficiência respiratória e aspiração pulmonar, entre outros fatores^{4,14}.

Assim, o manejo intensivo, incluindo a realização de cirurgia cardíaca, poderia melhorar a sobrevida de pacientes com a síndrome⁴.

A cirurgia cardíaca é raramente realizada em pacientes com esta síndrome. Entretanto, sua indicação tem crescido nos últimos anos. Isso parece se associar às atitudes recentes de profissionais de saúde quanto a neonatos com T18, que estão mudando para uma posição de mais respeito à autonomia dos pais na decisão do tratamento a ser realizado⁶. A paciente aqui relatada apresenta DSAV de forma intermediária, não corrigida cirurgicamente, como hipertensão pulmonar severa que evoluiu para síndrome de Eisenmenger, o que torna a sua sobrevivência mais inesperada.

Contudo, ainda não está claro se a cirurgia cardíaca melhora o prognóstico de tais indivíduos, tendo em vista que estes pacientes apresentam também vários fatores de risco para desenvolver sepse, considerada uma importante causa de óbito. Estes fatores de risco incluem: baixo peso ao nascimento, prematuridade, malformações múltiplas associadas e tempo prolongado de permanência na unidade neonatal⁶. Motivo pelo qual também a paciente permanece em uso de SNE para alimentação, pois o risco cirúrgico para uma gastrostomia é muito elevado.

Os fetos T18 podem ter anormalidades anatômicas única ou múltipla³. Algumas anormalidades podem ser detectadas por ultrassonografia no primeiro trimestre, mas é mais provável ser observadas no segundo ou no terceiro trimestre de gestação; estes são: postura anormal das mãos (desvio ulnar ou radial), dedos sobrepostos (conhecido como mão da trissomia, desvio dos dedos para a linha média), anormalidades cardíacas (geralmente detectáveis nas 4 câmaras), retardo de crescimento intra-útero (sendo freqüente o seu início no segundo trimestre gravidez), polidrâmnio e artéria umbilical única¹⁵.

Não foram encontradas anormalidades nas ultrassonografia até a 38ª semana de idade gestacional, quando então foi evidenciado polidrâmnio. Contudo, somente após o nascimento perceberam as más formações das mãos, dedos sobrepostos e artéria umbilical única.

A partir do relato do paciente e das reflexões obtidas com diversas pesquisas publicadas, ainda assim não se consegue justificar-se a sobrevida da paciente, a não ser o fator do engajamento incomum da família em seu bem-estar. Constata-se ainda que a assistência continuada por equipe multidisciplinar pode ser um fator importante para evitar complicações agudas devido à Síndrome, levando à menor exposição da paciente ao ambiente hospitalar e suas intercorrências.

Agradecimentos

A todos os familiares, paciente, e em especial à sua mãe, por entender a importância deste trabalho e cooperar tão prontamente com todas as informações.

Referências Bibliográficas

1. Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet*. 1960;1(7128):787-90.
2. De Grouchy J, Turleau C. Atlas de las Endermedades Cromossômicas. Barcelona: Marín; 1978.
3. Saldarriaga W, Rengifo-Mirandab H, Ramírez-Cheyne J. Síndrome de trisomía 18. Reporte de un caso clínico. *Rev Chil Ped*. 2016;87:129-36.
4. Rosa RFM, Rosa RCM; Zen PRG; Graziadio C, Paskulin GA. Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):111-20.
5. Marion RW, Chitayat D, Hutcheon RG, Neidich JA, Zackai EH, Singer LP et al. Trisomy 18 score: a rapid, reliable diagnostic test for trisomy 18. *J Pediatr*. 1988;113:45-8.
6. Yamagishi H. Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58:217-9.
7. Costa CH, Rufino R. Hipertensão Arterial Pulmonar associada às cardiopatias congênitas. *Revista Pulmão RJ*. 2015; 24(2):43-46.
8. Moerman P, Fryns JP, Goddeeris P, Lauweryns JM. Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. *J Genet Hum*. 1982;30:17-38.
9. Diniz D. Selective abortion in Brazil: the anencephaly case. *Dev World Bioeth*. 2007;7:64-7.
10. Baraitser M, Winter RM. Atlas colorido de síndromes da malformação congênita. São Paulo: Manole; 1998.
11. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *J Rare Dis*. 2012;7(1):81.
12. Saldarriaga W, García-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:330.e1-330.e10.
13. Lorenz JM, Hardart GE. Evolving medical and surgical management of infants with trisomy 18. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:169-76.
14. Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Schinzel A. Survival with trisomy 18 - data from Switzerland. *Am J Med Genet A*. 2006;140:952-9.
15. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester sonographic findings in trisomy 18: A review of 53 cases. *Prenat Diagn*. 2010;30:256-9.



DANONE
Early Life Nutrition

EPIDERMÓLISE BOLHOSA: RELATO DE CASO

EPIDERMOLYSIS BULLOSA: CASE REPORT

Renata B. Futagami¹, Paula B. Futagami², Vinícius U. Ramos³, Gilberto Pascolat⁴

Instituição vinculada: Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Resumo

Objetivo: relatar caso de epidermólise bolhosa (EB) do tipo simples, associado a mielomeningocele em paciente neonato.

Descrição: recém-nascida a termo e pequena para idade gestacional apresentou ao nascimento lesões bolhosas eritematosas e descamativas em mãos, pés, palato e gengiva e mielomeningocele íntegra, além de bexiga neurogênica. Mielomeningocele corrigida sem intercorrências. Diagnóstico de EB do tipo simples confirmado por biópsia e imunofluorescência microscópica.

Comentários: considerando a falta de informações oficiais sobre a incidência da EB no Brasil e a ausência de casos descritos na literatura em que essa afecção se apresente associada a mielomeningocele e bexiga neurogênica, esse relato representa um acréscimo à comunidade científica.

Palavras-chave: epidermólise bolhosa simples; bolhas; mielomeningocele.

Abstract

Objective: to report a case of epydermolysis bullosa simplex (EBS) associated to myelomeningocele in a newborn patient.

Description: full-term newborn, small for gestational age, presented at birth red blisters and areas of skin loss in hands, feet, palate and gum, myelomeningocele and neurogenic bladder. Myelomeningocele was surgically corrected without intercurrents. Skin biopsy and immunofluorescence microscopy confirmed the EBS diagnosis.

Comments: taking into account the lack of official data about the EBS incidence in Brazil and the absence of cases of EBS associated with myelomenicocele and neurogenic bladder described in literature, this case report represents an addition to the medical community.

Key words: epidermolysis bullosa simple; blisters; myelomeningocele.

1. Mestra em Ensino nas Ciências de Saúde pela Faculdades Pequeno Príncipe, FPP, Curitiba-PR.. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7650582848558878>. 2. Residente de Pediatria no Hospital Universitário do Oeste do Paraná – Cascavel-PR. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6490116888249910>. 3. Acadêmico de Medicina, Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE – Campus Francisco Beltrão-PR. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2366122576256685>. 4. Professor de Pediatria da Faculdade Evangélica do Paraná e coordenador da residência médica em pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/322979696129010>.

Introdução

A epidermólise bolhosa (EB) é uma afecção congênita que leva à formação de bolhas espontaneamente ou em resposta ao trauma. Foi descrita em 1886 por Koebner¹. No entanto somente no ano de 1962, Pearson, através da microscopia eletrônica, classificou com mais precisão os tipos de EB². Atualmente, classifica-se a doença em quatro tipos: Simples, juncional, distrófica e mista (Síndrome de Kindler), baseada na diferenciação estrutural dos sítios onde se formam as bolhas. Dentre estes tipos, classificam-se ainda mais de trinta subtipos².

A incidência da epidermólise bolhosa nos Estados Unidos é de cinquenta casos manifestados para cada um milhão de nascidos vivos, sendo 92% deles da forma simples, 5% da forma distrófica, 1% da forma juncional e 2% não classificados. No Brasil não há relato oficial sobre sua incidência¹⁻³. A epidermólise bolhosa distrófica é a forma mais grave deste grupo, apresentando uma frequência estimada de 1: 35.000 nascidos vivos na população mundial. EB pode apresentar herança autossômica recessiva ou autossômica dominante⁴.

Na forma simples da doença (EBS), a separação do tecido ocorre dentro dos queratinócitos basais no lado epidérmico da membrana basal; na forma juncional (EBJ), a formação da bolha ocorre dentro da membrana lúcida do lado dérmico-epidérmico basal próprio da lâmina; e na forma distrófica (EBD), a segmentação do tecido ocorre no lado dérmico da membrana basal¹⁻⁴.

As alterações da pele geralmente são localizadas nas áreas de trauma, mas em desproporção com o grau do mesmo. O diagnóstico de EB deve ser considerado em qualquer neonato que apresente bolhas ou erosões na ausência de outras etiologias, tais como infecções virais ou bacterianas como herpes simples, impetigo bolhoso e síndrome da pele escaldada.

O diagnóstico da EB é realizado através das manifestações clínicas, biópsia da pele e microscopia por imunofluorescência (IM). Na maior parte dos casos a IM é suficiente para identificar o nível da afecção e seu subtipo. Caso este exame não demonstre o subtipo da doença, poderá ser realizada a microscopia eletrônica ou, em último caso, a pesquisa da mutação relacionada, pois há no mínimo quinze genes relacionados à EB já descritos¹⁻³. As alterações fenotípicas da síndrome podem ser variadas e cursar com evolução diferente da inicial ao longo da vida do doente. Caso o diagnóstico não possa ser confirmado através da IM ou da ME, é recomendado usar o termo tipo indeterminado para a classificação da EB².

O tratamento é principalmente sintomático. Agentes orais como a vitamina E, corticoides, imunossuppressores e antibióticos não apresentam evidências de que beneficiem no tratamento da doença. É recomendado cuidados locais e rastreamento para carcinoma espinocelular (CEC), principalmente nas formas distróficas¹⁻⁵.

O objetivo do presente estudo foi relatar um caso de epidermólise bolhosa do tipo simples, presente desde o nascimento, associado à mielomeningocele.

Relato de Caso

Recém-nascida a termo e pequena para idade gestacional, do sexo feminino, filha de mãe idosa, com diagnóstico pré-natal de mielomeningocele nascida no HUEC de parto cesáreo sem intercorrências. Apresentava ao nascimento lesões bolhosas eritematosas e

descamativas em mãos, pés, palato e gengiva e mielomeningocele íntegra. Encaminhada a UTI neonatal para correção de mielomeningocele e investigação de lesões bolhosas. Evoluiu com aparecimento de diversas lesões bolhosas de surgimento espontâneo e em resposta a traumas. Sorologias sem alterações. Mielomeningocele corrigida sem intercorrências. Além disso, apresentava também bexiga neurogênica que equipe da cirurgia pediátrica após discussão, optou por manter cateterismo vesical intermitente cauteloso, pois havia a possibilidade de existirem lesões bolhosas na uretra, podendo estas serem agravadas aos mínimos traumas. Não há experiências prévias na literatura com casos similares de bexiga neurogênica associada à epidermólise bolhosa. Paciente portadora também de moderada hidrocefalia supratentorial.

Ao exame físico apresentava diversas lesões bolhosas, em vários estágios evolutivos, com algumas em fase de cicatrização, bolhas em ambos os pés, bolhas em grandes lábios, bolhas em mãos, lesões cicatrizadas em face e coxa esquerda com bolha sangrante. Demais sem alterações.

Realizou biópsia da pele, com encaminhamento do material para laboratório especializado. Permaneceu durante 35 dias internada, recebendo alta em boas condições gerais e acompanhamento ambulatorial.

Resultado da biópsia e análise por imunofluorescência microscópica compatível com epidermólise bolhosa do tipo simples.

Discussão

A epidermólise bolhosa é uma doença congênita incomum da pele e da mucosa, caracterizada pela formação de vesículas e bolhas que surgem espontaneamente ou em resposta a mínimos traumas⁶. Podem ser classificadas em quatro tipos: simples, juncional, distrófica ou mista. O relato de caso desta paciente foi compatível com epidermólise do tipo simples, a mais comum e de menor gravidade do que a do tipo distrófico.

As manifestações da EB são diversas e variadas². Podem apresentar formação de bolhas, que ocorrem em áreas mais propensas ao trauma, principalmente em mãos, pés, cotovelos e joelhos. Bolhas em cavidade oral, alopecia, falta de pelos púbicos e axilares e distrofia das unhas também podem ser notadas. Normalmente as lesões curam sem escaras ou distrofias, mas frequentemente surgem atrofia nas partes lesionadas⁷. Paciente do caso relatado já apresentava áreas de atrofia, observadas no retorno ambulatorial.

Alguns achados associados na literatura foram estenose de esôfago, cicatrizes em córnea, dentes com excesso de cáries ou até mesmo ausentes⁷. Na forma recessiva da EB distrófica costumam ter também outras doenças de pele como neoplasma cutâneo, eczema, dermatite atópica e alergias. Trato gastrointestinal, trato respiratório superior, trato genitourinário, os olhos e o sistema cardiovascular também podem estar envolvidos⁴. A avaliação oftalmológica da nossa paciente não demonstrou alterações até o momento. Não foram encontrados dados na literatura sobre associação de EB com mielomeningocele ou bexiga neurogênica.

Na epidermólise bolhosa simples as bolhas possuem localização intraepidérmica. Neste caso a separação da epiderme-derme ocorre na junção intraepidérmica. As lesões bolhosas ao romperem-se tornam-se porta de entrada para infecções secundárias³⁻⁸. O subtipo da EB não

foi especificado e conforme orientações do Terceiro Consenso Internacional sobre Epidermólise Bolhosa, deve-se aguardar a evolução e crescimento do paciente e de suas manifestações clínicas para poder classificar seu respectivo subtipo².

Diagnóstico da EB, assim como foi realizado no caso relatado, deve-se iniciar através da biópsia da pele em local adequado com posterior avaliação através de imonofluorescência microscópica. A histologia da lesão mostra um processo não inflamatório intra ou subepidérmico da bolha e não estabelece o subtipo da doença². Este exame é útil também para excluir outras possíveis etiologias de doenças bolhosas, principalmente em neonatos. Para um diagnóstico mais preciso para avaliação pela IM ou ME, a biópsia deve ser realizada de bolhas frescas. Se as mesmas apresentarem mais de doze horas de aparecimento os exames podem mostrar-se alterados. Áreas com pele muito espessa, tais como palma da mão e sola do pé, devem ser evitadas. Além disso, deve ser evitado o uso de anestésicos tópicos, pois o mesmo

pode induzir novas bolhas, principalmente na epiderme⁹⁻¹⁰.

Microscopia eletrônica pode ser utilizada para confirmar casos duvidosos ou para refinar os achados da IM. Análise mutacional para diagnóstico genético não é recomendada como primeira opção diagnóstica. Há uma grande variedade de genes envolvidos, no mínimo quinze genes já foram implicados na EB. Além disso, apresenta alto custo e disponibilidade limitada².

O tratamento da EB é primariamente sintomático. Alguns estudos relatam que por se tratar de uma desordem genética, nenhuma droga é capaz de corrigir o defeito molecular, por esta razão não estariam indicados o uso de corticoterapia ou outros fármacos¹⁻⁵. Tratamento consiste em cuidados locais (úlceras, infecções, controle cirúrgico) e de outros órgãos (suporte com dieta pastosa, laxantes e vitamina E) e rastreamento para carcinoma espinocelular nas formas distróficas¹⁻¹⁰. Acompanhamento semestral e contínuo durante a vida do paciente para rastreamento de CEC será necessário na EBD⁵.



Figura 1. Criança portadora de epidermólise bolhosa no primeiro atendimento na sala de parto. A, B, C, D: Lesões intradérmicas em região de calcâneo e mãos.

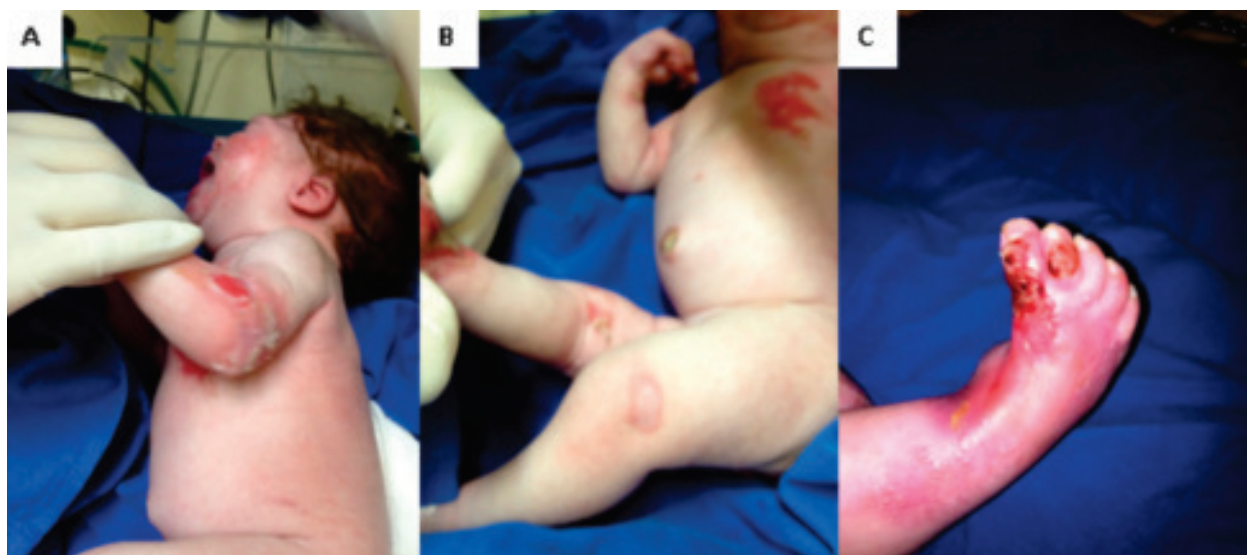


Figura 2. Criança portadora de epidermólise bolhosa. A e B: Evolução das lesões na UTI. C: Retorno ambulatorial após a alta.

Agradecimentos

Primeiramente agradecemos a Deus por nos ter dado a capacidade para realização dessa pesquisa.

Ao Professor Gilberto Pascolat pela oportunidade e dedicação em suas orientações prestadas na elaboração deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Kyrova J, Kopeckova L, Buckova H, Mrazova L, Vesely K, Hermanova M, Oslejskova H, Fajkusova L. Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. Review of the literature and a case report. *Journal of Dermatological case reports*. 2016;10(3):39-48.
2. Yuen WY, Jonkman MF. Risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type: report of 7 cases and a review of the literature. *Journal of the American Academy of dermatology*. 2011;65(4):708-9.
3. Declair V, Alboledo E. Epidermólise bolhosa distrófica: relato de experiência da assistência a 29 portadores no Brasil. In 19th Conference of the European Wound Management Association. Finlândia, 2009.
4. Pacheco TS, Oselame GB. Epidermólise bolhosa. Epidermólisebolhosa: revisão narrativa. *Revista de Medicina e Saude de Brasilia*. 2015;4(3):350-357.
5. Scheidt L, Sanabe ME, Diniz MB. Oral Manifestations and Dental Management of Epidermolysis Bullosa Simplex. *Int J Clin Pediatr Dent* 2015;8(3):239-241.
6. Cohn HI, Teng JM. Advancement in management of epidermolysis bullosa. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28(4):507-16.
7. Floriani MA, Bau AEK, Silva RP, Graziadio C, Dorfman LE, Zen TD, et al. Aplicações da microscopia eletrônica em saúde: o exemplo da epidermólise bolhosa. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2017;53(1).
8. Bega AG, Peruzzo HE, Lopes APAT, Decesaro MN. Epidermólise bolhosa: revisão de literatura. *Anais Eletrônico IX EPCC - Encontro Internacional de Produção Científica UniCesumar*. 2015;9:4-8.
9. Prazeres SMJ. Epidermólise bolhosa: um desafio para (sobre)vida [dissertação]. Porto Alegre: Universidade do Vale do Rio dos Sinos; 2016.
10. Intong LR, Murrell DF. How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):197-200.
11. Correa FB, Coltro PS, Junior AF. Tratamento geral e das feridas na epidermólise bolhosa hereditária: indicação e experiência usando curativo de hidrofibra com prata. 2016;31(4).

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DO ORIGINAL JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA

ORIENTAÇÕES GERAIS

O original – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé em página separada) e legendas das figuras. O texto deve ser digitado no processador de texto Microsoft Word® em letra Times New Roman tamanho 11, margens de 20 mm em cada borda e espaço duplo em todas as sessões. Numerar as páginas no canto superior direito desde a página de rosto. Tamanho máximo de 10 páginas para artigo original e de 15 páginas para artigo de revisão, 5 páginas para relatos de casos e duas páginas para carta ao editor e caso de mês, incluindo referências bibliográficas.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

PÁGINA DE ROSTO

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado, exceto quando isso for essencial para a compreensão das conclusões;
- b) título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c) nome de cada um dos autores (o primeiro nome e o último sobrenome devem obrigatoriamente ser informados por extenso; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;
- f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h) declaração de conflito de interesse (escrever "nada a declarar" ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m) contagem total das palavras do texto, excluindo o resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n) contagem total das palavras do resumo;
- o) número de tabelas e figuras.

RESUMO

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitar o uso de abreviaturas. O resumo das comunicações breves deve ter no máximo 150 palavras. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado, conforme descrito a seguir:

Resumo de artigo original

Objetivos: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Resumo de artigo de revisão

Objetivo: informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se ela enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: informar os principais resultados da pesquisa, quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Resumo de comunicação breve

Para observações experimentais, utilizar o modelo descrito para resumo de artigo original.

Resumo de relatos de caso

Utilizar o seguinte formato:

Objetivo: informar por que o caso merece ser publicado, com ênfase nas questões de raridade, ineditismo ou novas formas de diagnóstico e tratamento.

Descrição: apresentar sinteticamente as informações básicas do caso, com ênfase nas mesmas questões de ineditismo e inovação.

Comentários: conclusões sobre a importância do relato para a comunidade pediátrica e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Abaixo do resumo, fornecer de três a seis palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar palavras ou expressões integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br>). Se não houver descritores adequados na referida lista, usar termos novos.

ABREVIATURAS

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e no resumo.

TEXTO

O texto dos **artigos originais** deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

O texto de **artigos de revisão** não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as idéias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

O texto de **relatos de caso** deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.

b) Descrição do(s) caso(s): o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes. Quando o artigo tratar do relato de mais de um caso, sugere-se agrupar as informações em uma tabela, por uma questão de clareza e aproveitamento do espaço. Evitar incluir mais de duas figuras.

c) Discussão: apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade pediátrica, bem como as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

O texto do **"Caso do Mês"** é destinado para apresentar pacientes em que a imagem seja do aspecto clínico ou de exames complementares foram relevantes para o diagnóstico. O texto deve conter na primeira página até 300 palavras com a descrição do caso, na segunda página até 300 palavras com uma mensagem clínica ou pontos de aprendizado que o caso permite. As imagens devem ter resolução de 300x300dpi e o número máximo de referências é de 5.

AGRADECIMENTOS

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.