



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 Salvoatierra 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 Salvoatierra 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 02, 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 Marketing Ltda. Tel.: 41 99644-8959 fidellize25@yahoo.com.br Curitiba-PR

Impressão: Topgraf Editora e Gráfica Ltda.

EDITORIAL

A Pediatria é a especialidade médica responsável por realizar assistência preventiva e curativa às crianças e adolescentes. Com esta missão nós, pediatras, devemos estar atentos e atualizados sobre uma diversidade de alterações orgânicas e psíquicas que podem acometer nossos pacientes, e aptos a acolher e orientar os pais a conduzir o melhor tratamento para estas alterações. Uma das condições que devemos incluir neste contexto da saúde/doença infantil é a incongruência de gênero, que tem se tornado motivo de consultas médicas cada vez mais frequente na Pediatria. Este fato pode ser constatado nas conversas com colegas de profissão, ou no número crescente de publicações sobre o assunto nos periódicos científicos e na mídia leiga. A inadequação com o sexo biológico atribuído ao nascimento, com o forte desejo de pertencer ao outro gênero, pode causar angústia, sofrimento e estigmatizar, se não for conduzida de maneira adequada. Compete à equipe multiprofissional, composta por psicólogo, psiquiatra, pediatra endocrinologista e assistente social, amparar e atender estas crianças, para proporcionar que elas possam definir se este sentimento é transitório ou não.

A revisão presente neste volume do Jornal de Pediatria contém os conceitos atualizados sobre incongruência e disforia de gênero na infância e as opções terapêuticas para os pacientes que persistem com esta condição na adolescência, período de importantes mudanças físicas e emocionais. Por tratar-se de um tema ainda polêmico, com muitas controvérsias na classe médica, na sociedade e com questões éticas importantes, devemos definir nossas condutas sempre considerando os princípios de beneficência e não-maleficência da nossa profissão, com objetivo de proporcionar o bem-estar dos nossos pacientes.

Rosana Marques Pereira

Professora Adjunta - Departamento de Pediatria da UFPR

Presidente do Departamento de Endocrinologia da SPP

TUMOR DO CÓRTEX ADRENAL EM CRIANÇAS - RELATO DE 8 CASOS

ADRENAL CORTEX TUMOR IN CHILDREN - REPORT OF 8 CASES

Emanuelle B. da Silva¹, Carmem M.C.M. Fiori²

Instituições vinculadas: União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer (UOPECCAN), Cascavel (PR) e Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

Resumo

Objetivo: descrever os casos de oito crianças com Tumor do Córtex Adrenal (TCA) atendidas em uma única instituição no sul do Brasil.

Métodos: trata-se de um estudo retrospectivo baseado em análise de prontuários médicos de pacientes pediátricos atendidos em hospital referência no combate ao câncer no período de 2007 a 2015.

Resultados: a mediana de idade ao diagnóstico foi de 24,3 meses e 62,5% (n=5) eram do sexo feminino. Em 100% dos casos, os tumores foram funcionantes, sendo as manifestações clínicas mais comuns: hipertrofia de clitóris/pênis (62,5%), massa abdominal palpável (62,5%), hipertricose (50%), sinais de Síndrome de Cushing (25%), dor abdominal (25%), acne (25%), engrossamento da voz (12,5%) e aumento de massa muscular (12,5%). Os hormônios dosados foram sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), testosterona, cortisol, androstenediona e 17 α -hidroxiprogesterona. Todos os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica associada ou não à quimioterapia. Dois pacientes que apresentavam metástase pulmonar ao diagnóstico evoluíram para óbito, cinco permanecem em remissão clínica e um continua em tratamento quimioterápico.

Conclusão: a maioria de nossos pacientes eram do sexo feminino, desenvolveram o tumor antes dos 5 anos de idade e apresentavam manifestações clínicas decorrentes do excesso de produção hormonal. O tratamento curativo é cirurgia e a quimioterapia deve ser usada em casos de recidiva ou metástase. O prognóstico do TCA ainda é pobre, principalmente, em estágios avançados da doença, dessa forma, é necessária maior atenção para as manifestações clínicas desse tumor, particularmente, em menores de 5 anos.

Palavras-chave: tumor adrenocortical; criança; adolescente; diagnóstico precoce.

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel (PR), Brasil. Currículo cadastrado na plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3209224447029558>.

2. Docente de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel (PR), Brasil. Currículo cadastrado na plataforma LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2308844011192131>.

Abstract

Purpose: report eight cases of children with ACC followed at a single institution in the south of Brazil.

Methods: this is a retrospective study based on review of medical records of pediatric patients treated at oncological reference hospital from 2007 to 2015.

Results: the median age at diagnosis was 24.3 months and 62.5% (n = 5) were female. In 100% of cases, the tumors were functional and the most common clinical manifestations were: hypertrophy of the clitoris / penis (62.5%), palpable abdominal mass (62.5%), hypertrichosis (50%), Cushing's syndrome signals (25%), abdominal pain (25%), pimples (25%), deepening of the voice (12.5%) and increase in muscle mass (12.5%). The hormones measured were dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), testosterone, cortisol, androstenedione and 17-alpha hydroxyprogesterone. All patients underwent surgical resection with or without chemotherapy. Two patients with pulmonary metastases at diagnosis died, five remain in clinical remission and one continues to receive chemotherapy.

Conclusion: the most of our patients were female, developed the tumor before the age of five and the clinical manifestations were due to excess hormone production. The curative treatment is surgery and the chemotherapy should be used just in cases of relapse or metastases. The prognosis of ACC is still poor, mainly, in advanced stages of the disease, considering this, is necessary more attention for the clinical of this tumor, particularly in those under 5 years-old.

Key words: adrenal cortex neoplasms; child; adolescent; early diagnosis.

Introdução

O Tumor do Córtex Adrenal (TCA) é uma neoplasia rara, tendo prevalência em torno de 0,5 casos/1.000.000¹. Todavia, no Sul e Sudeste do Brasil, principalmente nos estados do Paraná e São Paulo, a incidência dessa neoplasia está aumentada de 10 a 15 vezes quando comparada com a incidência mundial, podendo atingir 4,2 casos/1.000.000².

Estudo desenvolvido por Ribeiro *et al.* em 2001 demonstrou que possivelmente essa incidência aumentada se deve a uma mutação germinativa no gene supressor tumoral p53 (TP53), a mutação R337H, a qual resulta em uma substituição do aminoácido histidina por arginina³.

O diagnóstico dos tumores adrenocorticais é feito por meio das manifestações clínicas, exames de imagem e dosagens hormonais². Os sinais e sintomas frequentes são acne, hirsutismo, hipertrofia e ereção do clítoris ou pênis, crescimento e maturação óssea acelerados, aumento na massa muscular, pubarca, engrossamento da voz, ganho de peso, hipertensão arterial, alterações emocionais (irritabilidade), convulsões e outros^{2,4}. Dentre os exames de imagem, o método de escolha é a Tomografia Axial Computadorizada⁵. Cortisol plasmático, cortisol urinário livre, aldosterona plasmática, atividade de renina plasmática, testosterona, androstenediona e 17-hidroxiprogesterona são as dosagens hormonais comumente realizadas².

A ressecção completa do tumor sem ruptura da cápsula tumoral é a melhor terapêutica para o TCA na criança¹. O tratamento quimioterápico, acrescenta pouco impacto na chance de cura, sendo indicado como adjuvante em casos em que a ressecção tumoral completa não é possível ou em casos de metástase presente^{1,2}.

O objetivo do estudo é descrever os casos de oito crianças com TCA atendidas em uma mesma instituição no sul do Brasil.

Material e métodos

Estudo retrospectivo baseado em análise de Prontuários Médicos de pacientes pediátricos com TCA atendidos em hospital referência no combate ao câncer no período de 2007 a 2015. Os critérios de seleção foram: paciente ter idade menor que 18 anos e ter sido diagnosticado com tumor do córtex adrenal.

Foram analisados oito casos quanto a manifestações clínicas iniciais, níveis hormonais, apresentação do tumor em exames de imagem, tratamento e evolução. A análise de dados foi feita com uso de ferramentas do software Microsoft Office Excel® 2010.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) de Cascavel - Paraná sob o parecer CAAE: 50405415.5.0000.0020 de 30 de novembro de 2015. O trabalho seguiu todas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos, emanadas da Resolução nº 466, de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

Descrição dos casos

Participaram do estudo 8 crianças com TCA. As manifestações clínicas mais frequentes foram: hipertrofia de clítoris ou pênis (n=5; 62,5%); presença de massa abdominal palpável (n=5; 62,5%), hipertrichose (n=4; 50%), sinais de Síndrome de Cushing (n=2; 25%), dor abdominal (n=2; 25%), presença de acne (n=2; 25%), engrossamento da voz (n=1; 12,5%) e aumento de massa muscular (n=1; 12,5%). As dosagens hormonais iniciais de sulfato de dehidroepiandrosterona, e cortisol demonstraram aumento em todos os casos. Os níveis de testosterona estavam aumentados na maioria dos participantes, estando normal em apenas um caso (caso 6). A androstenediona e 17 α -hidroxiprogesterona foram dosados em menor

frequência. As características clínicas e as dosagens hormonais estão representadas na tabela 1.

Das 8 crianças, 5 (62,5%) eram do sexo feminino e 3 (37,5%) do sexo masculino. A idade variou de 3,03 a 109,97 meses, havendo uma mediana de 24,3 meses. Em 6 (75%) casos a glândula adrenal direita foi acometida. Quanto à extensão tumoral, em 2 (12,5%) casos (casos 6 e 7), havia extensão para veia cava inferior, com metástase pulmonar ao diagnóstico. O diâmetro do tumor variou de 2,3 a 14 centímetros. No que se refere ao peso tumoral, o menor valor registrado foi 3,8 gramas e o maior 1,320 gramas. Em 3 (37,5%) casos, havia comprometimento linfonodal avaliado na patologia. A maioria, seguindo o Sistema de Classificação TNM, foram classificados em estadió clínico I (T0N0M0). As características gerais dos tumores são representadas na tabela 2.

Durante a investigação, os pacientes foram submetidos a ultrassom e/ou Tomografia Axial Computadorizada abdominal, as quais evidenciaram massas abdominais em localização de glândulas adrenais, cujos tamanhos estão descritos na tabela 2. Biópsia inicial foi realizada em apenas dois casos (casos 6 e 7) para confirmação diagnóstica, pois, o grande volume tumoral impedia a remoção cirúrgica inicial e histologia indicou carcinoma adrenal; nos demais casos, o anatomopatológico foi feito após o procedimento cirúrgico de remoção tumoral, evidenciando o mesmo padrão histológico.

Todos os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica associada ou não à quimioterapia. Em 3 (37,5%) casos o tratamento inicial foi a remoção cirúrgica e todos permanecem em remissão clínica. Dois pacientes (25%) apresentaram recidiva local, foram tratados (5 ciclos de ifosfamida + carboplatina + etoposídeo) e permanecem sem sinais da doença. Os pacientes 6 e 7 evoluíram para óbito 82 e 24 meses após o diagnóstico, respectivamente. A paciente 8, apresentou recidiva 6 meses após tratamento cirúrgico inicial, sendo considerado inoperável na recidiva. Foi iniciada quimioterapia (mitotane + 5-Fluoracil + leucovorin), contudo, não houve resposta. Então, realizou-se segunda ressecção cirúrgica e paciente permanece em remissão clínica com uso de mitotane (tempo de acompanhamento de 6 meses). Maiores informações em relação à conduta e à evolução dos casos estão presentes na tabela 3.

Discussão

A ocorrência de carcinomas em menores de 20 anos é rara, representa de 2 a 12% das neoplasias que acometem essa faixa etária, e dentre os carcinomas, o TCA é ainda mais raro, correspondendo de 3 a 6%, e cerca de 0,2% das neoplasias da infância^{1,6}. Devido à raridade desse tumor na criança, e, por conseguinte, poucos estudos demonstrarem grandes casuísticas, apresentamos a análise de oito casos conduzidos em uma única instituição no oeste do estado do Paraná.

Como a incidência deste tumor no Sul e Sudeste do Brasil é de 15 a 18 vezes maior que a incidência mundial, cerca de 12 a 14 novos casos de TCA são diagnosticados a cada ano no estado do Paraná⁶. Isso gera uma incidência anual estimada entre 3.4 e 4.2 por milhões de crianças menores que 15 anos, enquanto que a incidência mundial anual estimada varia de 0.3 a 0.38 por milhões de crianças menores que 15 anos⁶.

O TCA apresenta peculiaridades epidemiológicas, uma delas relaciona-se com a faixa etária mais acometida. Em geral, a incidência dos carcinomas pediátricos tende a

aumentar com a idade, porém, no TCA, 65% dos casos ocorrem em menores de 5 anos, havendo uma frequência de 0.4 casos/milhões de pessoas durante os primeiros 4 anos de vida e de 0.1 casos/milhões de pessoas durante os 10 anos subsequentes⁶. Dado semelhante foi encontrado no presente estudo, em que 75% das crianças desenvolveram o tumor antes dos 5 anos de idade, o que corrobora com dados disponíveis na literatura. Considerando que a faixa etária de acometimento tumoral de maior frequência é em menores de 5 anos e até mesmo há relatos de desenvolvimento no primeiro ano de vida ou mesmo durante o período neonatal⁷, isto faz com que esse tumor se assemelhe mais com tumores de origem embrionária, do que com aqueles que surgem a partir de tecidos maduros⁶.

Em nosso estudo observamos um predomínio no gênero feminino (62,5% eram meninas). Esse aumento de prevalência no gênero feminino ainda não é compreendido, todavia, existem evidências do envolvimento de alterações fisiológicas gênero-específicas nas glândulas adrenais⁶. Ademais, há um predomínio feminino, já previamente reportado, em todos os tipos de tumores adrenais, não apenas no TCA⁸. Estudos demonstram que o TCA acomete ambos os gêneros, nas diversas faixas etárias, porém com relato de maior frequência no gênero feminino em relação ao masculino. Meninas predominam na faixa etária de 0 a 3 anos (razão de 1,7:1) e em maiores de 13 anos (razão de 6,2:1), entretanto, na faixa etária de 4 a 12 anos a relação menino/menina é de 1:1, não havendo predomínio de nenhum sexo⁷.

Nessa série de casos, todos os tumores foram funcionantes e as manifestações clínicas, em sua maioria, faziam parte de síndromes endócrinas decorrentes do desenvolvimento do tumor. Esse dado corrobora com resultados de diversos estudos já publicados. Grande parte dos casos de TCA na infância são funcionantes⁶, assim, as manifestações clínicas iniciais geralmente ocorrem devido ao excesso de hormônios produzidos pela glândula adrenal (mineralocorticóides, glicocorticóides, estrógenos, andrógenos e catecolaminas)⁴. Com base nisso, é preciso que se atente a sinais e sintomas sugestivos do excesso hormonal e do desenvolvimento tumoral subjacente, como: ganho de peso, obesidade centrípeta, fácies cushingóide (lua cheia), acne, pilificação, hipertrofia do clítoris ou pênis e hipertensão arterial^{1,2,4,9}, sintomas presentes na grande maioria dos pacientes diagnosticados nessa série de casos.

Por outro lado, tumores adrenocorticais não funcionantes ocorrem em cerca de 10% dos casos⁶, tendem a acontecer em crianças mais velhas, sem diferença entre gêneros e caracterizam-se pelo achado de dor e/ou massa abdominal⁹, dessa forma, a palpação minuciosa do abdome, com ênfase nas lojas renais bilaterais, é essencial. Além do mais, profissionais da saúde devem manter em mente que o TCA é mais comum em menores de 5 anos.

As glândulas adrenais são acometidas de forma semelhante, não havendo predisposição específica para o lado acometido. Porém, dados recentes da literatura evidenciaram que tumores no lado esquerdo parecem ser mais comuns apesar de não existir nenhuma razão biológica para essa preferência⁸. Contudo, em nossa casuística a glândula adrenal direita foi a mais acometida. Tumores bilaterais, que ocorrem em 2 a 10% de pacientes com TCA¹⁰, não foram encontrados em nenhum dos casos descritos no presente estudo.

Diante de crianças com apresentação clínica sugestiva

de TCA, a investigação diagnóstica deve-se seguir com dosagens hormonais e exames de imagem e o diagnóstico definitivo deve ser feito após análise histopatológica¹¹. Testosterona, DHEA-S, androstenediona, 17-hidroxi-progesterona e cortisol, são os hormônios comumente envolvidos na proliferação tumoral e, dessa forma, devem ser solicitados^{2,4,5}. Na série estudada, todos os pacientes apresentavam aumento dos hormônios na investigação inicial.

Exames de imagem como ultrassom de abdome, tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância nuclear magnética, são os mais utilizados. A tomografia de emissão de pósitrons (PDG-PET) é um exame mais específico, utilizado em alguns casos^{2,5,6}. Em nosso estudo o ultrassom de abdome e TAC foram suficientes para complementação diagnóstica.

O diagnóstico confirmatório de nossos pacientes se deu através da análise histopatológica do tumor, confirmando carcinoma. Todavia, devemos considerar que a classificação patológica do TCA é problemática, visto que, mesmo patologistas experientes podem apresentar difi-

culdade em diferenciar adenomas de carcinomas⁶.

A melhor alternativa terapêutica para a cura de crianças com TCA é a ressecção cirúrgica¹², já que a quimioterapia e/ou radioterapia tem acrescentado pouco ou nenhum impacto na sobrevida⁷. Sendo a quimioterapia adjuvante, em nossos pacientes, esta foi utilizada apenas nos casos em que houve recidiva ou metástase tumoral.

O prognóstico do TCA ainda é pobre, com uma taxa de sobrevida média em 5 anos em torno de 40%. Os baixos índices de sobrevida são influenciados e associados a fatores de mau prognóstico, como doença disseminada e grandes massas tumorais ao diagnóstico⁶. Nessa série de casos, observamos que crianças com estadió localizado da doença evoluíram bem em relação à com doença avançada.

Nessa doença o diagnóstico precoce parece ser um forte aliado na chance de sobrevida desses pacientes e, por isso, conhecer as características e apresentações dessa doença é essencial para aumentar a chance de cura, especialmente, em crianças menores de 5 anos de idade.

Tabela 01. Características clínicas e exames laboratoriais.

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS								
Hipertrofia clitorís/pênis		+	+	+	+			+
Sinais de Síndrome de Cushing		+		+				
Hipertricose	+	+		+	+			
Acne		+		+				
Massa palpável	+			+		+	+	+
Engrossamento voz					+			
Aumento da massa muscular					+			
Dor abdominal							+	+
DOSAGENS HORMONAIS								
DHEA Sulfato (ng/ml) (VN: 0,2 a 2,7 ng/ml)	9.930	> 1.000	115	8.773	3.725	168.3	3.6	158
Cortisol (µg/dl) (VN: 2,68 a 10,36 µg/dl)	23.54	> 50		38.8	13.7	16.14	12.57	16.5
Testosterona (ng/ml) (VN: até 40 ng/ml)	688	> 1.600	47	565.2	1.499	21.1	498.6	130.4
Androstenediona (ng/ml) (VN: 0,3 a 3,7 ng/ml)				>10	10	8.05		
17α-hidroxiprogesterona (VN: 7 a 170 ng/dl)						14.3		

Tabela 02. Características gerais do Tumor do Córtex Adrenal - análise de 8 casos.

CASO	Sexo	Idade (meses)	Glândula acometida	Tamanho do tumor (cm)	Peso do tumor (gramas)	Linfonodos*	Estadiamento Clínico/TNM
1	F	8,47	Direita	4x3,8x3,6	65	Ausentes	I/T0N0M0
2	F	3,03	Direita	5,5x5	45	Ausentes	I/T0N0M0
3	F	27,93	Esquerda	2,3	3,8	Ausentes	I/T0N0M0
4	F	7,37	Esquerda	8x7x5	113	Positivo	III/T3N1M0
5	M	49,93	Direita	11x10	335	Ausentes	II/T2N0M0
6	M	109,97	Direita	14x8x7,5	399	Positivo	IV/T3N1M1
7	M	76,60	Direita	14x8x12,7	1.320	Positivo	IV/T3N1M1
8	F	24,30	Direita	5,3x5x2x4,1	80	Ausentes	II/T2N0M0

*Linfonodo ausente = ausência de comprometimento metastático. Linfonodo positivo = presença de comprometimento metastático.

Tabela 03. Conduta terapêutica e evolução dos casos.

CASO	TRATAMENTO INICIAL	EVOLUÇÃO	TRATAMENTO APÓS RECIDIVA
1	Ressecção cirúrgica	Recidiva local	Mitotane por 4 meses
2	Ressecção cirúrgica	Remissão	-
3	Ressecção cirúrgica	Remissão	-
4	Ressecção cirúrgica	Remissão	-
5	Ressecção cirúrgica + mitotane	Recidiva local	5 ciclos de ifosfamida + carboplatina + etoposide (esquema ICE)
6	Ressecção cirúrgica + mitotane + quimioterapia (esquema ICE + cisplatina)	Óbito	-
7	Ressecção cirúrgica + mitotane + quimioterapia (esquema ICE + cisplatina)	Óbito	-
8	Ressecção cirúrgica	Em tratamento	Quimioterapia (5-fluoracil + leucovorin) + mitotane + nova ressecção cirúrgica

Referências Bibliográficas

- Pereira RM, Michalkiewicz E, Pianovski MA, França SN, Boguszewski MCS, Cat I, et al. Tratamento do Tumor do Córtex Adrenal na Infância. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:747-52.
- Pereira RM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Figueiredo BC, Pianovski M, França SN, et al. Tumor do Córtex Adrenal na Infância. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:651-58.
- Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98: 9330-35.
- Martos-Moreno GA, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia. *An Pediatr (Barc).* 2013;79: 187e1-e16.
- Antonini SRR, Colli LM, Ferro L, Mermejo L, De Castro M. Tumores adrenocorticais na criança: da abordagem clínica à avaliação molecular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55: 559-606.
- Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1225-34.
- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and Outcome Characteristics of Children With Adrenocortical Tumors: A Report From the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990639" ClinHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990639" Oncol HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990639".* 2004;22:838-45.
- Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *Br J Surg.* 2015;102:291-306.
- Lalli E, Figueiredo BC. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors. *Front. Endocrinol.* 2015;6:1-9.
- Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol.* 2003;169:5-11.
- Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E, Franssen GJ, van Kemenade FJ, de Herder WW, et al. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23:R43-69.
- Gulack BC, Rialon KL, Englum BR, Kim J, Talbot LJ, Adibe OO, et al. Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base (NCDB). *J Pediatr Surg.* 2016;51:172-77.

O QUE OS PEDIATRAS DEVEM SABER SOBRE A DISFORIA E INCONGRUÊNCIA DE GÊNERO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

WHAT PEDIATRICS SHOULD KNOW ABOUT GENDER DISORDER AND INCONGRUENCE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Luiza Marcolla Bordin¹, Rosana Marques Pereira²

Instituição vinculada: Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR

Resumo

Dados epidemiológicos demonstram aumento da procura por atendimento médico de crianças e adolescentes com disforia de gênero (DG).

Objetivo: revisar conceitos e protocolos de tratamento referentes à disforia/incongruência de gênero, salientando o que os profissionais do atendimento primário devem atentar e como proceder.

Método: revisão de literatura utilizando bases de dados online (PubMed, Google Acadêmico, SciELO, LILACS, CrossMark, Up to Date e Periódicos CAPES) com os descritores: disforia de gênero, incongruência de gênero, transgênero, criança e adolescente, realizada entre fevereiro e abril de 2017, selecionando artigos atuais e protocolos dos últimos 8 anos.

Síntese de dados: a DG ocorre em 0,5 a 1,2% das crianças, mas somente 25% destes permanecerão insatisfeitos com o sexo do nascimento na adolescência. A prevalência varia conforme a faixa etária; durante a infância é maior nos meninos com identidade sexual feminina, e na puberdade esta distribuição é semelhante entre meninos e meninas. Esses pacientes têm risco aumentado para desenvolver transtornos psiquiátricos. O tratamento com bloqueio puberal é preconizado em maiores de 12 anos, que apresentem os estádios puberais de Tanner II/III, e após avaliação psicológica intensa. O tratamento hormonal transexual pode ser realizado em maiores de 16 anos, havendo esclarecimento prévio sobre os aspectos potencialmente irreversíveis do tratamento. A cirurgia de redesignação sexual exige maioridade legal.

Conclusão: devido ao aumento na procura de atendimento dos casos de disforia de DG, o pediatra deve ser capaz de reconhecer os casos, para que seja feito o encaminhamento ao atendimento multiprofissional especializado, melhorando a qualidade de vida destes indivíduos.

Palavras-chave: disforia de gênero; incongruência de gênero; transgênero; criança; adolescente.

1. Médica Residente de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR.

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

LMB: Rua Adolfo Sora, 359 83325-580 Pinhais-PR

Telefone: (41) 99181-9001 e-mail luizabordin@hotmail.com

Abstract

Epidemiological data show an increase in the demand for medical care of children and adolescents with gender dysphoria (DG).

Objective: to review treatment concepts and protocols related to gender dysphoria/incongruity, highlighting what primary care professionals should know and how to proceed.

Methods: literature review using online databases (PubMed, Google Scholar, SciELO, LILACS, CrossMark, Up to Date and CAPES Journals) with the descriptors: gender dysphoria, gender incongruity, transgender, children and adolescent, between February and April 2017, selecting current articles and protocols from the last 8 years.

Data Synthesis: DG occurs in 0.5 to 1.2% of children, but only 25% of them will remain dissatisfied with the sex of birth in adolescence. The prevalence varies according to the age group; during childhood is higher in boys with female sexual identity, and at puberty this distribution is similar between boys and girls. These patients are at increased risk for developing psychiatric disorders. Treatment with pubertal blocktreatment is recommended in patients over 12 years of age who present pubertal stages of Tanner II/III, and after intense psychological evaluation. Transsexual hormone therapy can be performed in patients over 16 years of age, with priori information about potentially irreversible aspects of the treatment. Sex reassignment surgery requires legal majority.

Conclusion: due to the growing demand for healthcare of DG cases, the pediatrician should be able to recognize this cases, and referral to specialized multi-professional care, improving the quality of life of these individuals.

Key words: gender dysphoria; incongruity of gender; transgender; children; adolescent.

Introdução

O sexo biológico ou anatômico é aquele determinado pelas características físicas do indivíduo, por exemplo, os órgãos genitais. Em contrapartida, a identidade sexual é intrínseca e remete aos sentimentos da pessoa como menino/homem, menina/mulher ou outro. A incongruência de gênero refere-se à divergência entre a identidade sexual e o sexo de nascimento. Disforia de gênero (DG) refere-se ao transtorno psicológico acarretado por esta divergência; no entanto, esse sofrimento não acomete todos os indivíduos com incongruência de gênero^{1,2}.

Desde a década de 50 há relatos sobre o 'fenômeno transexual' que surgia no mundo, mas, foi na década de 80, com o lançamento da quarta edição do *Manual de Diag-*

nóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM IV) e nova edição da *Classificação Internacional de Doenças* (CID), que foi incluído o Distúrbio de Identidade de Gênero (GID) como diagnóstico médico. Nesta mesma época, surgiram entidades, como a atualmente conhecida *Associação Mundial de Profissionais para a Saúde Transgênero* (WPATH), que luta pela aceitação da variabilidade de gênero e realiza revisões multiprofissionais periódicas sobre métodos terapêuticos para melhora da qualidade de vida do transgênero. Recentemente, o DSM V e a proposta para o CID 11, contemplam a disforia de gênero (DG) e incongruência de gênero (IG), respectivamente, e classificam a angústia como transtorno, sem diagnosticar indivíduos somente por sua identidade sexual distinta (quadros 1 e 2)^{3,4}.

Quadro 1. Critérios diagnósticos para disforia de gênero em crianças.

A. Incongruência acentuada entre o gênero experimentado/expresso e o gênero designado de uma pessoa, com duração de pelo menos 6 meses, manifestada por no mínimo 6 dos seguintes critérios (um deles deve ser o critério 1):

1. Forte desejo de pertencer ao outro gênero ou insistência de que seu gênero é o outro.
2. Em meninos, uma forte preferência por cross-dressing (vestir trajes femininos); em meninas, uma forte preferência por vestir somente roupas masculinas típicas e forte resistência a vestir roupas femininas típicas.
3. Forte preferência por papéis transgêneros em brincadeiras de faz de conta ou de fantasias.
4. Forte preferência por brinquedos, jogos ou atividades tipicamente usados ou preferidos por outro gênero.
5. Forte preferência por brincar com pares do outro gênero.
6. Em meninos, forte rejeição de brinquedos/ jogos/ atividades tipicamente masculinas e de brincadeiras agressivas e competitivas; em meninas, forte rejeição de brinquedos/ jogos/ atividades tipicamente femininas.
7. Forte desgosto com a própria anatomia sexual.
8. Desejo intenso por características sexuais primárias e/ou secundárias compatíveis com o gênero experimentado.

B. A condição está associada a sofrimento clinicamente significativo ou a prejuízo no funcionamento social, acadêmico ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Quadro 2. Critérios diagnósticos para disforia de gênero em adolescentes e adultos.

A. Incongruência acentuada entre o gênero experimentado/expresso e o gênero designado de uma pessoa, com duração de pelo menos 6 meses, manifestada por no mínimo 2 dos seguintes critérios:

1. Incongruência acentuada entre o gênero experimentado/expresso e as características sexuais primárias e/ou secundárias (em adolescentes jovens as características sexuais secundárias previstas).
2. Forte desejo de livrar-se das próprias características sexuais primárias e/ou secundárias em razão de incongruência acentuada com o gênero experimentado/expresso.
3. Forte desejo pelas características sexuais primárias e/ou secundárias do outro gênero.
4. Forte desejo de pertencer ao outro gênero (ou a um gênero alternativo diferente do designado).
5. Forte desejo de ser tratado como o outro gênero (ou como algum gênero alternativo diferente do designado).
6. Forte convicção de ter os sentimentos e reações típicos do outro gênero (ou de algum gênero alternativo diferente do designado).

B. A condição está associada a sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Fonte: adaptado do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, 5th ed (2013).

Nota-se crescente número de crianças e adolescentes na mídia, redes sociais e centros primários de atendimento médico e psicológico que necessitam de auxílio pela disforia de gênero⁵. Acredita-se que este aumento se deva ao melhor acesso à informação, grupos de apoio e progresso no diálogo entre amigos e familiares, com uma maior aceitação das identidades sexuais variantes⁶. O presente artigo tem como objetivo revisar conceitos e protocolos de tratamento dos transtornos psicológicos de identidade sexual e, de maneira breve, salientar o que os profissionais do atendimento primário devem atentar e como proceder nesses casos.

Constituiu-se de uma revisão de literatura utilizando base de dados online (PubMed, Google Acadêmico, SciELO, LILACS, CrossMark, Up to Date e Periódicos CAPES) com os seguintes descritores: disforia de gênero, incongruência de gênero, transgênero, criança e adolescente. Realizou-se entre os meses de fevereiro e abril de 2017, selecionando artigos atuais e protocolos que abordassem o tema no público pediátrico nos últimos 8 anos, ainda pouco estudado.

Conceitos e epidemiologia

A grande maioria das crianças tem sua identidade sexual correspondente ao sexo designado ao nascimento⁷. Outras irão apresentar comportamentos sociais variantes, como preferência por roupas e brincadeiras do sexo oposto e rejeição ao estereótipo "padrão", de forma não persistente, sem significar IG⁸. Estima-se que a variabilidade de gênero esteja presente em 0,5 a 1,2% das crianças e adolescentes^{2,9,10}, porém, somente cerca de 25% destes irá permanecer insatisfeito com o sexo ao nascimento após a puberdade^{1,11}. Observa-se persistência do quadro naqueles que referem "ser de outro sexo" ao invés de "desejar ser"^{1,2}. Ademais, é importante ressaltar a diferença entre orientação e identidade sexual, sendo a primeira correspondente à atração pelo sexo oposto^{1,7}. A maior parte dos transgêneros denomina-se heterossexual em relação à identidade assumida⁵. Por outro lado, indivíduos com variabilidade de gênero na infância que não persistem na idade adulta, frequentemente identificam-se como homossexuais ou bissexuais no futuro¹².

Quanto à prevalência em meninos e meninas, há grande oscilação conforme a faixa etária avaliada⁴. Nas crianças observa-se uma superioridade do sexo masculino com identidade feminina (MtF) de 2:1 a 4,5:1, em comparação

a sexo feminino com identidade masculina (FtM), equiparando-se esta distribuição na adolescência e idade adulta^{1,3,4}. Artigos que correlacionam os distúrbios de diferenciação sexual e a DG demonstram incidência de 5% nestes grupos e fundamentam essa intensificação pela exposição hormonal excessiva^{2,13}. Outros referem um aumento de casos nos pacientes com transtornos de espectro autista, porém, sem nenhuma teoria de causalidade provada¹². Todavia, acredita-se que a IG tenha desenvolvimento multifatorial, sendo influenciada por fatores psicossociais, biológicos, ambientais e culturais de cada indivíduo².

O desenvolvimento desta identidade de gênero ocorre já no período pré-escolar, quando a criança começa a reconhecer o sexo oposto e o seu próprio e após compreende que esse é permanente¹⁴. Também é nesta idade que a criança começa a entender os "papéis" ou "funções" associados aos homens e mulheres pela sociedade¹⁵. Por volta dos 5 anos de idade sabem prontamente discernir roupas, brinquedos e cores "de homem ou mulher"^{12,15}.

Intervenções médicas

Saúde mental

Os pacientes com variabilidade de gênero têm risco aumentado para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos de ansiedade, depressivos, alimentares, ideação suicida, abuso de drogas e violência sexual^{1,6,10}. Pesquisas demonstram que 90% recebem comentários agressivos diários e 20% sofrem *bullying* semanalmente, sentindo-se inseguros no ambiente escolar^{1,6}. Alguns privam-se de beber líquidos para não utilizar banheiros públicos¹⁶.

Desta maneira, o psiquiatra é essencial na avaliação do paciente e deve ser capaz de diferenciar a DG de outras condições que possam acarretar comportamentos similares^{6,8}. Os profissionais da saúde mental devem fornecer aconselhamento familiar, detendo-se de sensibilidade com sentimentos de perda que podem ser experimentados, auxiliando a deixar de lado antigas expectativas e dando lugar a um futuro de novas possibilidades^{4,6,8}. O suporte psicológico familiar é necessário para a melhora da autoestima e inclusão social do indivíduo^{6,7}. Outros transtornos psiquiátricos devem ser tratados ou estabilizados antes de quaisquer intervenções médicas⁶⁻⁸.

Como forma de melhor identificar os pacientes com DG persistente, pode utilizar-se de testes como a 'Real Life

Experience' (RLE), onde esses devem assumir completamente sua identidade sexual variante durante ao menos três meses, idealmente um ano⁸. Essa experiência permite que o indivíduo vivencie e explore plenamente sua escolha e auxilia os familiares e profissionais de saúde a avaliarem suas respostas aos possíveis obstáculos do cotidiano. Esta estratégia proporciona maior segurança para o início de intervenções potencialmente irreversíveis^{7,8}. Os pais devem reforçar para a criança ou adolescente que estes podem mudar de ideia durante qualquer momento desta transição⁴.

Bloqueio puberal

O surgimento dos caracteres sexuais secundários podem intensificar sentimentos de insatisfação com o corpo e agravar os sintomas disfóricos⁴. Algumas dessas mudanças tornam-se irreversíveis se não controladas em tempo, como alterações da voz, crescimento da cartilagem tireóide ("pomo de Adão"), maxilar proeminente e aumento de mãos e pés⁸. O bloqueio puberal oferece ao médico, paciente e seus familiares tempo extra para adaptação e tomada de decisões^{10,11,13}. Pode ser realizado em maiores de 12 anos, que se encontrem nos estádios de Tanner II/III e tenham passado por uma avaliação psicológica intensa, em decisão conjunta com os responsáveis^{4,8,10}. O bloqueio precoce não traz benefícios antes destes estágios⁷.

Os medicamentos de primeira escolha são os análogos do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), que inibem os pulsos de LH e FSH necessários para a produção de esteróides sexuais^{1,4,8}. A preferência deve-se à eficácia superior, segurança durante o uso, maior tolerância e reversibilidade após descontinuado, porém, o alto custo limita sua aplicabilidade⁸. Alternativas como os progestágenos e antiandrogênicos apresentam eficiência inferior e maiores eventos adversos⁸. Essa fase do tratamento é considerada totalmente reversível e exige monitoramento contínuo junto ao endocrinologista pediátrico, atentando para os riscos de redução da mineralização óssea e manutenção da estatura final adequada^{1,4,8,13}.

A monitorização consiste em avaliação antropométrica trimestral com dosagem de hormônios sexuais e gonadotrofinas. Anualmente recomenda-se realizar hemograma completo, lipidograma, função renal e hepática, glicemia, insulina, hemoglobina glicada, radiografia de idade óssea e avaliação da densidade mineral^{1,8}. Estudos demonstram que após descontinuados os análogos de GnRH, há recuperação da massa óssea⁷. Os adolescentes MtF devem ser informados que este tipo de tratamento pode resultar em tecido peniano insuficiente para futura realização de vaginoplastia por técnicas de inversão^{4,11,13}.

Terapia hormonal

O uso de hormônios sexuais é recomendado somente após os 16 anos e posterior à decisão composta por paciente, seus pais ou responsáveis legais e equipe multiprofissional^{3,4,7,8}. Primeiramente, é preciso esclarecer todos os aspectos potencialmente irreversíveis do tratamento, avaliar eventuais contraindicações ao mesmo e abordar expectativas não realísticas e morosidade do processo^{1,4,7,8}. O aconselhamento deve ressaltar a possibilidade de infertilidade e alternativas como bancos de espermatozoides e óvulos, apesar do alto custo^{1-3,11}. O uso de substâncias como álcool e tabaco é desestimulado¹.

No caso dos transgêneros MtF utiliza-se os estrogênios,

preferencialmente o 17-*B* Estradiol, pois possibilita dosagem sérica e possui menos efeitos colaterais^{2,7,8,13}. Há aumento do risco de eventos tromboembólicos, estímulo de tumores sensíveis ao hormônio e agravamento de doenças hepáticas^{7,8}. A administração pode ser via oral, injetável ou transdérmica, sendo a última menos utilizada pela dificuldade de monitoramento das doses absorvidas^{2,8}. Associação de antiandrogênicos como a espironolactona e finasterida ou progestágenos é recomendada, na tentativa de reduzir a secreção/ação da testosterona, devendo ser descontinuada após orquidectomia^{1,8,13}.

As primeiras mudanças surgem em três a seis meses e tem seu pico máximo em três anos. Incluem redução da oleosidade da pele e pelos faciais, diminuição da força e massa muscular, redistribuição da gordura corporal, perda de libido, redução do tamanho testicular e produção espermática e desenvolvimento de tecido mamário^{1,3,8}. Há variabilidade de resposta de cada indivíduo e alguns resultados dependerão de cirurgia⁸.

Em relação aos transgêneros FtM faz-se necessário o uso da testosterona, preferencialmente intramuscular, devido à escassez de estudos utilizando o hormônio transdérmico^{8,13}. Os principais eventos adversos são as alterações hepáticas, dislipidemia, eritrocitose, aumento de peso, acne, calvície, hipertensão e resistência insulínica^{7,8,13}. O aumento gradual é recomendado para simular o estirão puberal e resultar na melhor estatura final, assim como o uso alternativo de oxandrolona⁸. Também orienta-se manter a supressão de gonadotrofinas através dos análogos do GnRH até a realização de gonadectomia, para obter resultados satisfatórios com necessidade de níveis reduzidos de hormonioterapia^{7,8}.

A administração de testosterona leva ao aumento de pelos faciais e corporais, aumento de massa muscular e redistribuição da gordura corporal, alteração da estrutura óssea facial, hipertrofia de clitóris, atrofia vaginal, agravamento da voz, supressão da menstruação e redução do tecido glandular/flacidez mamária^{1,3,7,8,13}. As mudanças iniciam nos primeiros seis meses e tem seu pico máximo em 5 anos⁸.

Nesta fase de tratamento, para ambos (MtF e FtM), o monitoramento ocorre a cada dois a três meses no primeiro ano e uma a duas vezes por ano nos anos subsequentes, além do acompanhamento psiquiátrico regular⁸. Os exames solicitados são semelhantes aos realizados durante supressão puberal, mas devem incluir a dosagem de eletrólitos nos pacientes em uso de espironolactona e prolactina naqueles em uso de estrogênio^{7,8,13}. As doses dos hormônios devem ser aumentadas gradativamente e o objetivo é atingir níveis séricos semelhantes às fisiológicas para homens e mulheres. É indispensável não negligenciar os cuidados em outros aspectos, como o controle da pressão arterial, exame especular de colo uterino, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e gravidez, manter uma dieta adequada e praticar atividade física^{7,8}.

Cirurgia

A cirurgia de redesignação sexual não é recomendada antes que o paciente atinja a maioridade legal do seu país de origem^{4,11}. Alguns defendem que seja feita a partir dos 18 anos, mas no Brasil a Portaria 457 do Ministério da Saúde estabelece mínimo de 21 anos^{1,7,8,17}. Independente disto, o parecer primordial permanece sendo do psiquiatra com quem o paciente mantém a terapia regular^{4,8}. Consiste em histerectomia total com anexectomia bilate-

ral, vaginectomia e metoidioplastia ou faloplastia para os MtF, permitindo que o indivíduo urine em posição ereta^{3,8}. Já nos FtM realiza-se a ooforectomia e penectomia parcial com vaginoplastia por inversão ou uso de tecido do cólon^{3,8,11}. A anexectomia/ooforectomia reduz o risco de câncer e, nos casos de FTM, também diminui o desconforto em realizar o exame ginecológico⁸. Como a terapia estrogênica aumenta o risco de doenças tromboembólicas, sugere-se que o cirurgião e o endocrinologista acordem-se para a suspensão da medicação no mês anterior a cirurgia⁸.

Intervenções menores, como a mastectomia ou próteses mamárias, não possuem consenso, pois, apesar da possibilidade de realização antes dos 18 anos, recomenda-se um mínimo de 2 anos de terapia hormonal para a que o tecido glandular se torne flácido ou túrgido⁸. Além disso, deve-se dar preferência à intervenções não invasivas sempre que possível, como, por exemplo, a terapia da voz em relação à cirurgia para mudar o tom da voz⁸. Indivíduos que não obtiveram êxito nas fases anteriores do tratamento tem maior chance de permanecer insatisfeitos após a cirurgia e isto pode contraindicar sua realização^{3,8}.

Atendimento multidisciplinar

Para proporcionar o melhor atendimento aos pacientes com DG, várias classes de profissionais de saúde são demandadas. Apesar disso, a maioria deles afirma não ter conhecimento e preparo suficiente para isso¹⁶. Os especialistas afirmam que realizaram qualificação pós formação para atender a demanda e, mesmo assim, sentem dificuldade durante o processo pela escassez de profissio-

nais de outras especialidades para referenciar¹⁸. Como consequência desta falta de capacitação, metade dos transgêneros alega terem mais conhecimento que o corpo clínico que os cerca. Ademais, alguns ainda referem terem sofrido discriminação e assédio moral nos locais de tratamento¹⁶.

Conclusão

Um maior número de crianças e adolescentes com disforia e incongruência de gênero tem procurado por atendimento médico e em idade cada vez mais precoce. O risco de transtornos psiquiátricos e até mesmo de suicídio demonstram a necessidade de acompanharmos adequadamente essas crianças com equipe multidisciplinar capacitada. No entanto, a literatura científica nacional sobre o assunto é escassa e o número de centros médicos capacitados para o atendimento é pequeno.

O acompanhamento adequado destes pacientes proporciona uma melhor relação interfamiliar, redução dos transtornos psiquiátricos e casos de suicídio, previne o uso ilegal e sem orientação de hormônios sexuais e melhora a qualidade de vida e a inclusão social. Mesmo que as intervenções na adolescência sejam controversas, elas permitem que o paciente sinta-se confortável com a identidade sexual escolhida e adquira resiliência para lidar com os obstáculos do cotidiano. Também proporciona tempo maior de observação da equipe multiprofissional antes de decidir por intervenções irreversíveis. Os profissionais de saúde devem compreender que estes pacientes necessitam seguimento com equipe multiprofissional e durante um longo período de tempo para que não prejudique o desenvolvimento da criança e do adolescente.

Referências Bibliográficas

1. Bonifacio HJ, Rosenthal SM. Gender Variance and Dysphoria in Children and Adolescents. Pediatric Clinics of North America. Elsevier. 2015;62:S1001-1016.
2. Rosenthal SM. Transgender Youth: Current Concepts. Annals of Pediatric Endocrinology And Metabolism. 2016;21 Suppl 4:S185-192.
3. Hurtado-Murillo F. Disforia de género en infancia y adolescencia: Guía de práctica clínica. Revista Española de Endocrinología Pediátrica. Pulso Ediciones. 2015;6:S45-52.
4. Comitê de Revisão das Normas de Atenção da Associação Mundial Profissional para a Saúde Transgênero. Normas de Atenção à Saúde das Pessoas Trans e com Variabilidade de Gênero. 7th ed. 2012. Disponível em: www.wpath.org.
5. Rodríguez MF, Mora PG, Sánchez EM, Grupo GIDSEEN. Características de Los Menores de Edad con Disforia de Género que Acuden a La Unidad de Tratamiento de Identidad de Género. Revista Española de Salud Pública. 2017;91:S1-9.
6. Coolhart D, Shipman DL. Working Toward Family Attunement: Family Therapy With Transgender and Gender-Nonconforming Children and Adolescents. Psychiatric Clinics of North America. Elsevier. 2017;40:S113-125.
7. Olson-Kennedy J, Forcier M. Overview of The Management of Gender Nonconformity in Children and Adolescents. Up To Date. 2017. Disponível em: www.uptodate.com.
8. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemere-Van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer III WJ, Spack NP, Tangpricha V, Montori VM. Endocrine Treatment of Transsexual Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. The Endocrine Society. 2009;94 Suppl 9:S3132-3154.
9. Sumia M, Lindberg N, Työlajärvi M, Kaltiala-Heino R. Current and Recalled Childhood Gender Identity in Community Youth in Comparison to Referred Adolescents Seeking Sex Reassignment. Journal of Adolescence. Elsevier. 2017; 56:S34-39.
10. Fuss J, Auer MK, Briken P. Gender Dysphoria in Children and Adolescents: A Review of Recent Research. Current Opinion Psychiatry. Wolters Kluwer Health. 2015;28 Suppl 6:S430-434.
11. Vries A, Klink D, Cohen-Kettenis P. What the Primary Care Pediatrician Needs to Know About Gender Incongruence and Gender Dysphoria in Children and Adolescents. Pediatric Clinics of North America. Elsevier. 2016;63:S1121-1135.
12. Gerrit I SV, Klingensmith K, Volkmar FR. Gender Identity and Autism Spectrum Disorders. Yale Journal of Biology and Medicine. Connecticut. 2015;88:S81-83.
13. Olshan J, Eimicke T, Belfort E. Gender Incongruity in Children With and Without Disorders of Sexual Differentiation. Endocrinology Metabolism Clinics of North America. Elsevier. 2016;45:S463-482.
14. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Tratado de Pediatria. 19th ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2014;104:S654-659.
15. Bevan TE. The Psychobiology of Transsexualism and Transgenderism: A new View Based on Scientific Evidence. California: Praeger. 2015;S137-161.
16. Schuster MA, Reisner SL, Onorato SE. Beyond Bathrooms: Meeting the Health Needs of Transgender People. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. 2016;375 Suppl 2:S101-104.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 457, de 19 de agosto de 2008. Diretrizes Nacionais para o Processo Transsexualizador no Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2008/prt0457_19_08_2008.html.
18. Vance Jr SR, Halpern-Felsher BL, Rosenthal SM. Health Care Providers Comfort With and Barriers to Care of Transgender Youth. Journal of Adolescent Health. Elsevier. 2014;56:S251-253.
19. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: APA; 2013.



DANONE
Early Life Nutrition

INFECÇÃO PULMONAR ASSINTOMÁTICA POR ASPERGILLUS EM UM PACIENTE COM DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA EM USO DE PROFILAXIA: UM RELATO DE CASO

ASPERGILLUS PULMONARY INFECTION IN A GRANULOMATOSIS CHRONIC DISEASE IN USE OF PROPER PROPHYLAXIS: A CASE REPORT

Carlos A. Riedi¹, Ana F. Machado², Erick P. Uchida², Giovanni M Juliani², Gustavo M. Clivatti², Mariana C. Soares², Paola W. Brock²

Instituição vinculada: Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Resumo

Objetivo: apesar de rara, a Doença Granulomatosa Crônica é notável devido a susceptibilidade de seus pacientes a infecções e processos inflamatórios exacerbados, formadores de granulomas. Infecções por *Aspergillus sp.* são responsáveis por um terço até metade dos óbitos desses pacientes, tornando seu diagnóstico fundamental.

Descrições: paciente, 4 anos de idade, sexo masculino. Diagnosticado com Doença Granulomatosa Crônica aos dois anos de idade e em sequência sendo encaminhado para o transplante de medula óssea com profilaxia adequada. Em 2014, uma tomografia de tórax pré-transplante mostrou indícios de processo linfoproliferativo/infecioso em pulmões. Em seguida, uma biópsia pulmonar apresentou diagnóstico anatomopatológico sugestivo de infecção por *Aspergillus sp.*

Comentários: esse relato reforça a importância do monitoramento por exames de imagem em portadores de doença granulomatosa crônica devido à possibilidade de infecções fúngicas, mesmo em pacientes assintomáticos submetidos à profilaxia.

Palavras-chave: Doença Granulomatosa Crônica (DGC); infecção pulmonar; *Aspergillus*.

Abstract

Aim: although rare, chronic granulomatous disease is remarkable due to its susceptibility of patients to infection and exacerbated inflammation, generating granulomas. *Aspergillus* infections are responsible for a third to half of the deaths of these patients, making its fundamental diagnosis.

Description: a 4 years old, male. The patient was diagnosed with Chronic granulomatous disease at two years old and he was referred to bone marrow transplantation with adequate prophylaxis. In 2014, a pre-operative chest tomography showed lymphoproliferative / infectious process evidence in the lungs. After that, a suggestive lung biopsy showed histological diagnosis of *Aspergillus* infection.

Comments: this report highlights the importance of monitoring through image studies patients with chronic granulomatous disease due to the possibility of fungal infections, even if they are asymptomatic and are undergone proper prophylaxis.

Key words: Chronic granulomatous disease; pulmonary infection; *Aspergillus*.

1. Professor Titular e Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas do Paraná e Disciplina de Alergia-Pneumologia Pediátrica. Curitiba, Paraná.

2. Acadêmicos internos do décimo período do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Paraná.

AFM: Av. Marechal Deodoro, 1674, ap. 102 Alto da XV 80045-090 Curitiba-PR

Telefone: (41) 98458-9418 e-mail:nanimachado@gmail.com

Introdução

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é rara, afetando um a cada vinte mil nascidos¹. Essa doença é causada por desordens na ativação da enzima NADPH oxidase, responsável pela produção de superóxidos que combatem patógenos². Pacientes com DGC são mais suscetíveis a infecções bacterianas e fúngicas e também sofrem com processos inflamatórios exacerbados que culminam com a formação de granulomas². A taxa de mortalidade em DGC chega a 2%¹. Infecções por *Aspergillus* sp. são responsáveis até metade das mortes³. Esse fungo é o agente mais comum em infecções pulmonares, abscessos cerebrais e osteomielite em pacientes com DGC³. O quadro clínico geralmente se apresenta como hipersensibilidade pulmonar semelhante a asma responsiva a corticoide, associado a febre e outros sintomas sistêmicos. O tratamento então é através de antifúngicos como itraconazol e corticoterapia⁴. Em pacientes imunodeprimidos há também duas outras manifestações frequentes. A forma semi-invasiva geralmente assintomática na qual as hifas fúngicas colonizam o pulmão sem invasão de tecido. A forma invasiva, aguda e grave que gera hemorragias e áreas de infarto pulmonar é mais comum em pacientes gravemente imunossuprimidos⁵. Em ambos dos casos, o diagnóstico é obtido preferencialmente por tomografia computadorizada e cultura do fungo e as drogas de escolha para tratamento são anfotericina B e Itraconazol⁵.

Relato de Caso

K.G.R.M., sexo masculino, filho de pais não consanguíneos, natural e procedente de Ipiranga, Paraná. A mãe gesta um para um parto vaginal, antecedentes gestacionais sem intercorrências, nascido a termo e pesou 3800 gramas. Previamente hígido, imunizações em dia, desenvolvimento neuropsicomotor adequado.

Em 2012, foi iniciada pesquisa de Doença Granulomatosa Crônica devido aos repetitivos quadros de infecção. Em 2013, foi realizado o teste da dihidro-rodamina (DHR) em neutrófilos e monócitos para diagnóstico, que foi sugestivo de Doença Granulomatosa Crônica. Após o diagnóstico, o serviço de Hematologia o encaminhou para transplante de medula óssea (TMO). No início de 2014, foi localizado um doador de medula óssea compatível.

Em sequência, foi solicitada uma tomografia de tórax pré-transplante. O laudo verificou lesão de aspecto infiltrativo na parede esofágica e do estômago, linfonomegalia mediastinal e hilar bilateral e nódulos pulmonares, alguns escavados (figura 1). Em comparação a uma tomografia torácica anterior, de 2012, houve aparecimento de nódulos pulmonares e aumento nos linfonodos mediastinais e hilares descritos, com redução dos linfonodos mediastinais pré-existentes. O laudo questionou processo linfoproliferativo ou infeccioso devido à progressão das lesões.

A biópsia pulmonar, em setembro de 2014, obteve como laudo: "Tecido pulmonar com área de importante reação granulomatosa, sendo granuloma bem formado, com supuração central e células gigantes. Não se visualizou necrose caseosa. No centro de um dos granulomas há uma hifa PAS positivo com cerca de 1,5 micrometros, com septação em uma de suas extremidades em ângulo de aproximadamente 45°. O infiltrado inflamatório é misto. Não foram visualizados linfócitos atípicos. O parênquima pulmonar circunjacente apresen-

ta áreas de espessamento linfocitário do septo alveolar, congestão e hemorragia".

Nesse período o paciente fazia uso profilático de Sulfametoxazol + trimetoprima (bactrim) 3,5ml 12/12horas diariamente (correspondente a 5mg/kg/dia de trimetoprima) para infecções bacterianas e de itraconazol 100mg/dia para infecções fúngicas.

O diagnóstico anatomopatológico foi de Pneumonite Granulomatosa Supurativa com Hialo-hifomicose focal e a cultura confirmou presença de Aspergilose. Foi iniciado Voriconazol 90mg 12/12. O paciente foi internado para transplante de medula óssea alogênico não aparentado em maio de 2015. Em junho de 2015, uma nova tomografia torácica foi realizada mostrou a diminuição da quantidade e do tamanho das imagens em vidro fosco, indicando remissão da doença angioinvasiva. Em face dessa melhora radiológica, voriconazol foi suspenso, finalizando o tratamento para aspergilose.

Discussão

Cerca de 40% das infecções pulmonares em pacientes com DGC são causadas por *Aspergillus* sp⁶. Muitas vezes, pacientes com DGC com infecções por esse fungo são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos que não condizem com os achados exuberantes nas imagens radiográficas. Por isso, muitos autores indicam o uso de exames de imagem para monitoramento desses pacientes⁶.

O paciente desse caso apresentou lesões tomográficas de padrões mistos. Ao mesmo tempo em que, associados ao quadro assintomático, observavam-se consolidações nodulares múltiplas escavadas, o que sugere a forma semi-invasiva, identificaram-se sinais de invasão da doença em estômago e esôfago. Na DGC sinais clássicos de Aspergilose pulmonar como "sinal do halo" e cavitações são menos comuns quando comparados a outras imunodeficiências⁷. Os sinais de invasão adjacente, apesar de não corresponder às características clássicas⁸, já foi encontrado em outros casos⁹. Vale ressaltar que a tomografia de tórax de monitoramento foi fundamental no diagnóstico do paciente deste relato que se encontrava assintomático em relação à infecção pulmonar.

A profilaxia com itraconazol diminui drasticamente o risco de infecções por *Aspergillus* sp. sem efeitos colaterais importantes⁹. De modo semelhante, a antibioticoterapia com bactrim se mostra eficaz, sem aumentar o risco de infecções fúngicas¹. Contudo, estudos ainda mostram uma taxa de infecção em pacientes de 0,15 a 0,3 episódios por ano⁶ e o *Aspergillus* sp. ainda se mantém como a maior causa de mortalidade entre pacientes com DGC¹.

Um cuidado especial deve ser tomado com pacientes que estão sendo encaminhados para tratamento de transplante de medula óssea, na medida em que já foram relatados em diversos estudos óbitos pós-transplantes devido a infecções fúngicas adquiridas no pré transplante⁶. Isso se torna significativo na infecção por *Aspergillus* sp. pois, em ocasiões raras, uma forma de acometimento pode evoluir para outra, dependendo do estado imunológico do paciente³.

Esse relato de caso reforça a importância do monitoramento por exames de imagem em pacientes com DGC devido à possibilidade de infecções fúngicas, mesmo em pacientes assintomáticos submetidos à profilaxia adequada. Esse cuidado torna-se mais importante na iminência de um transplante de medula óssea, devido às possíveis complicações.

EXAME DE IMAGEM INDICANDO ALTERAÇÕES EM PACIENTE ASSINTOMÁTICO.

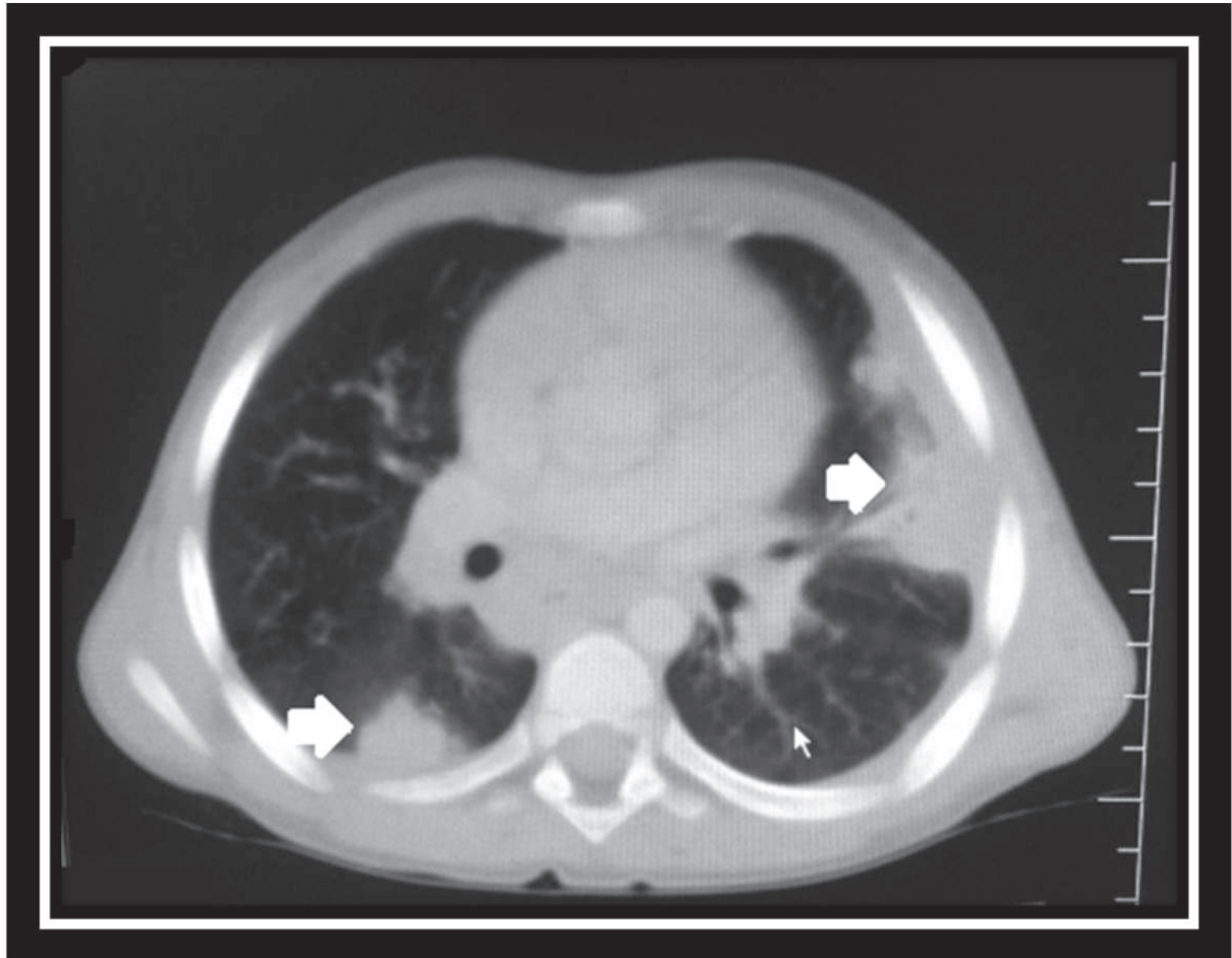


Figura 1. Tomografia de tórax realizada no Hospital de Clínicas do Paraná na data de 09/10/2014 apresentando nódulos pulmonares (seta branca grande) e aumento nos linfonodos mediastinais e hilares descritos.

Referências Bibliográficas

- Gallin JI, Zarembek K. Lessons about the pathogenesis and management of Aspergillosis from studies in chronic granulomatous disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2007; 118: 175-84.
- Segal BH, Veys P, Malech H, Cowan MJ. Chronic granulomatous disease: lessons from a rare disorder. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(1 Suppl): S123-31.
- Henriet S, Verweij PE, Warris A. *Aspergillus nidulans* and chronic granulomatous disease: a unique host-pathogen interaction. *J Infect Dis.* 2014; 206(7): 1128-37.
- Walsh T, Anaissie E, Denning D, Herbrecht R, Kontoyiannis D, Marr K et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(3):327-360.
- Lopes A, Jansen U, Capone D, Jensen J. Aspergiloses Pulmonares. *Revista Pulmão RJ.* 2004;13(1):34 - 44.
- Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, Zarembek K, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplant. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(6): 1319-26.
- King J, Henriet S, Warris A. Aspergillosis in Chronic Granulomatous Disease. *Journal Of Fungi.* 2016;2(15).
- Gefter W, Weingrad T, Epstein D, Ochs R, Miller W. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. *Radiology.* 1981;140(2):313-321.
- Segal B, DeCarlo E, Kwon-Chung K, Malech H, Gallin J, Holland S. *Aspergillus nidulans* Infection in Chronic Granulomatous Disease. *Medicine.* 1998;77(5):345-354.
- Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Eng J Med.* 2003; 348(24): 2416-22.
- Sonicini E, Slatter M, Jones L, Hughes S, Flood T, Barge D, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease - a single-centre experience. *Bone Marrow Transplantation.* 2008; 41: S28.

DESVIO TÔNICO PAROXÍSTICO DOS OLHOS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CRISES EPILÉPTICAS

PAROXYSMAL TONIC UPGAZE: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EPILEPTIC SEIZURES

Camila R. Guetter¹, Bruno E. S. Ribeiro¹, Carolina N. Isberner¹, Caroline A. Levino¹, Danilo V. Santos¹, Sérgio A. Antoniuk²
Instituição vinculada: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Resumo

Objetivo: relatar caso de paciente com Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos, com diagnóstico errôneo de epilepsia e refratariedade a medicações antiepiléticas.

Descrição: paciente do sexo feminino, dois anos e dois meses de idade. Sem intercorrências na gestação ou parto. Sem antecedentes de enfermidades neurológicas ou história familiar de movimentos involuntários ou Epilepsia. Desenvolvimento cognitivo e motor normais. Aos 14 meses iniciou com episódios de desvio dos olhos para cima e para a direita com duração de alguns segundos, ocasionalmente acompanhados de inclinação encefálica e desequilíbrio da marcha. Frequência variável de até mais de 10 crises diárias. Desencadeada em situações de "estresse", cansaço e doenças infecciosas. Ao exame oftalmológico apresentou discreto estrabismo sem demais alterações. O exame neurológico era normal. O eletroencefalograma intercítico e o vídeo-eletroencefalograma durante as crises eram normais. A Ressonância Magnética de crânio com contraste mostrou assimetria ventricular. Foi realizado o diagnóstico de Epilepsia sendo então tratado com oxcarbazepina e depois associado clobazam. Foi orientado o uso de clonazepam retrolabial caso as crises fossem prolongadas ou repetidas. Após cerca de um ano de tratamento com medicação antiepilética, o diagnóstico correto de Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos foi realizado. Foi observada diminuição na frequência das crises após suspensão dos medicamentos antiepiléticos.

Comentários: ainda que se trate de uma condição neurológica rara da infância, faz-se importante a suspeita diagnóstica. Isso permite evitar possíveis iatrogenias pelo uso de antiepiléticos, principalmente em casos sem alterações de eletroencefalograma e refratários ao uso dessas medicações.

Palavras-chave: Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos; transtorno não-epilético; diagnóstico.

1. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

2. Professor Adjunto de Neuropediatria do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

SAA: Rua Floriano Essentfelder, 81 Alto da Glória 80060-270 Curitiba-PR

e-mail: antoniuk@uol.com.br

Abstract

Aim: to report the case of a patient with Paroxysmal Tonic Upgaze and misdiagnosis of epilepsy unresponsive to antiepileptic drugs.

Description: 2 years 3 months old patient, female. No abnormal events during pregnancy or labor. No previous history of neurological diseases or family history of involuntary movements or Epilepsy. Cognitive and motor development were normal. At 14 months of age, patient presented with episodes of eye deviation upward and to the right, with a mean duration of a few seconds. These episodes were occasionally accompanied by head inclination and imbalance and abnormal gait. Frequency was variable reaching more than 10 daily crises. Associated with situations of "stress", fatigue and occurrence of infectious diseases. On ophthalmological examination the patient presented discrete strabismus without other findings. Neurological examination was normal. Intercritical electroencephalogram and video-electroencephalogram during seizures were normal. Brain Magnetic Resonance Imaging with contrast showed ventricular asymmetry. The diagnosis of Epilepsy was performed and treated with oxcarbazepine and then associated with clobazam. The use of retrolabial clonazepam was advised for prolonged or repeated episodes. After approximately a year of treatment with antiepileptic medication, the correct diagnosis of Paroxysmal Tonic Upgaze was made. A decrease in the frequency of seizures was observed following discontinuation of the antiepileptic drugs.

Comments: despite its rare presentation, the suspicion of this childhood neurological condition is very important so as to avoid possible iatrogenic use of antiepileptic drugs, more importantly in cases with normal electroencephalogram and unresponsive to antiepileptic medications.

Key words: Paroxysmal Tonic Upgaze; non-epileptic disorder; diagnosis.

Introdução

Primeiramente descrito em 1988 por Ouvrier e Billson, o Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos consiste em um distúrbio não-epiléptico de início na infância¹. Nos quatro casos originalmente relatados pelos autores o início da síndrome se dava antes dos 12 meses de idade e consistia em episódios intermitentes de desvio ocular sustentado em direção superior associado a flexão cervical, aparentemente compensatória. Tentativas de correção do olhar para baixo resultavam em nistagmos de fixação. Não foram observadas alterações nos movimentos oculares horizontais, bem como de consciência durante tais episódios. O exame neurológico desses pacientes não apresentava outras alterações, exceto ataxia em um dos quatro casos relatados. Resolução espontânea completa foi observada em três dos casos antes dos 5 anos de idade, e aos 15 anos no outro paciente.

Entre a primeira descrição em 1988 e 1996 outros 16 casos foram relatados por Hayman *et al.*², os quais corroboraram os achados previamente encontrados. Ainda que a resolução espontânea do quadro tenha sido observada na maioria das vezes, foram identificadas situações de ataxia, anormalidades oculares como nistagmo e estrabismo e discretos déficits cognitivos e de linguagem residuais em alguns pacientes^{2,3}. Por esse motivo, a síndrome deixou de conter a palavra "benigno" em seu nome, conforme orientado por Ouvrier e Billson².

Em 2012, uma nova série de casos foi descrita por Salmina *et al.*⁴, bem como uma ampla revisão de 46 casos previamente descritos (incluindo 8 daquela mesma série). Nesta revisão foi observado um início dos sintomas entre 2 semanas e 90 meses de idade, sendo 80% deles em idade igual ou inferior a 24 meses. Os episódios duravam de 3 a 10 segundos em metade dos casos observados.

A ocorrência dos episódios de Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos tem frequência que pode variar entre 1 a 10 episódios diários^{4,6}. Outros relatos indicam frequência mais esporádica, com um episódio a cada três meses⁵.

Eventos de estresse, fadiga e doenças febris estão associadas a exacerbações na frequência dos episódios^{1,2,4,6,7}. Ademais, em alguns casos relatados, o início dos sintomas se deu 2-3 dias após uma condição febril⁴. Por outro lado, o sono parece ser condição atenuadora dos episódios^{1,2,4}.

O desenvolvimento neuropsicomotor desses pacientes, tanto no início quanto ao final do distúrbio, se mostram de maneira geral normais^{2,4}. Alguns pacientes, no entanto, apresentam dificuldade moderada de coordenação de movimentos e ataxia^{4,8,9} podendo esta consistir em um déficit persistente em alguns casos^{2,4}. Estudos de neuroimagem e eletroencefalograma também não denotam alterações de maneira geral⁴.

A fisiopatologia da origem desse distúrbio ainda não foi esclarecida⁴. Ouvrier e Billson sugeriram um acometimento do tecto do mesencéfalo, por imaturidade estrutural, deficiência de neurotransmissores locais ou patologia de canais de membrana². No entanto, isso ainda não pode ser comprovado.

Há relatos ainda que apontam para uma possível hereditariedade genética autossômica dominante^{8,10}.

Devido ao desconhecimento de possíveis biomarcadores da doença e de ausência de alterações de neuroimagem, o diagnóstico dessa condição ainda se mostra clínico e de exclusão. O Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos deve ser suspeitado como diagnóstico diferencial de epilepsia, lesões de tronco encefálico, crises oculóginas, doenças da retina, tiques e movimentos oculares voluntários¹¹.

Esse distúrbio é de bom prognóstico e auto-limitado. Resolução espontânea ocorre em 1 a 48 meses em média^{4,12}, mais frequentemente em até 12 meses após o início dos sintomas⁴. Recorrências transientes já foram relatadas em alguns casos¹¹.

A resolução independe de tratamento medicamentoso^{1,4,12}, sendo que drogas antiepilépticas, acetazolamida e hormônio adrenocorticotrófico não apresentam benefícios no quadro clínico¹. A administração de Levodopa mostrou ter efeito em alguns pacientes^{1,4,11}.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, dois anos e dois meses de idade. Sem intercorrências na gestação ou parto. Sem antecedentes de enfermidades neurológicas ou história familiar de movimentos involuntários ou Epilepsia. Aos 14 meses procurou atendimento médico por "desvio dos olhos". Desenvolvimento cognitivo e motor normais. Na Ultrassonografia intra-útero observou-se hemorragia de plexo coroide e assimetria ventricular. Nos exames de controle notou-se apenas assimetria ventricular. Apresentava episódios de desvio dos olhos para cima e para a direita com duração de alguns segundos (figura 1 e figura 2). Algumas vezes estes episódios eram acompanhados de inclinação encefálica e desequilíbrio da marcha. A frequência era variável chegando a mais de 10 crises por dia. Se mostrava associada a situação de "estresse", cansaço e doenças infecciosas, e desapareciam durante o sono. Ao exame oftalmológico apresentou discreto estrabismo sem demais alterações. O exame neurológico era normal. O eletroencefalograma intercrítico e o vídeo-eletroencefalograma durante as crises eram normais. A Ressonância Magnética de crânio com contraste mostrou assimetria ventricular. Foi realizado o diagnóstico de Epilepsia sendo então tratado com oxcarbazepina e depois associado clobazam. Foi orientado o uso de clonazepam retrolabial caso as crises fossem prolongadas ou repetidas. Após cerca de um ano de tratamento com medicação antiepiléptica sem melhora do quadro, o diagnóstico correto de Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos foi realizado. Foi observada diminuição na frequência das crises após suspensão dos medicamentos antiepilépticos.

Discussão

Desde o primeiro relato da síndrome em 1981, vários outros casos vêm sendo descritos na literatura. No presente caso em específico, a paciente apresentou início do quadro aos 14 meses de idade, idade condizente com o

padrão mais comumente observado na literatura⁴. Olhos para cima, queixo para baixo, ou em inglês "Eyes up, chin down"⁴, esta era a apresentação clínica que mais remetia à síndrome.

Os episódios ocorriam com uma frequência superior a 10 crises diárias e eram acompanhados de alterações de marcha, assim como observado em relatos prévios da síndrome^{4,9}. No caso desta paciente, não houve alteração residual de marcha após resolução espontânea do quadro.

Se tratava de uma paciente com desenvolvimento neuropsicomotor normal, e sem história prévia ou familiar de patologias neurológicas.

Quanto aos exames de imagem, a paciente apresentou achados na ultrassonografia intra-útero de hemorragia de plexo coroide e assimetria ventricular. Essa assimetria ventricular foi posteriormente observada em exame de Ressonância Magnética de crânio. Não se observa, no entanto, correlação destes achados com o quadro clínico da paciente.

Vale ressaltar no presente relato a importância da suspeita diagnóstica de Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos. Isto principalmente em pacientes com exame neurológico e desenvolvimento psicomotor normais, bem como exames de neuroimagem, eletroencefalograma intercrítico e vídeo-eletroencefalograma sem alterações. Quadro clínico refratário à administração de antiepilépticos também é um indicativo relevante para que seja levantada essa suspeita diagnóstica¹³.

Assim como neste relato, a série de oito casos apresentada por Salmina *et al.*⁴ também teve todos os paciente encaminhados por suspeita de Epilepsia. Isso corrobora a importância de se ter o Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos como um diagnóstico diferencial nesses casos.

O diagnóstico errôneo de Epilepsia em pacientes com Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos, como observado no presente estudo, pode acarretar em investigações redundantes⁴ bem como iatrogenias pelo uso prolongado de antiepilépticos e ansiedade dos pais.

Dessa forma, em pacientes com quadros semelhantes, e refratariedade ao tratamento com antiepilépticos, deve-se considerar o teste terapêutico com Levodopa. Além disso, a realização de vídeo-eletroencefalograma se faz importante principalmente em quadros onde os episódios são mais esparsos⁴.

Caso o diagnóstico de Desvio Tônico Paroxístico dos Olhos seja realizado, os pais devem ser tranquilizados quanto à característica predominante de resolução espontânea observada, em até 48 meses do início em média⁴.



Figura 1. Episódio de desvio dos olhos ao início dos sintomas.



Figura 2. Manutenção do quadro de desvio dos olhos após uso continuado de medicamentos antiepiléticos.

Referências Bibliográficas

- Ouvrier RA, Billson F. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood. *J Child Neurol.* 1988;3:177-80.
- Hayman M, Harvey S, Hopkins IJ, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield LK. Paroxysmal tonic upgaze: a reappraisal of outcome. *Ann Neurol.* 1998;43:514-20.
- Ouvrier RA, Billson F. Paroxysmal tonic upgaze of childhood: a review. *Brain Dev.* 2005;27:185-8.
- Salmina C, Taddeo I, Falesi M, Weber P, Bianchetti MG, Ramelli GP. Paroxysmal tonic upgaze in normal children: a case series and a review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(6):683-7.
- Lispi ML, Vigevano F. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia. *Epileptic Disord.* 2001;3:203-6.
- Wolsey DH, Warner JE. Paroxysmal tonic downgaze in two healthy infants. *J Neuroophthalmol.* 2006;26:187-9.
- Echenne B, Rivier F. Benign paroxysmal tonic upward gaze. *Pediatr Neurol.* 1992;8:154-5.
- Guerrini R, Belmonte A, Carrozzo R. Paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia: a benign transient dystonia with autosomal dominant inheritance. *Brain & Development.* 1998;20:116-8.
- Deonna T, Roulet E, Meyer HU. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood - a new syndrome. *Neuropediatrics.* 1990;21:213-4.
- Campistol J, Prats JM, Garaizar C. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia. A neuro-ophthalmological syndrome of familial origin?. *Dev Med Child Neurol.* 1993;35:436-9.
- Ozbay OE. Idiopathic Paroxysmal Tonic Upward Gaze. *Pediatr Neurol.* 2012;47:306-8.
- Verrotti A, Trotta D, Blasetti A, Lobefalo L, Gallenga P, Chiarelli F. Paroxysmal tonic upgaze of childhood: effect of age-of-onset on prognosis. *Acta Paediatr.* 2001;90:1343-55.
- Merino-Andreu M, Arcas J, Izal-Linares E, Tendero A, Roche-Herrero MC, Martínez-Bermejo A. Desviación ocular paroxística benigna infantil: ¿un trastorno no epiléptico?. *Rev Neurol.* 2004;39(2):129-32.

IMUNOTERAPIA PARA RINITE ALÉRGICA E ASMA

ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA: WHEN TO PRESCRIBE IMMUNOTHERAPY?

Nelson Augusto Rosario Filho

Resumo

Recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para Imunoterapia¹:

- 1- Deve ser prescrita por alergista/imunologista preparado adequadamente para indicar e avaliar esta forma de tratamento.
- 2- Deve ser administrada sob a supervisão direta de alergista/imunologista ou outro médico devidamente treinado em IT, para identificar precocemente sinais de reações sistêmicas e proceder ao tratamento da anafilaxia.
- 3- A aplicação de alérgenos deve ser conduzida em locais com acesso rápido a equipamento e medicamentos para tratar emergências anafiláticas. O paciente deve permanecer em observação durante 30 minutos no recinto antes de ser liberado.
- 4- A seleção de pacientes deve respeitar as Diretrizes da AMB: doença mediada por IgE, sensibilização clínica documentada, falha na resposta a outras formas de tratamento, intolerância a outros tratamentos.

Palavras-chave: imunoterapia, asma, rinite alérgica.

Abstract

This paper defines immunotherapy and approaches clinical indications in the treatment of asthma and allergic rhinitis. Efficacy, safety, choice of allergens and dose were given emphasis for pediatricians.

Key words: immunotherapy, asthma, allergic rhinitis.

Introdução

O paciente alérgico quando procura um especialista em alergia nem sempre está satisfeito em ter que usar com frequência ou diariamente e até mais de uma vez por dia, medicamentos por via oral, inalatória ou tópica, para controle de sintomas por tempo prolongado. O que oferecer além do tratamento paliativo dos sintomas?

Imunoterapia (IT) é “a prática de administrar quantidades gradualmente maiores de um extrato alergênico em indivíduo alérgico para melhorar os sintomas associados à exposição subsequente ao mesmo alérgeno”¹. IT com injeções de alérgenos é recomendada para pacientes com alergia respiratória mediada por anticorpos IgE, cujos sintomas respondem inadequadamente à terapêutica recomendada por diretrizes clínicas^{2,3}.

Indicações de IT

A IT, quando adequada, deve ser usada em combinação a todas as formas de tratamento farmacológico e não farmacológico, com o objetivo de permitir que o paciente alérgico se torne assintomático o mais rápido possível. Diversos estudos, randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo demonstraram a eficácia, segurança, indicações e contra-indicações da IT no tratamento das doenças alérgicas^{4,5}. A IT foi introduzida na prática médica para o tratamento de rinite causada por polens e é recomendada em diretrizes nacionais e internacionais, como única terapêutica específica para este distúrbio, em crianças e adultos, com potencial curativo e preventivo de asma.

IT pode prevenir o aparecimento de novas sensibilizações alérgicas e reduz o risco de desenvolvimento futuro de asma nos pacientes com rinite alérgica. Desde que a asma esteja controlada e estabilizada, o tratamento com IT pode ser iniciado⁵⁻⁸.

Na rinite alérgica, IT é melhor em alergia sazonal que em alergia perene, melhorando sintomas e a qualidade de vida de pacientes tratados. É o único tratamento atualmente que altera a resposta imunológica e com efeitos que persistem anos após sua descontinuação^{9,11}. Pacientes monossensibilizados têm maior probabilidade de demonstrar os efeitos da imunoterapia alérgeno-específica. Não há limite maior ou menor de idade para imunoterapia com alérgenos^{2,11}.

A imunoterapia por via sublingual pode ser um tratamento seguro e eficaz para todas as idades, desde que um mecanismo atópico esteja envolvido na patogênese da

doença, apesar de a eficácia em crianças menores de 5 anos de idade não estar muito bem documentada^{2,5}.

Revisão sistemática indica redução significativa das manifestações clínicas da asma (MSD -0,59) e da necessidade de medicação (SMD -0,53), bem como redução da hiperreatividade brônquica específica ao alérgeno (4 vezes) e alguma redução na hiperresponsividade brônquica não específica (2 vezes)⁶.

IT subcutânea e sublingual podem ser eficazes em pacientes selecionados, com dermatite atópica, sensibilizados a ácaros e concomitantemente rinite e asma alérgicas. Nestes casos se mostrou eficácia, com qualidade de evidência alta porém com abandono do tratamento por ativação da dermatite¹²⁻¹⁵. A melhora clínica é evidenciada logo que se inicia a fase de manutenção da IT, em geral nos primeiros seis meses de tratamento¹⁻⁶. Se depois de 1 ano de tratamento a melhora clínica não é aparente, razões para a ineficácia devem ser procuradas e se não justificadas, o tratamento interrompido^{1,2}. A qualidade dos extratos de alérgenos é essencial tanto no diagnóstico como para o sucesso do tratamento de doenças alérgicas¹⁵⁻¹⁷. Sempre que possível, vacinas com potência padronizada e tempo de armazenamento conhecido devem ser utilizadas na IT com alérgenos. O emprego de vacinas bem caracterizadas e padronizadas tornou possível definir uma dose ótima de manutenção para vários alérgenos primários, na faixa de 5 a 20 µg do alérgeno principal por aplicação. A eficácia terapêutica está diretamente relacionada a essa dosagem^{13,18}. Em conclusão, imunoterapia é um tratamento eficaz e econômico para a rinite alérgica sazonal e perene, e asma, quando o diagnóstico é correto, a sensibilização documentada e as vacinas têm padronização adequada.

Referências Bibliográficas

1. Projeto Diretrizes AMB/CFM Alergias: Imunoterapia Específica 2002 http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/013.pdf10; acesso em 11 de Janeiro de 2010.
2. Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: S1-55.
3. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, Ryan D et al. BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 19-42.
4. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001936.
5. Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual Immunotherapy for Allergic Respiratory Diseases: Efficacy and Safety. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31: 265-77.
6. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.
7. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martel JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. *Rev Alergia Mex* 2011;58: 3-51.
8. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol*. 2011;163: 131-46.
9. Passalacqua G, Compalati E, Canonica GW. Sublingual Immunotherapy: Other Indications. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2011;31: 279-87.
10. Geraldini M, Rosário Filho NA, Castro FFM, Seba J, Rubini NPM. Alérgenos recombinantes na prática da imunoterapia. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2008; 31:92-7.
11. Frew AJ. Allergen Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:306-13.
12. Sub-lingual immunotherapy: WAO Position Paper. *Allergy* 2009; 64 (suppl 91):1-59.
13. Nelson H. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:769-77.
14. Elremeli M, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD008838.
15. Nelson H. Subcutaneous Injection Immunotherapy for Optimal Effectiveness. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2011;31: 211-26.
16. Roder E, Berger MY, De Groot H, Van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:197-207.
17. Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis: systematic review of paediatric literature. *Arch Dis Child* 2004; 89:620-4.
18. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Resp Med* 2009; 103:800-12.

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:

- 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;
- título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- 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);
- titulação mais importante de cada autor;
- endereço eletrônico de cada autor;
- informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- 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);
- definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- contagem total das palavras do texto, excluindo o resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- contagem total das palavras do resumo;
- 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 expliquem 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos **respectivos sobrescritos**. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word. As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, de acordo com os exemplos listados a seguir:

1. Artigo padrão

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

Se houver mais de 6 autores, cite os seis primeiros nomes seguidos de "et al".

2. Livro

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

3. Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

4. Teses e dissertações

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertação]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

5. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

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

6. Artigo de revista eletrônica

Zimmerman RK, Wolfe RM, Fox DE, Fox JR, Nowalk MP, Troy JA et al. Vaccine criticism on the World Wide Web. *J Med Internet Res.* 2005;7(2):e17. <http://www.jmir.org/2005/2/e17/>. Acesso: 17/12/2005.

7. Materiais da Internet

7.1 Artigo publicado na Internet

Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. <http://www.jmir.org/2004/4/e40>. Acesso: 29/11/2004.

7.2 Site

Cancer-Pain.org [site na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01. <http://www.cancer-pain.org/>. Acesso: 9/07/2002.

7.3 Banco de dados na Internet

Who's certified [banco de dados na Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000. <http://www.abms.org/newsearch.asp>. Acesso: 8/03/2001.

Obs.: uma lista completa de exemplos de citações bibliográficas pode ser encontrada na Internet, em <http://www.icmje.org/> ou http://www.jpmed.com.br/port/normas/normas_07.asp. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo". Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas". Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/> ou http://www.jpmed.com.br/port/normas/normas_07.asp.

TABELAS

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, †‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo±.

FIGURAS (FOTOGRAFIAS, DESENHOS, GRÁFICOS)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas na tabela. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obri-

gatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

REFERÊNCIAS

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated February 2006. <http://www.icmje.org/>. Acesso: 28/03/2006.

2. Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. Atualização de fevereiro de 2005. http://www.jpmed.com.br/port/normas/normas_07.asp. Acesso: 28/03/2006.

3. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DJ, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med.* 1990;113:69-76.

4. BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS - Descritores em ciências da saúde. <http://decs.bvs.br>. Acesso: 28/03/2006.5. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no. 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. DOU 1996 Out 16; no. 201, seção 1:21082-21085.

LISTA DE VERIFICAÇÃO

Recomenda-se que os autores utilizem a lista abaixo para certificarem-se de que todo o material requerido está sendo enviado. Não é necessário anexar a lista.

- ◆ Declaração de que todos os autores viram e aprovaram a versão submetida, no corpo da mensagem do e-mail.
- ◆ Página de rosto com todas as informações solicitadas (integrante do primeiro arquivo anexado).
- ◆ Resumo na língua de submissão, com descritores (integrante do primeiro arquivo anexado).
- ◆ Texto contendo introdução, métodos, resultados e discussão (integrante do primeiro arquivo anexado).
- ◆ Texto contendo a informação sobre aprovação do trabalho por comitê de ética (no corpo do texto, na seção de Métodos).
- ◆ Referências bibliográficas no estilo Vancouver, numeradas por ordem de aparecimento (integrante do primeiro arquivo anexado).
- ◆ Tabelas numeradas por ordem de aparecimento (integrante do segundo arquivo anexado).
- ◆ Figuras numeradas por ordem de aparecimento (integrante do segundo arquivo anexado).
- ◆ Legendas das figuras (integrante do segundo arquivo anexado).
- ◆ Tabelas numeradas por ordem de aparecimento.
- ◆ Figuras numeradas por ordem de aparecimento.
- ◆ Legendas das figuras.

Os materiais devem ser enviados para o e-mail: **antoniuk@uol.com.br**