

# editorial

## A Revista Saúde Infantil

**A Saúde Infantil (SI) tem como principal missão a divulgação e formação de Pediatria Geral pelos seus assinantes.**

Passou por diversas fases durante a sua existência e atualmente funciona como uma secção da Associação de Saúde Infantil de Coimbra (ASIC). Por uma multiplicidade de razões a publicação da SI tem sistematicamente saído atrasada o que prejudica a atualidade das publicações que foram aceites para publicação, algumas há anos.

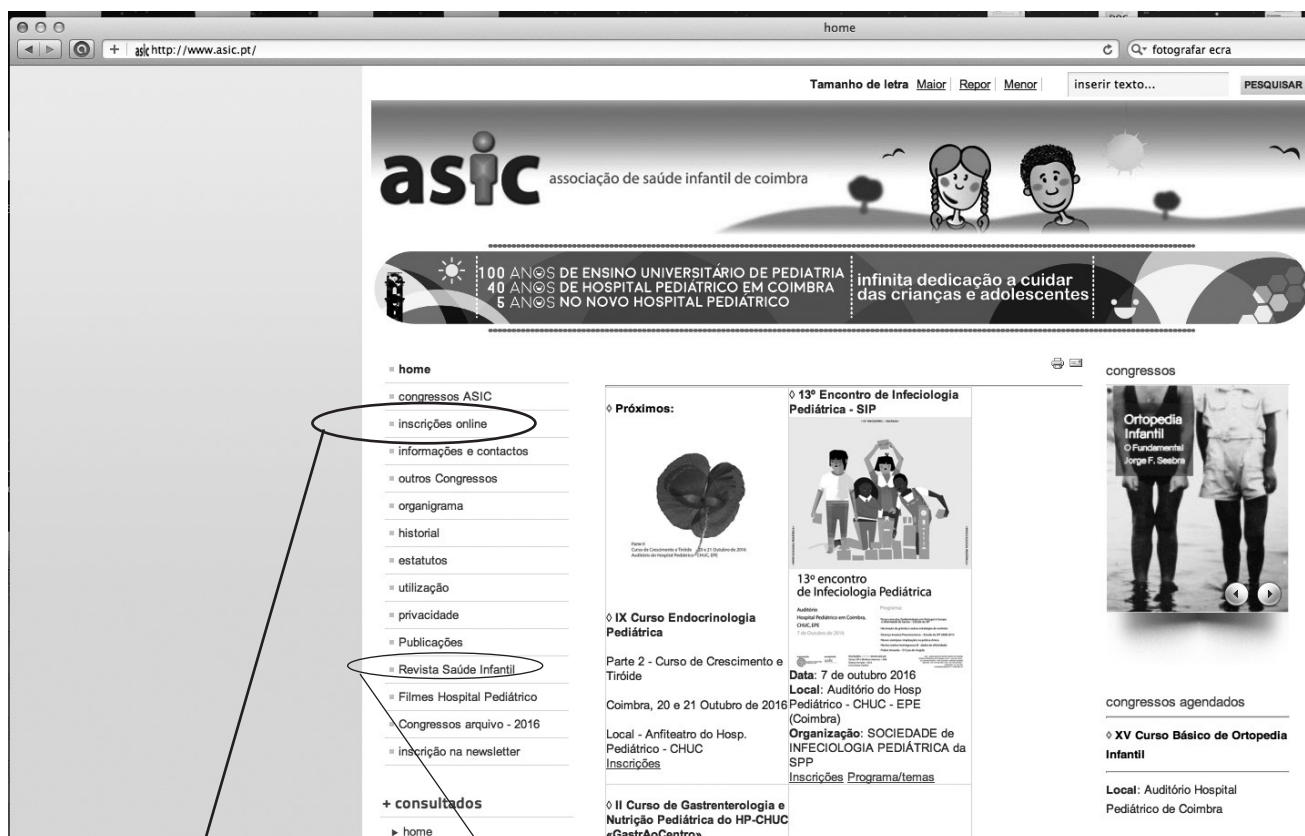
O objetivo da publicação especial atual é publicar artigos que tinham valor científico para ser aceites mas cuja mesma foi sendo atrasada, facto pelo qual pedimos as mais sinceras desculpas.

O programa de atividades para o ano de 2016 da SI inclui a reformulação do seu conselho editorial (agradecendo o contributo prestado pelas pessoas nele incluídas que já não se encontram em funções), a abertura do mesmo a novos Pediatras, subespecialidades e especialidades (dentro e fora do Hospital Pediátrico de Coimbra), a renovação do funcionamento da revisão de artigos e a abertura de publicações eletrónicas com eventual atualização da página oficial da SI. O objetivo de futuro é ter uma SI pronta para ser indexada e mais atraente para publicações e para atração de patrocínios.

**Reforça-se também o compromisso de manter o rigor científico e qualidade que tem pautado a SI ao longo dos anos.**

Nelson Neves  
Editor da Revista Saúde Infantil  
Assistente Hospitalar de Pediatria  
Hospital Pediátrico, CHUC, E.P.E.

## Aceda à página [www.asic.pt](http://www.asic.pt)



Em “inscrições online” faça a sua

- Assinatura / atualização de dados na **Revista Saúde Infantil**;
- Torne-se assinante
- Divulgue a outros interessados.

No menu “Revista Saúde Infantil” consulte por favor:

- **última edição** (disponível para compra individual de artigo/ ou consulta de títulos editados)
- **como comprar**
- **referências**
- **direção da revista**
- **arquivo** (onde constam as revistas - edições antigas - já disponíveis em pdf)
- **contacto**

## Perturbações Regulatórias – A propósito de um caso clínico

### *Regulatory disorders – a case report*

Manuela Soares\*, Vera Santos\*, Sara Pedroso\*,  
Leonor Fragoso\*\*, Pedro Caldeira da Silva\*\*

#### Resumo

Ao longo do seu processo de desenvolvimento, o bebé experiencia alterações e irregularidades normais e frequentes dos ciclos e ritmos mais elementares, como os ritmos de sono e alimentação. Estas dificuldades de regulação são adaptativas e normalmente resolvem-se até o sexto mês de vida. Contudo, há crianças em que estas dificuldades regulatórias se mantêm durante mais tempo do que seria esperado. Quando se verificam padrões comportamentais específicos em associação com fragilidades no processamento e organização sensorial e sensorio-motor estamos perante uma Perturbação Regulatória. Os autores apresentam uma revisão bibliográfica sobre Perturbações Regulatórias, abordando conceitos como auto-regulação, processamento sensorial e temperamento. Por fim, ilustram com uma breve descrição clínica de um caso, de um menino de 36 meses referenciado à consulta por atraso de linguagem e gestos repetitivos, que na sequência da intervenção terapêutica mostrou uma evolução favorável. Pretende-se alertar para esta patologia, tão importante da primeira infância.

**Palavras-chave:** auto-regulação, processamento sensorial, temperamento, perturbações regulatórias, primeira infância.

#### Auto-regulação

A capacidade de **auto-regulação** desenvolve-se nos 2 primeiros anos de vida e é estreitamente dependente da maturação fisiológica, da capacidade de resposta do prestador de cuidados e da adaptação da criança às exigências do meio <sup>(1,2)</sup>.

Os comportamentos de auto-regulação são essências na modulação da reatividade sensorial, na resposta emocional e na atenção <sup>(3,4)</sup>.

Existem diferenças individuais nas competências de auto-regulação, para as quais contribuem a forma como cada criança faz a integração sensorial <sup>(5-7)</sup>.

#### Processamento sensorial

A **integração sensorial** é o processo que envolve a organização das sensações do corpo e do ambiente com fim a uma resposta adaptativa. A integração sensorial pode ser pensada tendo em conta 5 passos sequenciais:

- registo sensorial, em que há uma consciência inicial da sensação;
- orientação e atenção, que envolve a atenção selectiva ao estímulo;
- interpretação, onde é dado um sentido ao estímulo percebido;
- organização de resposta, em que é definido o tipo de resposta a dar ao estímulo;
- execução da resposta, o único passo directamente observável<sup>(7)</sup>

#### Abstract

Throughout their development process, babies experience frequent normal changes and irregularities on the more elementary cycles and rhythms, dependent on sleep and feeding routines. These difficulties of regulation are adaptive and usually resolve themselves until the sixth month of life. However, there are children in whom these regulatory difficulties remain for longer than expected. A Regulatory Disorder arises when there are specific behavioral patterns in combination with weaknesses in sensory and sensorimotor processing and organizing. The authors present a review on Regulatory disorders, addressing concepts such as self-regulation, sensory processing and temperament. Finally, there's an illustration with a brief description of a clinical case, a 36 months-old boy referred to consultation for language delay and repetitive gestures, whom following the intervention therapy showed a favorable outcome. This paper aims to alert to this condition, so important in early childhood.

**Keywords:** self-regulation, sensory processing, temperament, regulatory disorders, early childhood.



Figura 1 • Os cinco componentes do processo de integração sensorial

#### Temperamento

O **temperamento** é um outro fator moderador daquilo que é a relação que a criança estabelece com o que a rodeia. Thomas, Chess, Birch e Hertzog (1960) investigaram o temperamento tendo como base

**Correspondência:** Manuela Soares - manelas@hotmail.com

\*Departamento de Pedopsiquiatria do Centro Hospitalar de Coimbra, \*\*Unidade da Primeira Infância do Hospital D. Estefânia

conceptual a ideia de padrões de reação primários biologicamente determinados. Os autores destacam três padrões de temperamento específicos<sup>(8)</sup>.

O conhecimento das qualidades temperamentais da criança permite saber quais são aquelas que podem constituir-se como fatores de risco de uma perturbação psiquiátrica<sup>(9-11)</sup>.



Figura 2 • Os três padrões de temperamento específicos

## Perturbações Regulatórias do Processamento Sensorial

No seu desenvolvimento, o bebé experiencia alterações e irregularidades normais e frequentes dos ciclos e ritmos mais elementares (ex. ritmos de sono e alimentação). Estas dificuldades de regulação são adaptativas e normalmente resolvem-se até o sexto mês de vida. Contudo, há crianças em que estas dificuldades regulatórias se mantêm durante mais tempo do que seria esperado e então falamos de crianças com perturbações regulatórias. Algumas, têm dificuldades suficientemente extremas para interferirem no seu funcionamento diário em casa, na escola e nas interações com os pares e adultos, bem como nas rotinas, tal como a higiene, sono e alimentação<sup>(12)</sup>.

Todas as crianças demonstram um perfil de regulação único. As perturbações da regulação sensorial devem ser vistas num *continuum* de variações do processo da regulação<sup>(12)</sup>.

Quando se verificam padrões comportamentais específicos em associação com fragilidades no processamento e organização sensorial e sensorio-motor estamos perante uma perturbação regulatória<sup>(13,14)</sup>.

Em relação à génese destas dificuldades são várias as teorias apontadas. É indubitável a presença de fatores orgânicos e inerentes à própria criança<sup>(15)</sup> mas também não se podem descurar os fatores relacionais envolvidos naquilo que é o desenvolvimento da criança integrada no seu ambiente<sup>(16)</sup>.

Há evidências crescentes de que padrões constitucionais e maturativos contribuem para as dificuldades destas crianças, mas é também claro que os fatores relacionais precoces podem exercer uma considerável influência no como as dificuldades maturativo-constitucionais se desenvolvem e no contributo que têm para a personalidade em desenvolvimento da criança<sup>(17)</sup>.

Em termos biológicos e de estrutura, os estudos falam na existência de uma base neurológica e genética que é, de alguma forma, promotora destas incapacidades e atrasos de desenvolvimento<sup>(18)</sup>.

## Classificação

As Perturbações Regulatórias foram descritas pela primeira vez na Classificação DC 0-3 (Zero to Three's Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infant and Early Childhood) em 1994<sup>(14)</sup>.

Este sistema de classificação privilegia dimensões relacionais e ambientais, aliando-as a dimensões estruturais<sup>(19)</sup> e complementa classificações como a DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) e a CID (Classificação Internacional de Doenças). É uma classificação específica da primeira infância (dos 0 aos 3 anos), podendo ser utilizada até os 5 anos, altura em que as outras classificações se tornam mais pertinentes.

Esta classificação é multiaxial e é composta por 5 Eixos:

Eixo I	Diagnóstico Primário
Eixo II	Perturbação da Relação
Eixo III	Perturbações e Condições Orgânicas e de Desenvolvimento
Eixo IV	Factores de Stress Psicossocial
Eixo V	Nível Funcional de Desenvolvimento Emocional <sup>(14)</sup>

A classificação DC 0-3 foi revista em 2005, tendo havido uma alteração do nome de Perturbações Regulatórias para Perturbações Regulatórias do Processamento Sensorial, de forma a enfatizar este último. Também a subdivisão sofreu algumas alterações, passando a contemplar:

### 400. Perturbações Regulatórias do Processamento Sensorial

- 410. Hipersensível
  - 411. Tipo A: Receoso / Cauteloso
  - 412. Tipo B: Negativista / Desafiador
- 420. Hiposensível / Sub-reactivo
- 430. Procura de Estímulos / Impulsivo



400. Perturbação Regulatória	Padrão comportamental específico que apresenta em resposta às suas dificuldades
<b>411. Hipersensível de tipo receoso-cauteloso</b>	Cautela excessiva, inibição, medo constante, evitamento de determinado tipo de experiências, intolerância à alteração de rotinas, timidez e dificuldades relacionais, irritabilidade, dificuldades em acalmar-se e baixa tolerância à frustração.
<b>412. Hipersensível de tipo negativista-desafiador</b>	Comportamentos de oposição, negativos e de controlo, agressividade, zanga quase constante, resistência a mudanças e transições, compulsividade e perfeccionismo.
<b>420. Hiposensível/ Sub-reativo</b>	Desinteresse pelo ambiente envolvente, apatia, cansaço excessivo e desadequado, pouca exploração das modalidades relacionais e interactivas quer com pessoas, quer com objetos, isolamento, interesse em actividades solitárias de auto-consolo.
<b>430. Procura de estímulos / Impulsivo</b>	Altos níveis de actividade, grande procura de contacto físico, comportamentos disruptivos, excitabilidade excessiva, comportamentos que põem em risco a vida da criança numa busca de alcançar sempre mais estimulação, impulsividade e tendência para se envolver em brigas e problemas.

Quadro 1 • Quadro síntese dos principais tipos de Perturbação Regulatória<sup>(20)</sup>

É importante saber o perfil sensorial da criança para adequar a intervenção.

Crianças com baixo limiar neurológico, e comportamento de acordo com o limiar, apresentam sobre-reatividade aos estímulos. Contudo, podem usar o evitamento para contrariar esse limiar.

Crianças com elevado limiar neurológico podem apresentar um registo pobre, porque necessitam de maior estimulação. No entanto, podem procurar ativamente sensações para compensar o limiar.

Limiars Neurológicos	Respostas comportamentais	
	De acordo com o limiar	Para contrariar o limiar
<b>Alto</b> (Habituação) ↓ <b>Baixo</b> (Sensibilização)	Registo pobre de respostas	Procura de sensações
	Sobre-reatividade aos estímulos	Evitamento

Quadro 2 • Relações entre respostas comportamentais e limiars neurológicos<sup>(21)</sup>

## Vinheta clínica

Criança de 36 meses, do sexo masculino, referenciada à consulta por atraso de linguagem e gestos repetitivos.

Mantinha um contacto visual fugaz e mostrava-se hipersensível a determinados estímulos, nomeadamente sonoros e vestibulares. Com estimulação excessiva fazia retiradas. Por outro lado, fazia procura activa de outros estímulos, como correr pela sala e andar às voltas. Apresentava dificuldades na socialização, com isolamento e evitamento; grande distractibilidade; e dificuldades no processamento da linguagem, com ecolália, troca de pronomes e uso de jargão. Apresentava uma linguagem verbal pouco espontânea, mas verificava-se intenção comunicacional. A expressão emocional era plana e apresentava uma inexpressividade mímica que diminuía com o aumento da intensidade dos estímulos. Utilizava o jogo simbólico e demonstrava agrado

na interação, em contexto de jogo. Neste contexto, utilizava poucas estratégias na resolução de problemas, apresentando um tempo de resposta aumentado e desistindo facilmente.

O estudo analítico, bem como a investigação ORL (audiograma e potenciais evocados) revelou-se normal.

Depois de realizado e cotado o Perfil Sensorial e integrado o seu resultado com a avaliação clínica, pode atribuir-se o diagnóstico definitivo de Perturbação Regulatória de tipo misto, no eixo I; Perturbação da Relação Sobreenvolvida, no eixo II e Atraso Global do Desenvolvimento, no eixo III.

Em termos terapêuticos realizou sessões de *floor-time* (segundo o modelo D.I.R.<sup>®</sup>)<sup>(22)</sup>, terapia ocupacional e terapia da fala, e teve apoio pedagógico no jardim de infância.

Com estas medidas verificou-se uma evolução favorável: com um maior envolvimento na relação (com os pares e com os adultos); diminuição dos evitamentos, pelas adequações ocorridas no meio (casa e jardim de infância) e progressos na linguagem.

## Conclusão

O diagnóstico de Perturbação Regulatória do Processamento Sensorial é uma entidade reconhecida, mas que requer maior investiga-

ção. Neste momento existem estudos que mostram uma correlação entre sintomas de pobre auto-regulação na primeira infância e a predisposição para o desenvolvimento de problemas em idades posteriores, como a depressão, problemas de sono, problemas somáticos e agressividade<sup>(23)</sup>.

Com este trabalho os autores pretenderam alertar para esta patologia, tão importante da primeira infância.

## Bibliografia

- Lyons-Ruth, K., & Zeanah, C. (1993). The family context of infant mental health part I: Affective development in the primary caregiving relationship. In C. Zeanah (Ed.), *Handbook of infant mental health*. NY: Guilford.
- Rothbart, M. K., & Derryberry, D. (1981). Development of individual differences in temperament. In M. E. Lamb & A. L. Brown (Eds.), *Advances in developmental psychology* (Vol. 1). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Brazelton, Berry T. (1982): Joint regulation of neonate-parent behavior. In Edward Z. Tronick (ed.): *Social interchange in infancy. Affect, cognition, and communication*. University Park Press, Baltimore.
- Tronick, E. (1989). Emotions and emotional communication in infants. *American Psychologist*, 44.
- Rothbart, M. (1989). Temperament and development. In G. Kohnstamm, J. Bates, & M. Rothbart (Eds.), *Temperament in childhood*. New York: Wiley.
- Strelau, J. (1983): *Temperament, Personality and Activity*. Academic Press, New York, NY.
- Williamson, G. G., & Anzalone, M. E. (2001). *Sensory Integration and Self-Regulation in Infants and Toddlers: Helping Very Young Children Interact With Their Environment*. Washington D. C.: Zero to Three: National Center for Infants, Toddlers and Families.
- Thomas, A., & Chess, S. (1977). *Temperament and development*. New York: Brunner/Mazel.
- Rutter, M. (1989). Temperament: Conceptual issues and clinical implications. In G.A. Kohnstamm, J.E. Bates, & M.K. Rothbart (Eds.) *Temperament in Childhood*. New York: Wiley.
- Garrison, W.T., & Earls, F.J. (1987). *Temperament and child psychopathology*. Newbury Park: Sage.
- Bates, J. (1989): Concepts and measures of temperament. In: *Handbook of Temperament and Childhood*, G. Kohnstamm, J. Bates, M. Rothbart (Eds.). Wiley, Sussex.
- Greenspan, S. & Wieder, S. (2006). *Infant and Early Childhood Mental Health*. Washington DC: American Psychiatry Publishing, Inc.
- Gomez, C. R., Baird, S. & Jung, L. A. (2004). Regulatory Disorder Identification, Diagnosis, and Intervention Planning Untapped Resources for Facilitating Development. *Infants and Young Children*, 17(4).
- Zero to Three (1994). *Diagnostic Classification: 0-3 Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders in Infancy and Early Childhood (DC: 0-3)*. Arlington, VA: Author.
- Ayres, A. J. (1965). Patterns of perceptual-motor dysfunction in children: A factor analytic study. *Perceptual and Motor Skills*, 20.
- Greenspan, S.I., Porges, S.W. (1984). Psychopathology in infancy and early childhood: Clinical perspectives on the organization of sensory and affective-thematic experience. *Child Development*, 55(1).
- Interdisciplinary Council on Development and Learning Disorders (2005). *Diagnostic manual for Infancy and Early Childhood: Mental Health, Developmental, Regulatory-Sensory Processing, Language and Learning Disorders (ICDL-DMIC)*. Bethesda: Author.
- Bagnato, S.J., Neisworth, J.T. (1999). Collaboration and teamwork in assessment for early intervention. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 8.
- Wieder, S., Kalmanson, B. & Fenichel, E. (1999). Diagnosing Regulatory Disorders Using DC: 0-3: A Framework and a Case Illustration. *Infants and Young Children*, 12(2).
- Zero to Three (2005). *Diagnostic Classification of Mental and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood. Revised Edition. (DC: 0-3R)*. Washington DC: Zero to Three Press.
- Dunn, W. (1997). The impact of sensory processing abilities on the daily lives of young children and their families: A conceptual model. *Infants and Young Children*, 9.
- Silva, P., Eira, C., Pombo, J., Silva, A., Silva, L., Martins, F., Santos, G., Bravo, P. & Roncon, P. (2003). *Análise Psicológica, Programa clínico para o tratamento das perturbações da relação e da comunicação, baseado no Modelo D.I.R.*, XXI, 31-9
- DeGangi, G. A., Breinbauer, C., Porges, J. D. & Greenspan, S. (2000). Prediction of Childhood Problems at Three Years in Children Experiencing Disorders of Regulation During Infancy. *Infant Mental Health Journal*, 21(3).

## Oligoartrite – infecciosa ou reumática? – dois casos clínicos

### *Oligoarthritis – infectious or rheumatologic? – two case report*

Clara Diogo <sup>1</sup>, Paula Estanqueiro <sup>2</sup>, Filipa Cunha <sup>1</sup>,  
Inês Balacó <sup>2</sup>, Manuel Salgado <sup>2</sup>

#### Resumo

Por oligoartrite entende-se o envolvimento articular de quatro ou menos articulações. O diagnóstico diferencial da oligoartrite febril inclui a artrite, a osteomielite e a osteoartrite sépticas, a púrpura de Schonlein-Henöch, a doença do soro-like, a febre reumática, a artrite reativa, doença de Kawasaki, mas também poderá ser uma apresentação de uma doença maligna.

Descrevemos dois casos clínicos de envolvimento oligoarticular com febre e rubor da pele periarticular, semelhantes nas manifestações clínicas mas com diagnósticos diferentes: osteoartrite séptica por *Streptococcus pyogenes* e síndrome de Reiter secundário a gastroenterite muito provavelmente por *Salmonella* spp, respetivamente com três e quatro localizações distintas.

Com estes dois casos clínicos pretendemos sobretudo alertar que o envolvimento osteoarticular em mais de duas localizações pode resultar de processos inflamatórios agudos, mas não se deve deixar de excluir uma infeção bacteriana. Esta deve ser evocada, particularmente se presentes alteração do estado geral, febre elevada, dor intensa e rubor periarticular.

**Palavras-chave:** artrite, osteomielite, oligoartrite, séptica, artrite reativa, síndrome de Reiter, *Streptococcus pyogenes*.

#### Introdução

Por definição a presença de dois ou mais sinais inflamatórios numa única articulação denomina-se monoartrite <sup>1</sup>, impondo-se sempre a exclusão de uma etiologia infecciosa <sup>2,3</sup>. Artrite em cinco ou mais articulações denomina-se poliartrite, que quase sempre tem subjacente um processo inflamatório crónico ou agudo, em regra de etiologia imunológica <sup>1</sup>. Artrite em duas a quatro articulações em simultâneo ou com caráter migratório denomina-se por oligoartrite <sup>1</sup>. Esta deve evocar uma patologia reumatológica mas não exclui uma etiologia infecciosa <sup>2,4</sup>.

A artrite associada a um agente infeccioso pode classificar-se como artrite séptica ou artrite reativa <sup>2</sup>. Na artrite séptica há infeção direta da articulação por um agente infeccioso, por disseminação hematogena, na maioria das vezes bacteriano sendo a evolução clínica mais rápida <sup>2</sup>. Ao contrário da artrite reativa (ARe) em que o mecanismo fisiopatológico é imune e, consequentemente mais insidioso <sup>2</sup>.

Na prática do dia a dia poderá ser difícil distinguir entre artrite (infeção intra-articular), osteomielite (infeção do osso) ou osteoartrite (infeção do osso e da articulação) sépticas <sup>3,5</sup>.

#### Abstract

*Oligoarthritis is an inflammation of four or fewer joints. The differential diagnosis of a febrile oligoarthritis includes arthritis, osteomyelitis and septic osteoarthritis, Henöch-Schonlein purpura, serum sickness, rheumatic fever, reactive arthritis, Kawasaki disease, but it can be a manifestation of malignancy.*

*We describe two cases of oligoarticular involvement with fever and periarticular redness of the skin with similar clinical presentation but different diagnosis: septic osteoarthritis by *Streptococcus pyogenes* and Reiter's syndrome secondary to gastroenteritis presumably by *Salmonella* spp, with three and four distinct localization respectively.*

*We intend with this two clinic reports to alert that involvement of more than two osteoarticular localizations can be a consequence of acute inflammatory process but bacterial infection cannot be discard. The last one should be evoked, mainly if bad general appearance, high fever, intense pain and periarticular redness.*

**Keywords:** arthritis, osteomyelitis, septic osteoarthritis, reactive arthritis, Reiter's syndrome, *Streptococcus pyogenes*.

Os principais agentes causais das artrites / osteomielites / osteoartrites sépticas são o *Staphylococcus aureus* (50-80% dos casos) seguido, em 5-10% dos casos, pelo *Streptococcus* β hemolítico do grupo A de Lancefield (SβHGA) <sup>2,5,6</sup>. A maioria das infeções osteoarticulares bacterianas tem uma única localização em 93,4% <sup>2</sup> a 95% <sup>5</sup> dos casos. Isso significa o envolvimento de dois ou mais locais em 5% <sup>5</sup> a 6,6% <sup>2</sup> das situações podendo envolver pelo menos três locais em 1,7% dos casos <sup>2</sup>.

Na ARe há uma inflamação articular pós infecciosa estéril que se manifesta habitualmente nos indivíduos geneticamente suscetíveis (Human leukocyte antigen HLA-B27 positivo) <sup>7-10</sup>. A artrite asséptica resulta, neste caso, de uma resposta imune a um agente infeccioso, presente ou prévio, de localização extra-articular <sup>7</sup>, que surge dias a 6 semanas, em média às 4 semanas, após uma infeção à distância seja no aparelho digestivo, genito-urinário ou respiratório <sup>7-9</sup>. As bactérias particularmente implicadas na ARe são a *Chlamydia*, a *Salmonella*, a *Yersinia* e o *Campylobacter* <sup>7-10</sup>. A ARe é mais frequentemente uma oligoartrite e pode cursar com febre <sup>7</sup>. A síndrome de Reiter (SR) é uma variante de ARe que agrega uma tríade clássica, caracterizada por artrite pós infecciosa, uretrite estéril e conjuntivite purulenta, que é comum no adulto, sendo raros os casos publicados em idade pediátrica <sup>7,11,12</sup>. Num estudo

**Correspondência:** Clara Diogo - clara.diogo@gmail.com

1 - Hospital Infante Dom Pedro – Aveiro

2 - Hospital Pediátrico, Coimbra

chinês, publicado em 2010, em 22 crianças com SR (21/22) 95% tiveram febre na fase inicial do quadro clínico <sup>11</sup>.

A maioria das artrites víricas é devida a parvovírus, vírus hepatite B e C, enterovírus e herpes vírus (epstein-Barr, citomegalovírus, varicela e herpes vírus) <sup>2</sup>. Em geral, as artrites por vírus são mais frequentes no adulto do que na criança <sup>2</sup>. Em termos clínicos a artralgia é mais frequente que a artrite, sendo ambas migratórias e de curta duração (uma a duas semanas), desaparecendo sem lesão residual <sup>2</sup>. A artrite/artralgia surge no contexto da febre e de outras manifestações, como exantemas, dependendo da etiologia vírica <sup>2</sup>.

Apresentamos dois casos onde as dificuldades de diagnóstico entre ARe *versus* oligoartrite infecciosa foram patentes.

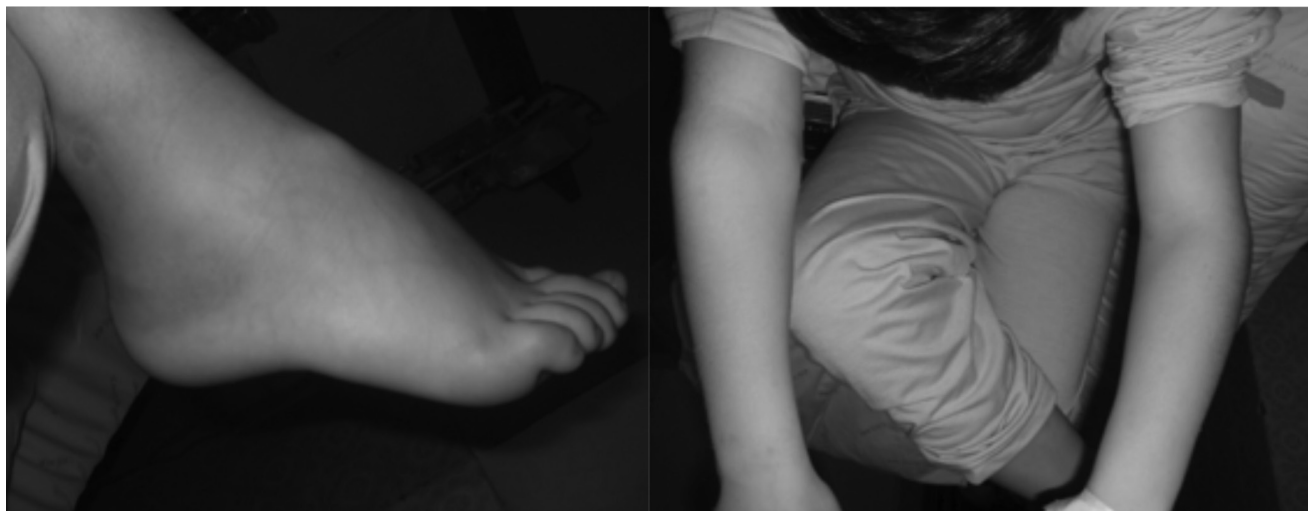
### Caso clínico 1

Menino, de 10 anos, previamente saudável, foi trazido ao serviço de urgência (SU) do Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC), em março de 2008, por cefaleias, febre com menos de 24 horas de evolução (máximo 39,5°C temperatura axilar) e rinorreia, associados a dor, calor, rubor e impotência funcional do pé direito. Foi negado traumatismo prévio recente. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes. Neste primeiro dia de doença (DD1), do exame físico havia a

destacar o facto de utilizar auxiliares de marcha (“canadianas”) caminhando com o membro inferior direito suspenso, tinha cinco petéquias na axila direita, queixando-se de dor intensa à palpação do tendão de Aquiles direito. Não apresentava outros sinais inflamatórios, e tinha uma pequena escoriação na face externa da perna direita.

Foi observado por um médico do internato de pediatria e por um ortopedista que assumiram os diagnósticos de “tendinite associada a síndrome viral”. Teve então alta do SU com a recomendação de repouso e medicado com analgésicos.

Contudo, em DD2, às queixas anteriores associou dor no pé e no cotovelo esquerdos. A dor era intensa, mantinha-se em repouso e agravava com a mobilização. Em DD3, por agravamento da febre (máximo 40,5°C axilar) e das dores musculoesqueléticas voltou ao SU do HPC. O exame físico, para além da prostração, revelou sinais inflamatórios da região calcânea do pé direito, com rubor, tumefação e dor intensa à palpação com hiperestesia, envolvendo também a zona de inserção do tendão de Aquiles (Figura 1A). Associadamente, apresentava: sinais inflamatórios ligeiros do pé esquerdo (dor, tumefação e calor) e do cotovelo esquerdo (CE), com dor, tumefação e limitação da extensão (Figura 1B); exantema macular de lesões contáteis (poucas e dispersas máculas) nas extremidades, enantema dos lábios e língua em framboesa.



Figuras 1A e 1B • Menino de 10 anos com sinais inflamatórios com rubor do pé e do tendão de Aquiles à direita; Limitação da extensão do cotovelo esquerdo da mesma criança (1B).

Apresentar-se com febre elevada, prostração, três focos de queixas osteoarticulares e exantema macular foi admitido poder tratar-se de artrite idiopática juvenil (AIJ) sistémica ou doença linfoproliferativa.

Ficou internado e foram realizadas colheitas de sangue e exames imagiológicos. Os exames laboratoriais mostraram 7150/mm<sup>3</sup> leucócitos, velocidade de sedimentação (VS) à 1ª hora de 52 mm, proteína C reativa (PCR) de 5,7 mg/dl, transaminases e desidrogenase láctica (DHL) aumentadas e tempos de coagulação sem alterações e ficou uma hemocultura em curso (Tabela I). As radiografias osteoarticulares do pé direito e o ecocardiograma foram normais.

Pelo envolvimento osteoarticular em 3 locais diferentes foi pedida a colaboração da equipa de reumatologia pediátrica (RP). Perante o quadro de febre e artrite com dor muito intensa, calor e rubor discretos foi acrescentada a hipótese de febre reumática, sendo medicado com ácido acetilsalicílico (70 mg/kg/dia de 6 em 6 horas).

Em DD4 por manter clínica, apesar do anti-inflamatório, repetiu investigação analítica, incluindo uma segunda hemocultura, doseamento do título de antistreptolisina O (TASO) e serologias para o citomegalovírus, o vírus de Epstein Barr e o parvovírus B19, com o intuito de excluir uma artrite reativa a vírus (Tabela I).

Tabela I • Síntese dos exames laboratoriais realizados

	Valores Normais	DD3	DD4	DD11	DD17	DD24
Hemoglobina (g/dl)	11,5-15,5	14,1	12,4	11,9	11,2	12,8
Leucócitos (nº/mm³)	4500-13500	7150	7850	10510	7680	8360
Plaquetas	150.000-400.000	139.000	150.000	392.000	441.000	286.000
Reagentes de fase aguda						
VS (mm/ 1ª hora)	4-10	52	45	97	102	79
PCR (mg/dl)	<0,5	6,7		4,4	1,6	0,5
TGO/TGP (U/l)	5-45	143/154		42/49		
DHL/ (U/l)	120-330	771	578	415		
Ácido úrico (micromol/l)	130-390		194,9			
TASO (unidades Todd)	240		447		2.610	
Hemocultura		SßHGA	Negativo	Negativo		
Cultura da orofaringe		Negativo	Negativo			
Serologias (CMV,EBV, Parvovírus)			Imune (para os 3 vírus)			

Em DD5 de doença mantinha artrite com hiperalgesia e o exantema tinha desaparecido. Nesta altura teve-se conhecimento que na hemocultura do DD3 estaria a positivar cocos Gram positivos. Assumido o diagnóstico de artrite/osteomielite sépticas, iniciou flucloxacilina endovenosa (50 mg/kg/dia, 8-8 horas). As ecografias do CE e do pé direito (realizadas a DD5) revelaram, no CE “aumento da espessura e hipoeogenicidade dos tendões que se inserem no olecrâneo com processo de tendinite em fase aguda; sem derrame intra-articular” e do pé direito “aumento da espessura e hipoeogenicidade do tendão de Aquiles (...); presença de pequena lâmina de derrame na bolsa

adiposa retro-calcaneana compatível com tendinite Aquiliana em fase aguda; sem derrame intra-articular da tibio-társica (TT) direita”. No DD6 foi realizada cintigrafia osteoarticular que mostrou “hiperfixação no calcâneo, TT direitos e no cotovelo esquerdo (...) compatível com osteomielite/ osteoartrite” e foi conhecido o resultado da hemocultura (de DD3) - positiva para SßHGA. Perante a evolução clínica e o resultado dos exames auxiliares de diagnóstico (Quadro 1) foi feito o diagnóstico de osteoartrite séptica multifocal por SßHGA.

Quadro 1 • Síntese dos elementos clínicos e dos exames complementares do caso 1:

› Febre elevada de início precoce
› Prostração
› Escoriação na face lateral da perna direita (desvalorizada pela família)
› Queixas osteoarticulares em 3 locais com padrão aditivo: dor intensa, rubor, impotência funcional e hiperestesia, sem resposta aos anti-inflamatórios
› Dores intensas com hiperestesia articulares / periarticulares
› Exantema macular de lesões contáveis
› Enantema e língua em framboesa
› Leucograma normal, plaquetas normais
› Aumento dos outros RFA: VS e PCR
› Radiografias do pé direito normais realizadas em DD3
› Hemocultura: positiva para SßHGA ao DD3 e negativa ao DD4, sem antibioterapia
› Cintigrama osteo-articular compatível com osteomielite/osteoartrite



No DD11, apesar de sétimo dia de antibioterapia endovenosa, mantinha febre (38°C axilar, 1 pico febril por dia), mantinha dores intensas no pé direito e analiticamente verificava-se agravamento dos RFA (VS de 97 mm na 1ª hora). Uma segunda ecografia do CE revelou “derame intra-articular de ecoestrutura heterogênea, não anecogênico; discreto aumento da espessura das cartilagens”.

Em DD12 foi submetido a artrotomia do CE que deu saída a pus, trepanação do calcâneo direito e limpeza cirúrgica. Manteve a mesma antibioterapia.

Após as drenagens cirúrgicas verificou-se de imediato a melhoria clínica, tendo ficado apirético nesse dia e tendo havido desaparecimento das queixas álgicas em 2 dias. A cultura do líquido sinovial do CE e do fragmento de osso do calcâneo direito revelaram-se negativas.

Em DD17 repetiu avaliação analítica (Tabela I) que mostrou redução dos valores da PCR, manutenção do aumento de VS, elevação significativa do TASO, 6 vezes maior que o valor em DD4. Em DD24 a avaliação analítica mostrou leucograma normal, PCR negativa e uma VS ainda aumentada mas a diminuir.

Dado tratar-se de uma forma de doença invasiva a S&HGA efetuou investigação (hemograma completo, avaliação quantitativa das imunoglobulinas, estudo do complemento e da capacidade oxidativa dos neutrófilos e monócitos) que excluiu tratar-se de um déficit imunitário. Dois anos depois, em abril de 2011, mantinha-se totalmente assintomático e não tivera outras intercorrências infecciosas relevantes.

## Caso clínico 2

Menino de 4 anos recorreu ao SU do HPC, em novembro de 2008, por oligoartrite febril com uma semana de evolução envolvendo a tibiotársica (TT) direita e o punho esquerdo.

Em outubro de 2008 iniciou gastroenterite aguda (GEA) com muco e com febre (máximo 39°C axilar), que viria a durar uma semana. Três dias após ficar assintomático da GEA (e que atribuímos ser o DD1) surgiu com hiperémia conjuntival com exsudado bilateral, “dores nos pés”, que foram transitórias, e disúria. Foi observado por oftalmologista que diagnosticou “conjuntivite purulenta” tendo medicado com colírio antibiótico.

No DD7 iniciou tumefação, dor e impotência funcional do pé direito, febre (máximo 39°C axilar). Foi observado no mesmo dia no SU de Pediatria no Hospital da Figueira da Foz, onde se constatou artrite da TT direita e aftas orais, tendo sido medicado com ibuprofeno, 10 mg/kg/dose 3id.

Em DD14, recorreu pela primeira vez ao SU do HPC. Tinha febre com 7 dias evolução, estado geral estava conservado, mas apresentava queilite, sinais inflamatórios do pé direito (com tarsite), artrite da TT direita com rubor, artrite do punho esquerdo sem rubor (Figuras 2 A, 2B e 3) com dor moderada mas sem hiperestesia em nenhuma das localizações; à auscultação cardíaca, sopro sistólico, de intensidade I/VI audível no bordo esquerdo do esterno, previamente não conhecido.



Figuras 2A e 2B • Menino de 4 anos com sinais inflamatório do pé direito (tarsite) e da TT direita com tenossinovite; notar o rubor sobre a articulação TT direita.

Como antecedentes familiares havia de salientar o facto de o pai, de 30 anos, ter o diagnóstico de espondilite anquilosante (HLA-B27 positivo). A investigação analítica revelou 9.850/mm<sup>3</sup> leucócitos (34% de neutrófilos), PCR de 0,9 mg/dl, teste rápido na orofaringe para pesquisa de antígeno do S&HGA, reação de Wright e TASO que foram todos negativos, tendo também colhido sangue para hemocultura (Tabela II). O ecocardiograma e a radiografia do pé revelaram-se normais.

Em DD17 foi realizada ecografia da TT direita que mostrou apenas “tenossinovite” periarticular à TT direita. Manteve medicação com ibuprofeno.

Em DD20 foi reavaliado na Consulta de RP. Estava apirético há 1 dia, tendo tido um total de 12 dias de febre, apresentando agora sinais inflamatórios em quatro articulações (tarsite direita, TT direita, punho esquerdo e joelho direito - JD). A hemocultura (DD14) revelou-se positiva para *Staphylococcus epidermidis*, resistente à oxacilina. Repetiu análises que revelaram: 11.570/mm<sup>3</sup> leucócitos, 46% neutrófilos, PCR 0,3 mg/dl, VS à 1ª hora de 79 mm. Foi pedida coprocultura que, por várias razões, não foi executada.

A cintigrafia osteoarticular, realizada em DD21, revelou “hiperfixação do tarso, à direita, (...), compatível com informação clínica de oste-

omielite”. Por suspeita de osteomielite do tarso do pé direito a DD21 foi internado e medicado com clindamicina (20 mg/kg por via endovenosa, 8-8 horas durante 8 dias), a que substituiu por flucloxacilina oral (100 mg/kg/dia 8-8 horas), durante 11 dias, em ambulatório (D29-DD40). A segunda hemocultura, realizada com 48 horas de clindamicina revelou-se negativa.

Em DD40, foi reavaliado na Consulta de RP. Mantinha artrite TT direita com tenossinovite e artrite do JD mas já sem atingimento do punho. Foi repetida a radiografia do pé direito (normal), hemograma revelou ausência de anemia, leucócitos de 8.120/mm<sup>3</sup> com 39% de neutrófilos, PCR 0,1 mg/dl, VS 33 mm, TASO negativo, reação de Widal com título de antígeno O de 1/2.560 e de antígeno H 1/1.280 e HLA-B27 positivo (Tabela II).



Figura 3 • Mesma criança das Figuras 2A e 2B: notar a artrite do punho esquerdo – ver a tumefação e limitação da extensão, à esquerda, na manobra de prece.

Tabela II • Síntese dos exames laboratoriais realizados pelo caso 2:

	Valores normais	DD14	DD20	DD40
Hemoglobina (g/dl)	11,5-15,5	11,8	11,5	12,0
Leucócitos (nº/mm³)	5500-15500	9.850	11.570	8.120
Plaquetas	15.000-400.000	273.000	319.000	232.000
VS (mm/ 1ª hora)	4-20	-	79	33
PCR (mg/dl)	< 0,5	0,9	0,3	0,1
DHL (U/l /l)	120-330	711		527
Ácido úrico (micromol/l)	130-390	107		121
Reação de Wright		Negativa		
TASO (unidades Todd)	200	< 12	< 12	
Hemocultura		<i>St. epidermidis</i>	Negativa	
Reação de Widal				AgO 1:2.560 AgH 1:1.280
HLA-B27			Positivo	

Perante o quadro clínico de oligoartrite assimétrica (quatro localizações), numa criança com antecedentes de diarreia febril, HLA B27 positiva feito o diagnóstico de

artrite reativa/ síndrome de Reiter por provável infecção gastro-intestinal a *Salmonella spp* (Tabela II e Quadro 2).

## Quadro 2 • Síntese dos elementos clínicos e dos exames complementares do caso 2

- › GEA febril com muco durante 7 dias
- › Conjuntivite purulenta e disúria com início 10 dias após início da GEA
- › Aftas orais
- › Oligoartrite: TT direita, tarso direito, punho esquerdo e JD
- › Dor articular moderada
- › Rubor da face lateral externa da TT direita
- › Estado geral conservado
- › VS elevada, mas PCR persistentemente baixa (“negativa”)
- › Hemocultura “positiva” para contaminante comum das hemoculturas (*S. epidermidis*)
- › Radiografias do pé direito realizadas em DD14 e DD40 normais
- › Cintigrafia OA D17 sugestiva de “osteomielite” do tarso direito
- › Título da reação Widal O 1:2.560 / H 1:1.280
- › HLA-B27 positivos no pai e no doente

Em DD68 por manter artrite do JD foi realizada sinoviartrese com hexacetonido de triancinolona, substituindo-se o ibuprofeno por naproxeno 250 mg/dia, 2id, que viria a fazer durante 4 semanas. Entrou em remissão da oligoartrite passado 3 semanas.

Quatro meses depois, após estar assintomático 1 mês, teve novo episódio de GEA seguido de conjuntivite purulenta e de artrite TT direita, que durou uma semana. Dois anos e meio após a manifestação da doença mantém-se assintomático.

## Discussão

Os dois casos clínicos eram muito semelhantes nas manifestações osteoarticulares. Ambas as crianças apresentaram-se com febre e com envolvimento “oligoarticular”, respetivamente com três e quatro localizações articulares ou periarticulares e com rubor articular ou periarticular numa das localizações. O envolvimento do tarso direito no segundo caso, o que dificultou assumir-se entre o envolvimento ósseo ou dos tecidos moles, levou a não poder excluir a osteomielite e, consequentemente, a iniciar antibióticos.

Na presença de artrite associada a febre e a exantema devem ser evocados os diagnósticos de doença infecciosa, artrite reativa, febre reumática, doença do *soro-like* (DSL) <sup>13,14</sup>, púrpura de Schonlein-Henöch, doença de Kawasaki, mas também de uma apresentação de uma doença maligna. A maioria dos doentes com qualquer um destes diagnósticos cursa com artralrias e/ou dores periarticulares intensas. A DSL é uma patologia relativamente comum nos SU pediátricos, mas subdiagnosticada, que associa oligoartrite ou poliartrite a exantema polimorfo, que frequentemente envolve as superfícies articulares. Cerca de metade dos casos cursam com febre. Em regra estes doentes estão nos últimos dias de um antibiótico beta-lactâmico ou suspenderam-no há menos de uma semana <sup>13,14</sup>.

Nos dois doentes a ausência de medicação antibiótica prévia e de *rash* fixo não evocavam, respetivamente, nem a DSL nem a púrpura de Schonlein-Henöch. Também a doença de Kawasaki não tem como

uma das manifestações principais a artrite <sup>13</sup>, pelo que também não era um diagnóstico provável, não obstante a presença de enantema e de glossite no primeiro doente e de queilite no segundo doente.

A nossa experiência com mais de 300 AIJs observadas ao longo de cerca de 20 anos, tem-nos mostrado que a dor nas AIJs é ligeira a moderada, permitindo, sempre ou quase sempre, parte dos movimentos articulares <sup>15</sup>. A maioria das AIJs, cursa com dor ligeira ou moderada <sup>16,17</sup>, mas verificando-se a ausência de dor em cerca de 13 a 14% dos casos <sup>15,18</sup>. Esta característica pouco dolorosa ou mesmo ausente das AIJs é ainda mais comum nas AIJs oligoarticulares onde a dor pode faltar em cerca de um quarto dos doentes, sendo as manifestações mais comuns a tumefação articular associada a claudicação <sup>15,17-19</sup>. A variante sistémica das AIJs é a única que se manifesta com febre <sup>19,20</sup>. Nesta as artralrias e o exantema, que em regra é evanescente (desaparece e reaparece), exacerbam-se nas fases da subida térmica <sup>20</sup>. No caso 1 o que chamava mais à atenção, logo em DD1, era a febre elevada associada a dores de elevada intensidade (para qualquer movimento) com impotência funcional, a hiperalgesia ao simples toque e a prostração. Ao exame objetivo, para além da dor à palpação da região do tendão de Aquiles, foram observadas petéquias axilares, em número contável, sinal de alarme nas primeiras 24 horas de febre o que de algum modo pode ter sugerido a hipótese de AIJ sistémica. Contudo, a intensidade da dor era desproporcionada para uma AIJ, mesmo para a variante sistémica <sup>15-20</sup>.

No caso 1 a investigação analítica inicial revelou um leucograma “normal”, mas com RFA aumentados, o que não nos deve deixar descansados mas pelo contrário alertar, ao ser sinal de gravidade. A aparente normalidade do número de leucócitos foi equacionada e valorizada de forma preocupante por ser aparentemente “paradoxal”.

Na presença de uma clínica preocupante, a normalidade no número de leucócitos ao invés de tranquilizar, deverá preocupar mais do que uma leucocitose significativa. Efetivamente, quando a produção de leucócitos é equivalente ou superior ao consumo dos mesmos, o resultado será um número normal ou baixo dos leucócitos, sendo um achado

laboratorial pejorativo. Pelo contrário, uma leucocitose significativa confere uma maior benignidade a uma infecção bacteriana ao subentender uma produção de leucócitos superior ao consumo. Os restantes RFA (a VS e PCR), ao estarem significativamente elevados, ajudaram na interpretação desta pseudo-normalidade do número de leucócitos, “paradoxal” para a clínica apresentada pelo doente.

Em DD3 o primeiro caso mantinha dores intensas, envolvimento de três localizações distantes articulares ou periarticulares, mantendo a febre associado a exantema macular nas extremidades, enantema dos lábios e da língua, esta “em framboesa”. Sinais que, retrospectivamente, revelavam uma provável fase de bacteriemia (exantema macular transitório) a SßHGA. Também a presença de rubor no pé direito reforçavam uma etiologia bacteriana <sup>21</sup>.

A presença de rubor articular ou periarticular é um achado do exame objetivo invulgar em RP, em especial nas AIJs <sup>21</sup>. Assim, a sua presença, e em especial em doentes com queixas recentes, deve levar sistematicamente a questionar um diagnóstico de um reumatismo crónico <sup>21</sup>. Mas como o segundo caso demonstra, a presença de rubor articular ou periarticular não exclui um reumatismo agudo, mas limita os diagnósticos diferenciais principalmente à ARe, à DSL, à púrpura de Schonlein-Henöch <sup>13</sup>, à febre reumática <sup>21</sup> mas, sobretudo sugere uma causa infecciosa <sup>21</sup>. Sendo estes últimos diagnósticos os evocados no primeiro caso e que levou à realização da hemocultura nas primeiras 72 horas de febre, o que permitiu o diagnóstico ao ter sido positiva para SßHGA. O primeiro caso vem reforçar a obrigatoriedade de se evocar uma doença infecciosa, mesmo perante mais de uma localização osteoarticular que, no caso de se tratar dum SßHGA, poderá ocorrer em quase 10% dos doentes <sup>6</sup>. E que a hemocultura deve ser realizada o mais precocemente possível, sob risco de esta ter uma taxa progressivamente maior de negatividade com a decorrer dos dias de doença.

Contudo, a infecção osteoarticular em duas ou mais localizações, seja pelo SßHGA ou por outro agente infeccioso bacteriano, ocorre em particular em casos de imunodeficiência e em doenças crónicas, pelo que deverão ser sistematicamente procuradas <sup>4,6,22,23</sup>. Mas também podem ocorrer osteoartrites multifocais na sequência de uma complicação grave de varicela <sup>24</sup>, tal como em indivíduos imunocompetentes como se verificou no nosso doente.

No caso 2 a preceder a febre e a oligoartrite, a criança teve diarreia aguda febril, conjuntivite “purulenta” e disúria iniciadas respetivamente 17 dias antes (a GEA) e 7 dias antes a disúria e conjuntivite.

A presença de olho vermelho com secreções oculares evoca os diagnósticos de conjuntivite infecciosa, bacteriana ou vírica, ou de conjuntivite alérgica <sup>25</sup>. Contudo, neste caso, as secreções purulentas surgiram na sequência de uma GEA aguda febril e de disúria, dados chave que foram fundamentais ao diagnóstico final de variante de ARe, a SR. Na SR a conjuntivite é a manifestação mais precoce e precede a oligoartrite <sup>8</sup>.

Quando este doente foi trazido ao SU do HPC, em DD14, apresentava febre que mantinha há uma semana, sinais inflamatórios TT direita, do tarso direito (com rubor) e sinais inflamatórios do punho esquerdo, queilite e à auscultação cardíaca fora detetado um sopro sistólico, grau I/VI, no bordo esquerdo do esterno, previamente não conhecido. O diagnóstico diferencial de artrite aguda febril com 7 dias de evolução com sopro cardíaco incluiu a febre reumática e a doença de Kawasaki (pela queilite) que foram facilmente excluídos pela globalidade da clínica apresentada, pela normalidade das três linhas do hemograma e da PCR, corroborado pelo ecocardiograma normal. Contudo, já a artrite/osteoartrite séptica multifocal não podia ser excluída, em especial pela presença do rubor no pé direito <sup>21</sup>.

Contudo, no primeiro caso os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes para o diagnóstico e no caso 2 foram fundamentais, pelo facto do pai ter espondilite anquilosante com HLA-B27 positivo. Também a positividade deste antígeno de histocompatibilidade no segundo doente, veio reforçar o diagnóstico de ARe.

Efetivamente a ARe, e em particular a SR, surgem preferencialmente em indivíduos com antecedentes familiares de espondilartropatia com HLA-B27 positivo <sup>2,8,10</sup>, sendo o HLA-B27 positivo em 30-70% dos doente <sup>8</sup>, embora não seja um requisito para o diagnóstico <sup>8</sup>.

Também, a evolução mais insidiosa da oligoartrite no segundo caso, com resolução da febre em DD19, mas manutenção das queixas osteoarticulares com artrite na TT direita e no pé direito, no punho esquerdo e numa quarta articulação (JD) em DD20, levaram em conjunto a assumir os diagnósticos de ARe / SR (Quadro III).

Quadro III • Critérios de classificação de artrite reativa <sup>7</sup>

<b>Critérios de classificação</b>
Artrite periférica típica – oligoartrite assimétrica, sobretudo nos membros inferiores
e
Evidência de infecção prévia – antecedentes:
Diarreia ou uretrite nas 4 semanas prévias – desejável confirmação laboratorial, mas não é essencial
Na ausência de antecedentes infecção – necessária a confirmação laboratorial
<b>Critérios de exclusão</b>
Diagnóstico prévio ou atual de outras causas conhecidas de mono ou oligoartrite

Os títulos muito elevados dos antígenos somático (O) e flagelado (H) da reação de Widal, confirmaram a suspeita de GEA bacteriana (por *Salmonella* spp) no desencadear das queixas.



Outras infecções desencadeantes de ARe são as gastroenterites por *Shigella*, *Yersinia* ou *Campylobacter*, as infecções urogenitais a *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ou *Neisseria gonorrhoea* ou as infecções respiratórias a *Chlamydia pneumoniae* ou *Streptococcus pyogenes*<sup>7-10,12</sup>.

No caso 2 o resultado da cintigrafia osteoarticular veio a reforçar a suspeita de osteomielite do tarso do pé direito. Dado que a hemocultura foi positiva a *Staphylococcus epidermidis*, foram administrados antibióticos e.v., não obstante o mais provável seria tratar-se de um contaminante dado o contexto clínico e laboratorial. Apesar de ter cumprido um total de 19 dias de antibioterapia, mantinha artrite TT direita com tenossinovite e artrite JD o que seria de esperar melhorias se a etiologia fosse infecciosa.

A cintigrafia osteoarticular é útil na deteção de infeção ou inflamação ao mostrar hiperfixação do radionuclídeo<sup>2,26</sup>. Mas em relação à sua real utilidade em doentes com mais de uma localização osteoarticular, estes dois casos vêm mostrar as suas limitações<sup>2</sup>. No primeiro caso a cintigrafia foi relatada como tendo “hiperfixação do tarso à direita” compatível com o diagnóstico de osteomielite/osteoartrite. Também no segundo caso, mostrou “hiperfixação no tarso à direita” o que reforçou a suspeita de poder ser uma osteomielite.

A cintigrafia osteoarticular permite distinguir se o local de captação é articular ou ósseo, contudo não permite distinguir se se trata de uma inflamação ou de uma infeção<sup>2,26</sup>. Em ambos os casos havia hiperfixação do radionuclídeo mas no primeiro caso a etiologia era infecciosa e no caso 2 era inflamatória.

Finalmente alguns comentários sobre oligoartrite e doenças malignas. Estas deverão ser sempre evocadas perante dores ósseas, em especial diafisárias, desproporcionadas para o exame físico<sup>27</sup>. Contudo alguns doentes apresentam-se como se de uma verdadeira oligoartrite se tratasse<sup>27</sup>. Devem reforçar o diagnóstico de doença maligna um arrastar das queixas e o achado de outras alterações no exame físico, em especial petéquias, equimoses, visceromegalias e/ou adenomegalias<sup>27</sup>. Também as alterações do hemograma devem sugerir este tipo de doenças, em especial se redução em duas das linhas celulares, se dissociação entre o valor da VS e das plaquetas (especialmente se VS superior a 50 sem trombocitose), assim como a elevação da DHL e/ou do ácido úrico, que são marcadores do aumento do *turnover* celular<sup>27</sup>. Nenhuma destas alterações estava patente nos dois casos, motivo pelo qual a investigação dirigida para estas doenças não passou do doseamento da DHL e do ácido úrico em qualquer deles.

Estes dois casos clínicos são o exemplo de como sinais e sintomas muito semelhantes podem corresponder a doenças diferentes. Como em toda a Medicina, a base do diagnóstico, em ambos, esteve na realização de uma história clínica completa, um exame físico cuidadoso aliada a uma elevada suspeição clínica.

Pretendemos também alertar que a artrite ou osteoartrite em duas ou mais localizações não exclui uma infeção bacteriana. Esta deve ser evocada, em particular, se presentes dor intensa, alteração do estado geral e febre elevada e/ou rubor local, ou na sequência duma varicela<sup>2-6,22</sup>.

## Bibliografia

- Hübscher O. Pattern recognition in arthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology 2th ed. London, Mosby 2000:2.3.2.
- Laxer RM, Lindsley CB, Infectious Arthritis and Osteomyelitis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB Textbook of Pediatric Rheumatology 6th ed. Elsevier Saunders, 2011:559-78.
- Quartier P. Urgences en rhumatologie pédiatrique. Arch Pédiatr 2001; 8 (suppl 2):230-2.
- Soria LM, Olivé MA, Casares EG, Melchor EM, Holgado PS, Tena MX polyarticular septic arthritis: analysis of 19 cases. Reumatol Clin 2009; 5(1):18-22.
- Timsit S, Pannier S, Glorion C, Chéron G. Infections bactériennes ostéoarticulaires du nourrisson et de l'enfant: expérience sur un an. Arch Pédiatr 2005;12 (1):16-22.
- Ibia EO, Imoisili M, Pikis A. Group A beta-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. Pediatrics 2003; 112(1):22-6.
- Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Reative Arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB Textbook of Pediatric Rheumatology 6th ed. Elsevier Saunders, 2011:591-9.
- Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP. Reative arthritis: a review. J Adolesc Health 2009; 44(4): 309-15.
- Toivanen A, Toivanen P. Reative arthritis. Isr Med Assoc J 2001; 3(9):681-5.
- Gaston J, Lillicrap M, Arthritis associated with enteric infection. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17 (2): 219-39.
- Li CW, Ma JJ, Yin J, Liu L, Hu J. Reiter's syndrome in children: a clinical analysis of 22 cases. Zhonghua Er Ke Za Zhi (Chinese J Pediatr). 2010; 48(3):212-5 (Abstract).
- Liao CH, Huang JL, Yeh KW. Juvenile Reiter's syndrome: a case report. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37(6): 379-81.
- Mathes EF, Gilliam AE. A four-year-old boy with fever, rash, and arthritis. Semin Cutan Med Surg. 2007; 26(3):179-87.
- Shin HT, Change MW. Drug eruptions in children. Curr Probl Dermatol 2002; 14 (5):147-82.
- Batista C. Dor nas artrites idiopáticas juvenis na CRP-HPC (2009-2010). Tese de mestrado do 6º ano de Faculdade de Medicina de Coimbra (defesa maio 2010; tutor: Salgado M.).
- Anthony KK, Schanberg LE. Pain in children with arthritis: a review of the current literature. Arthr Rheum 2003; 49(2): 272-9.
- McGhee JL, Burkd FN, Sheckels JL, Jarvis JN. Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic disease in children. Pediatrics 2002; 110 (2): 354-9.
- Sherry DD, Bohnsack J, Salmonson K, Wallace CA, Mellins E. Painless juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1990; 116 (6):921-3.
- Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Pediatric Rheumatology in Clinical Practice, London, Springer-Verlag 2007.
- Petty RE, Cassidy JT. Chronic Arthritis in childhood. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB Textbook of Pediatric Rheumatology 6th ed. Elsevier Saunders, 2011: pg 211-235.
- Davies K, Coperman A. The spectrum of paediatric and adolescent rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(2):179-200.
- Al-Fifi A, McDonald J. Group A streptococcus osteomyelitis and septic arthritis following varicella: Case report and review of the literature. Ann Saudi Med 1998; 18(5): 445-6.
- Sordet C, Cantagrel A, Schaefferbeke T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. Joint Bone Spine 2005; 72(6):503-14.
- Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. Pediatrics 2001; 108(5). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/5/5/e79>.
- Olitsky SE, Hug D, Smith LP. Disorders of the Conjunctiva. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Saunders Elsevier, 2007:588-91.
- Palestro CJ, Love C, Miller TT. Infection and musculoskeletal conditions: Imaging of musculoskeletal infections. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006. 20 (6): 1197-218.
- Guerra IC, Estanqueiro P, Salgado M. Manifestações musculoesqueléticas na apresentação de doenças malignas na criança e no adolescente. Saúde Infantil 2008;30 (1): 18-21.



## Dissecção traumática da artéria carótida: causa de acidente vascular cerebral isquêmico em adolescente

### *Traumatic carotid artery dissection: a cause of ischemic stroke in an adolescent*

Susana Corujeira<sup>1</sup>, Rita Santos Silva<sup>1</sup>, Raquel Sousa<sup>2</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A dissecção traumática da artéria carótida é uma causa rara e sub-diagnosticada de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em idade pediátrica.

**Relato do caso:** Adolescente de 16 anos, vítima de traumatismo craniano após mergulho no rio. Decorridas algumas horas iniciou cefaleias e posteriormente desequilíbrio e diminuição da força muscular no membro superior esquerdo (MSE). À admissão estava consciente e orientado, com discreta parésia facial esquerda e parésia grau 4/5 do MSE. A ressonância magnética mostrou enfarte isquêmico frontal direito e dissecção da artéria carótida interna. Iniciou hipocoagulação com heparina. Verificou-se melhoria clínica após 48 horas, sem défices neurológicos de novo. Teve alta sob hipocoagulação oral, com recuperação total da autonomia nas atividades da vida diária.

**Discussão:** Destaca-se a importância da investigação exaustiva de lesões das artérias crânio-cervicais em crianças e adolescentes com défices neurológicos de novo e história de traumatismo craniano/cervical.

**Palavras-chave:** dissecção da artéria carótida interna, acidente vascular cerebral, trauma craniano.

#### Abstract

**Introduction:** Traumatic carotid artery dissection is a rare and under-diagnosed cause of ischemic stroke in children.

**Case-report:** 16-year-old boy victim of head injury after diving into the river. A few hours later he started to have headache, imbalance and decreased muscle strength of the left arm. On admission he was alert, with mild left facial paresis and a grade 4 / 5 paresis of the left arm. Magnetic resonance imaging showed right frontal ischemic infarction and dissection of the carotid artery. He was started hypocoagulation with heparin. There was clinical improvement after 48 hours without new neurological deficits. He was discharged on oral hypocoagulation and had a complete recovery.

**Discussion:** This highlights the importance of thorough investigation of lesions of craniocervical arteries in children and adolescents with neurological deficits and a history of head or cervical trauma.

**Keywords:** carotid artery internal dissection, stroke, head trauma.

#### Introdução

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) são raros em idade pediátrica, variando a sua incidência de 1,3 a 13,0 por 100,000 crianças por ano<sup>1</sup>. O AVC isquêmico é uma causa importante de morbilidade e mortalidade, ocorrendo défices neurológicos a longo prazo em 50 a 85% das crianças.<sup>2</sup>

As dissecções arteriais resultam da laceração primária ou secundária da parede vascular por hematoma mural. A dissecção arterial da circulação carotídea ou vértebro-basilar tem sido descrita como causa de AVC isquêmico, com uma frequência de 0,4 a 4% em crianças pequenas, valor que se eleva para 5 a 20% em adolescente e adultos jovens.<sup>1,3,4,5</sup> As dissecções arteriais podem ser espontâneas ou traumáticas, embora na maioria dos casos a sua etiologia seja idiopática. Os fatores de risco de dissecção arterial crânio-cervical são: trauma, displasia fibromuscular, ão, hiperhomocistinemia, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, doença renal poliquística autossômica dominante e osteogénese imperfeita tipo I.<sup>1,4</sup> A dissecção espontânea da artéria carótida interna é mais frequente em localização intra-cra-

niana enquanto que a dissecção traumática é mais frequentemente extra-craniana.<sup>6</sup>

#### Relato de caso

Adolescente de 16 anos, do sexo masculino, previamente saudável. Vítima de traumatismo crânio-encefálico após mergulho no rio seguido de tonturas e síncope. Teve recuperação espontânea da consciência após cinco minutos, não tendo procurado assistência médica. Algumas horas após o traumatismo iniciou cefaleias holocranianas intensas pelo que recorreu ao serviço de urgência (SU) da área de residência. Após ter sido observado, realizou radiografia da coluna cervical que não apresentava alterações, e teve alta sob analgesia. Decorridas 24 horas mantinha cefaleias intensas e iniciou desequilíbrio na marcha e diminuição da força muscular do membro superior esquerdo (MSE), com incapacidade para escrever ou segurar nos talheres para se alimentar. Recorreu novamente ao SU e realizou tomografia computori-

**Correspondência:** Susana Corujeira - susanamcorujeira@gmail.com

1. Interna Complementar de Pediatria - Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de São João E.P.E., Porto

2. Assistente Hospitalar de Pediatria - Unidade de Neuropediatria, Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de São João E.P.E., Porto

zada cerebral que mostrou hipodensidade cortico-subcortical da alta convexidade frontal direita, sem efeito de massa ou evidência de fratura. Foi transferido para o nosso hospital para avaliação por Neurocirurgia. À admissão encontrava-se alerta, com pontuação de 15 na Escala de Coma de Glasgow, com pupilas isocóricas e fotorreativas, discreta parésia facial esquerda e parésia grau 4/5 do MSE com hiporreflexia, sem outras alterações no exame objetivo. Realizou ressonância magnética (RM) e angio-RM cerebral que mostrou enfarte isquêmico agudo cortico-subcortical frontal direito sem transformação hemorrágica e dissecção da artéria carótida interna direita logo após o bolbo carotídeo. Uma vez confirmado o diagnóstico de AVC isquêmico pós dissecção traumática da artéria carótida, 72 horas após o traumatismo, iniciou hipocoagulação com heparina. Verificou-se melhoria clínica ao

final de 48 horas, com remissão das cefaleias e recuperação progressiva da força muscular ao nível do membro superior, sem défices neurológicos de novo. Realizou ecodoppler carotídeo e vertebral cervical e transcraniano que mostrou sinais compatíveis com dissecção da carótida interna direita a nível cervical com colateralização intracraniana para o território carotídeo direito pela artéria oftálmica e comunicante posterior direitas, e pela comunicante anterior para a cerebral anterior direita, estando o fluxo da cerebral média parcialmente compensado. Após nove dias de terapêutica com heparina iniciou hipocoagulação oral com varfarina.

Teve alta ao 14º dia de internamento, com recuperação total da autonomia nas atividades da vida diária e sem alterações ao exame neurológico. Manteve hipocoagulação oral durante 6 meses.

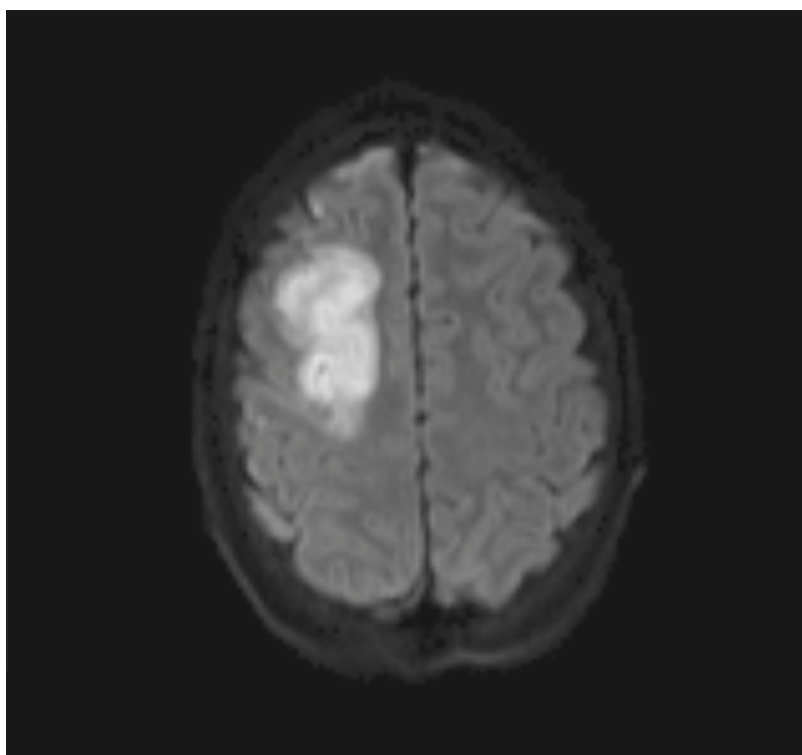


Figura 1 • RM cerebral. Imagem axial em difusão com b1000.  
Enfarte isquêmico agudo na região frontal direita.

## Discussão

As dissecções arteriais crânio-cervicais são uma importante causa de acidente vascular cerebral em crianças e adolescentes. A disponibilidade crescente nas últimas décadas de novas técnicas de neuroimagem tem contribuído para o aumento do diagnóstico desta patologia. A incidência de dissecção da artéria carótida após traumatismo craniano ou cervical é 0,3-0,67% em adultos e de 0,03% em crianças.<sup>7</sup> Existe um predomínio do sexo masculino e das dissecções intra-cranianas nas crianças.<sup>4,6,7</sup> A maioria das dissecções traumáticas resultam de acidentes ou atividades violentas, mas também podem resultar de traumatismo triviais ou duran-

te a prática de exercício físico.<sup>4,5,8</sup> Os mecanismos de trauma descritos na literatura incluem acidente de viação, queda, traumatismo intraoral, desportos de contacto e acidentes com armas de fogo.

As manifestações clínicas são variáveis, mas a maioria dos doentes desenvolve sinais neurológicos focais, como acidente isquêmico transitório, hemiparésia, parésia de nervos cranianos, afasia, diplopia, convulsões, ataxia e síndrome de Horner.<sup>1,4,6,8</sup> As queixas álgicas de cefaleias ou dor cervical estão presentes em cerca de metade dos casos e habitualmente precedem os sinais neurológicos focais.<sup>4,6</sup> No entanto, estas

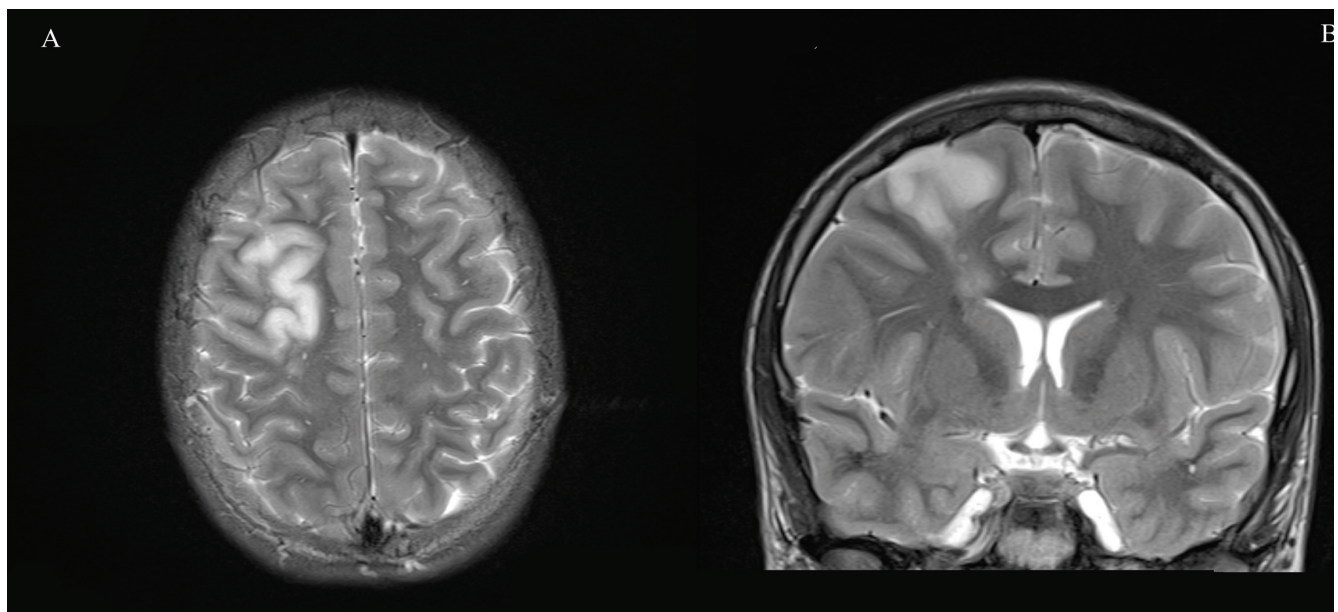


Figura 2 • RM cerebral. a) corte axial. b) corte coronal. Enfarte isquêmico frontal direito com hypersinal em T2.

queixas são menos frequentes em comparação com os adultos em que as queixas álgicas são a apresentação clínica mais frequente, presentes em 60-94% dos casos.<sup>6</sup> Geralmente, existe um intervalo de tempo livre entre a dissecção e as manifestações clínicas. Os sintomas surgem nas primeiras 24 horas em cerca de 30% dos casos, mas este intervalo pode prolongar-se até 6 a 12 meses após o traumatismo.<sup>4,7,9</sup> No caso descrito, ocorreu traumatismo craniano seguido de perda de consciência, com início dos sintomas nas primeiras 24 horas, o que poderia ter contribuído para um diagnóstico mais precoce.

A avaliação combinada por RM e angio-RM com contraste é a melhor abordagem diagnóstica não invasiva na dissecção arterial extra-craniana, tendo elevada sensibilidade e especificidade. Em RM o sinal mais seguro de dissecção é a presença do hematoma mural que expande a parede da artéria e reduz o lúmen do vaso, mas também se pode mostrar estenose luminal, aneurisma dissecante e pseudo-alargamento do lúmen. No entanto a sua sensibilidade é mais elevada cerca de 48 horas após a lesão vascular.<sup>3,4,7</sup>

A angiografia digital é o método de eleição no diagnóstico das dissecções arteriais. No entanto, por se tratar de um exame invasivo está reservada para os casos que vão ser submetidos a terapêutica endovascular, em casos de dúvida por exames não invasivos e na suspeita de envolvimento intra-craniano.<sup>3,4,7</sup> A ecografia com doppler cervical é útil no diagnóstico, mas o seu papel principal é na monitorização da evolução das dissecções arteriais.<sup>7</sup> Neste caso, o diagnóstico foi estabelecido por RM e angio-RM, tendo a ecografia com doppler sido efetuada para confirmar o diagnóstico e avaliar a permeabilização da artéria.

O tratamento das dissecções é controverso, não existindo estudos prospetivos, multicêntricos e randomizados que avaliem as diferentes opções terapêuticas. A terapêutica médica com fármacos hipocoagulantes ou anti-agregantes plaquetários, baseia-se na premissa de que o tromboembolismo é o mecanismo causador da isquemia cerebral nas dissecções arteriais cervicais.

Estudos de neuroimagem têm revelado que mais de 90% dos enfartes isquémicos por dissecção arterial são de origem trombo-embólica e não hemodinâmica.<sup>4,7</sup> Alguns autores defendem a hipocoagulação com heparina, seguida de hipocoagulação oral, com INR de 2-3, por um período de 6 a 12 meses nos casos sintomáticos.<sup>4,7,8,11</sup>

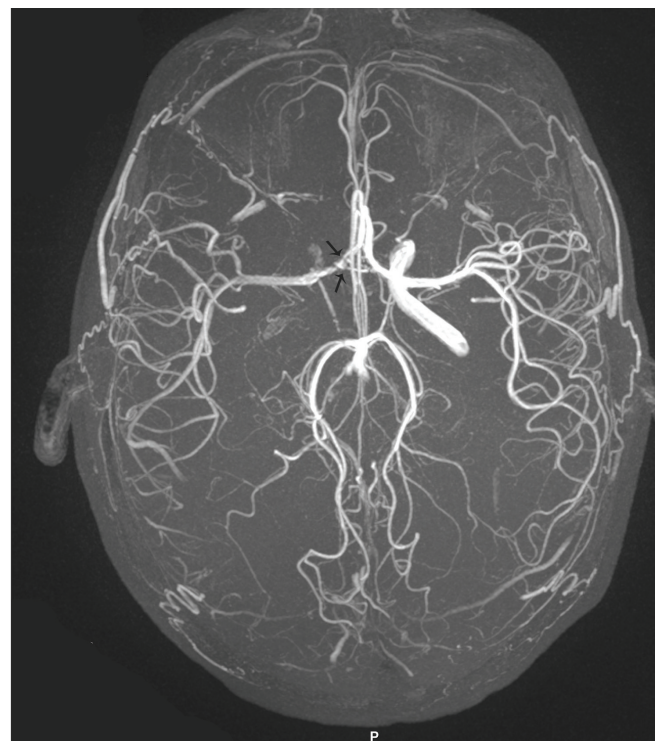


Figura 3 • Angio-RM. Diminuição de sinal de fluxo na artéria carótida interna direita logo após o bolbo carotídeo (setas).

A hipocoagulação pode precipitar uma hemorragia subaracnóideia ou intra-parenquimatosa nos casos com dissecção intra-craniana concomitante, e está contraindicada quando há manifestações hemorrágicas.<sup>4,7,8</sup> A anti-agregação plaquetária tem sido utilizada mas não existem muitos estudos acerca da sua eficácia. Alguns autores defendem a sua utilização na ausência de sintomas de isquemia cerebral ou quando a hipocoagulação está contraindicada.<sup>7,8,11</sup> Quando comparada a terapêutica anti-agregante com a hipocoagulação não foram encontradas diferenças na prevalência ou na recorrência de AVC isquêmico em doentes com dissecções extra-cranianas.<sup>10</sup> A terapêutica invasiva, endovascular ou cirúrgica está reservada para os casos sintomáticos ou com deficits neurológicos progressivos apesar da terapêutica anti-trombótica.<sup>3,7</sup> A terapêutica instituída foi a hipocoagulação, com a duração que tem sido preconizada, tendo sido suspensa após controlo imagiológico.

A taxa de mortalidade descrita é variável de 5% a 40% bem como a prevalência de deficits neurológicos permanentes em 12% a 80%.<sup>1,4,5,6,7,11</sup> As dissecções da artéria carótida interna intra-cranianas têm maior taxa de mortalidade e maior frequência de dissecções recor-

rentes.<sup>6</sup> A recorrência de isquemia pode ocorrer até um ano após a dissecção em até 13% dos casos.<sup>5,6,7,11</sup> No caso descrito, houve uma recuperação neurológica completa e ausência de recorrências com tratamento conservador.

A dissecção arterial é uma causa importante e sub-diagnosticada de enfarte isquêmico. O seu reconhecimento e a intervenção terapêutica adequada precoce permitem minimizar as sequelas neurológicas. Apesar de raro, o diagnóstico deve ser suspeitado sempre que existem sinais neurológicos focais consistentes com isquemia cerebral e/ou história de trauma craniano ou cervical, mesmo que este seja *mi-nor* e na ausência de evidência externa de traumatismo. É necessário um elevado índice de suspeição através do mecanismo de lesão nos casos em que ainda não ocorreram sintomas neurológicos. As dissecções extra-cranianas podem ser diagnosticadas por meios não invasivos e as dissecções intra-cranianas por angiografia digital. Apesar de controversa, a melhor abordagem terapêutica parece ser o tratamento conservador com observação, hipocoagulação ou anti-agregação plaquetária. É necessária a realização ensaios clínicos prospetivos e randomizados em crianças.

## Bibliografia

1. Lee Y, Lin K, Wang H, Chou M, Hung P, Hsieh M et al. Craniocervical arterial dissection: a cause of childhood arterial ischemic stroke in Taiwan. J Formos Med Assoc 2010; 109(2):156-162.
2. Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, Mackay MT. Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. Pediatrics 2009; 124(2):e227-234.
3. Vilela P, Goulão A. Dissecções arteriais e cervicais intra-cranianas: revisão da apresentação aguda clínica e imagiológico de 48 casos. Act Med Port 2003; 16:155-164.
4. Russi ME, González G, Crosa R, Pérez-Dueñas B, González-Álvarez V, Campistol J et al. Disecções arteriales craneocervicales en la edad pediátrica: una patologia emergente o infradiagnosticada? Rev Neurol 2010; 50 (5):257-264.
5. Chabrier S, Lasjaunias P, Husson B, Landrieu P, Tardieu M. Ischaemic stroke from dissection of the craniocervical arteries in childhood: report of 12 patients. Eur J Paediatr Neurol 2003; 07:39-42.
6. Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. Neurology 2001; 57: 1155-60.
7. Chamoun RB, Mawad ME, Whitehead WE, Luerssen TG, Jea A. Extracranial traumatic carotid artery dissections in children: a review of current diagnosis and treatment options. J Neurosurg Pediatrics 2008; 2:101-108.
8. Martínez JRB, Bonet JIM, Garrido MCL, Gómez FN, Pérez LL, Martínez AC et al. Infarto cerebral isquémico por disección de arteria carótida interna. An Pediatr (Barc) 2003; 59 (3):286-9.
9. Pozzati E, Giuliani G, Poppi M, Faenza A. Blunt traumatic carotid dissection with delayed symptoms. Stroke 1989; 20(3):412-16.
10. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD000255.
11. Borst GJ, Slieker MG, Monteiro LM, Moll FL, Braun KPJ. Bilateral traumatic carotid artery dissection in a child. Pediatr Neurol 2006; 34(5):408-11.



## Candidíase mucocutânea em ambulatório pediátrico

### *Mucocutaneous candidiasis in pediatric ambulatory*

Sofia Fernandes, Graça Rocha, Manuel Salgado

#### Resumo

A candidíase (infecção fúngica pelas diferentes espécies de *Candida*) pode ser disseminada ou envolver qualquer órgão. A *Candida albicans* é de longe a espécie mais frequentemente envolvida. A pele e as mucosas correspondem à localização preferencial da infecção, sendo a candidíase oral e das fraldas as duas formas de manifestação clínica mais comum em lactentes. É nos primeiros meses de vida que se processa a colonização da pele e mucosas por este agente, tornando este grupo etário particularmente susceptível à infecção. Outros locais de infecção menos frequentes incluem as unhas e pele periungueal, as pregas cutâneas, a região vulvovaginal e o esôfago. Constituem fatores de risco para o desenvolvimento e maior gravidade da infecção por este agente, todas as condições que cursam com imunodepressão (principalmente do tipo celular), bem como o uso de antibióticos e antissépticos. O diagnóstico da infecção mucocutânea por *Candida* é essencialmente clínico, com base no aspecto característico das lesões. A principal arma terapêutica para o tratamento da candidíase mucocutânea são os anti-fúngicos de aplicação tópica, sendo rara a necessidade de utilizar os mesmos agentes por via sistêmica.

**Palavras-chave:** *Candida albicans*; candidíase oral; candidíase das fraldas; intertrigo; onicomicose.

#### Abstract

*Candidiasis (fungal infection by different species of Candida) may be disseminated or involve any organ. The species most often involved is Candida albicans. The skin and mucous membranes are the preferred location of infection; so oral thrush and diaper candida are the most common clinical manifestation in infants. Colonization of skin and mucosa by this agent occurs within the first months of life, making this age group particularly susceptible to infection. Other less frequent sites of infection include the nails and periungual skin, the skin folds, the vulvovaginal region and esophagus. Different causes of immunosuppression (predominantly cellular type), as well as the use of antibiotics and antiseptics, are risk factors for the development and severity of infection by this agent. The diagnosis of mucocutaneous candidiasis is mainly clinical, based on the typical appearance of lesions. The main therapeutic weapon for the treatment of mucocutaneous candidiasis is the antifungal topical; it is rarely necessary to use systemic antifungal drugs.*

**Keywords:** *Candida albicans*; thrush; diaper candida; intertrigo; onychomycosis.

#### a) Caracterização da infecção por *Cândida*

##### O que é a Candidíase?

Candidíase é o termo utilizado para definir a infecção causada por qualquer espécie fúngica do género *Candida*<sup>(1)</sup>. Existem cerca de 200 espécies de *Candida* identificadas, contudo apenas 12 têm sido implicadas como causadoras de doença nas crianças<sup>(2)</sup>. A espécie mais frequentemente envolvida é a *Candida albicans*, responsável por 50 a 60% dos casos<sup>(3)</sup>. Outras espécies patogénicas incluem: *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. stellatoidea*, *C. kefyr*, *C. pseudotropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. intermédia* e *C. guilliermondii*<sup>(1,2,4)</sup>. As manifestações clínicas devidas à infecção por estes fungos dependem do local afectado, podendo variar desde a infecção localizada da pele e mucosas à infecção disseminada (fora do âmbito desta revisão)<sup>(1)</sup>. Atendendo ao facto da *Candida albicans* ser de longe a mais comum, esta revisão restringe-se a esta espécie.

##### O que é a *Candida albicans*?

É um fungo comensal da pele e mucosas do aparelho gastro-intestinal e genito-urinário<sup>(4,5)</sup>. Ser comensal significa que estabelece uma relação biológica com outro organismo (homem), retirando proveito dessa relação, sem causar prejuízo no hospedeiro. De facto, este fungo pode estar presente em até 75% dos indivíduos, em qualquer uma das localizações referidas, sem causar qualquer manifestação ou desconforto<sup>(1,4)</sup>. Contudo, em algumas circunstâncias, pode provocar doença.

##### Qual é o período de incubação da *Candida albicans*?

Em regra, esta questão não se coloca porque a maioria dos indivíduos que apresenta sinais de infecção já se encontrava previamente colo-



nizado por este fungo. O único período da vida em que este aspeto tem importância é no recém-nascido (RN), no primeiro contato com a *Candida albicans* colonizante da mãe.

São escassas as referências à duração do período de incubação, que é apenas citado numa única fonte bibliográfica: 4 a 13 dias <sup>(6)</sup>.

### Como é que se processa a colonização dos RN e pequenos latentes por *Candida*?

Durante a passagem pelo canal de parto, o RN contacta com a mucosa genital materna que se pode encontrar colonizada por *Candida* <sup>(1-3,6)</sup>. Este facto reveste-se de maior importância, ao se considerar que entre 25 a 40% das mulheres grávidas se encontram colonizadas ou infetadas por este agente <sup>(5-7)</sup>. Contudo, apenas 20% dos RN destas mulheres ficam colonizados neste primeiro contato e só metade destes vai apresentar sinais de infeção <sup>(6)</sup>. Na sequência desta transmissão periparto, 4 a 18% dos RN de termo apresentam colonização da orofaringe ao primeiro dia de vida, iniciando-se a colonização do tubo digestivo 24 a 48 horas depois <sup>(2,5,6)</sup>.

Uma percentagem muito significativa de RN sofrerá a colonização mais tarde, quer pelo contato direto com a pele colonizada da mãe ou de outros prestadores de cuidados, quer através de tetinas e chupetas deficientemente esterilizadas <sup>(6)</sup>.

Entre as 3 e as 4 semanas de vida, cerca de 80% de todos os RN apresentam colonização oral ou intestinal por *Candida* <sup>(2,5)</sup>. Apenas uma parte destas crianças irá manifestar sinais de infeção, contudo todas podem ser fonte de novos contágios.

### Em que circunstâncias é que a *Candida albicans* pode provocar doença?

São condições favorecedoras de infeção por *Candida albicans* a fase inicial de colonização da pele e mucosas por este agente nos primeiros meses de vida, todas as imunodeficiências celulares (primárias ou adquiridas) e todas as condições que provoquem desequilíbrio da flora comensal <sup>(1-6)</sup>.

O normal funcionamento do sistema imune permite que, mesmo colonizando a pele e as mucosas, as espécies de *Candida* não provoquem doença na larga maioria dos indivíduos saudáveis <sup>(1,2)</sup>.

Relativamente à infeção das mucosas, em regra deve-se a excessiva proliferação local do fungo, que ocorre em resposta a alterações da flora comensal, por exemplo após a administração de antibióticos ou uso de antissépticos <sup>(2)</sup>. Neste caso, a infeção é normalmente benigna, transitória e/ou de fácil tratamento <sup>(2)</sup>.

A modificação da flora comensal da pele e mucosas pelos antibióticos (sistémicos ou tópicos) e/ou antissépticos tópicos, cria condições para a proliferação excessiva da *Candida albicans* e conseqüentes manifestações clínicas.

Também a imunodepressão celular favorece a proliferação local por *Candida albicans*. Nestas circunstâncias, a eventual perda da integridade da barreira mucosa, pode permitir o acesso do fungo à corrente sanguínea, com consequente infeção fúngica disseminada e posterior focalização em qualquer órgão <sup>(2)</sup>.

Qualquer situação patológica que curse com depressão do sistema imunitário constitui fator de risco para a infeção por este agente, incluindo imunodeficiências congénitas ou adquiridas (por exemplo infeção VIH), neoplasias hematológicas, transplantes, terapêutica com corticosteróides sistémicos ou inalados <sup>(2-4)</sup>. A infeção por *Candida* é também frequente em RN prematuros (pela sua imaturidade imunitária e vivência em ambiente hospitalar com flora comensal alterada), bem como em crianças gravemente doentes, que se encontram hospitalizadas <sup>(2,4)</sup>.

### A infeção das mucosas é diferente da infeção da pele e das unhas?

Enquanto que a infeção das mucosas é provocada por excessiva proliferação local do fungo, no caso da infeção cutânea por *Candida albicans*, o fator que parece ser essencial é a rutura da barreira cutânea, com invasão da epiderme e posterior desenvolvimento de um processo inflamatório local <sup>(8,9)</sup>. São exemplos desta perda de integridade cutânea, a maceração da pele que facilmente surge na zona da fralda e nas pregas cutâneas <sup>(9,10)</sup>. Também no caso da infeção das unhas o mecanismo é o mesmo – invasão da epiderme e da cutícula – por maceração ou traumatismo persistente da pele periungueal <sup>(1,11)</sup>.

### Porque é que os RN e pequenos latentes são mais frequentemente afetados pela infeção por *Candida albicans*?

Porque é nesta fase da vida que se processa a colonização das mucosas e da pele, por vários germens. De facto, por mecanismos de competição entre os diferentes germens em fase de colonização, podem verificar-se desequilíbrios que favoreçam a excessiva proliferação da *Candida albicans* (de forma transitória) em alguns dos RN e pequenos latentes saudáveis <sup>(6)</sup>.

### Quais são as localizações mais comuns da infeção mucocutânea por *Candida*?

Nas crianças “saudáveis” com menos de 12 meses de idade, as localizações mais comuns são: a mucosa oral e a pele do períneo coberta pela fralda <sup>(1,3,6)</sup>. Locais menos frequentes incluem as pregas da pele (lesões intertriginosas) e as unhas (paroníquia e onicomicose) <sup>(3)</sup>. Nas adolescentes e mulheres adultas, a *Candida* poderá também estar na origem de vulvovaginite <sup>(1,3)</sup>.

### E nos indivíduos imunodeprimidos?

Nestes doentes as infeções locais poderão estender-se às mucosas contíguas: esofagite, laringite, vulvovaginite, etc. <sup>(3)</sup>.

Em crianças gravemente doentes, com imunodepressão grave, a *Candida* pode acometer praticamente qualquer órgão, sob a forma de meningoencefalite, pneumonia, candidíase hepatoesplênica, infecção urinária, ão osteo-articular, endocardite, endoftalmite entre outras, podendo ser rapidamente fatal <sup>(1-3)</sup>.

A candidíase sistêmica pode ser também frequente nos RN prematuros, principalmente nos RN de muito baixo peso, o que não será alheio à imaturidade imunológica que caracteriza estes RN <sup>(3)</sup>.

## b) Candidíase oral

### Como se manifesta habitualmente a Candidíase oral?

O aspeto mais característico desta infecção é a presença de placas esbranquiçadas sobre a mucosa dos lábios, língua, gengivas, palato duro e menos frequentemente da orofaringe <sup>(1,2,4-6)</sup>. Estas placas, constituídas por células epiteliais, leucócitos, resíduos alimentares, fibrina e hifas fúngicas, tem a característica de ser aderente à mucosa, difícil de destacar <sup>(1,4-6)</sup>. A mucosa subjacente pode apresentar-se eritematosa, hemorrágica ou de aspeto normal <sup>(2,4,5,11)</sup>. Associadamente, pode ocorrer queilite das comissuras labiais <sup>(1)</sup>. (figura 1)

Os latentes geralmente estão assintomáticos, embora possam manifestar irritabilidade e alguma recusa alimentar, em consequência da dor ou desconforto causado pelas lesões <sup>(2,5)</sup>.



Figura 1 • Candidíase orofaríngea – «Sapinhos»

A infecção da mucosa oral ocorre predominantemente em lactentes até aos 6 meses de idade, sendo vulgarmente conhecida por «sapinhos» <sup>(2,6)</sup>. É também frequente nas crianças submetidas a terapêutica antibiótica e a corticoterapia inalada (no tratamento da asma e rinite) <sup>(2)</sup>.

### Qual a prevalência da Candidíase oral?

A Candidíase oral é rara durante a primeira semana de vida, tem um pico de incidência às 4 semanas de vida (afetando ≈14% dos RN) e posterior redução da incidência para 4% aos 2 meses e meio de vida <sup>(6)</sup>.

### Como se diagnostica a Candidíase oral?

Em regra o diagnóstico é clínico, baseado no aspeto característico das lesões <sup>(4)</sup>. Pode ser confirmado, em raspado da mucosa, por coloração de Gram ou preparação com hidróxido de potássio a 10 ou 20% <sup>(3,4)</sup>. A cultura, embora seja quase sempre desnecessária, pode ser realizada nos casos de infecção recorrente ou intratável, com o objetivo de identificar espécies de *Candida* não suscetíveis à terapêutica comum <sup>(4)</sup>. O material para cultura deve ser colhido por zaragatoa <sup>(4)</sup>.

### Nos RN que são amamentados e têm infecção oral, que repercussões se podem verificar no seio materno?

Estas mães queixam-se amiúde de desconforto ou dores, por vezes intensas, durante a amamentação. Estas queixas são secundárias à presença de mamilos macerados, fissurados e infetados por este fungo <sup>(13)</sup>. Este é mais um dos aspectos em que se deve ter em conta a díade mãe-filho, para que o tratamento seja eficaz – aplicação simultânea de anti-fúngico tópico na mucosa oral do lactente e no mamilo e auréola materna <sup>(1,13)</sup>.

O adequado tratamento da candidíase oral dos latentes amamentados requer a abordagem da díade mãe-filho.

### Quais as complicações da Candidíase oral?

Em regra os pequenos latentes toleram bem os «sapinhos». Por vezes, devido ao desconforto provocado pelas lesões mucosas, pode verificar-se a redução do aporte nutricional e hídrico <sup>(2)</sup>. A infecção da cavidade oral pode estender-se às mucosas contíguas, causando faringite, laringite ou esofagite <sup>(2,3)</sup>.

Raramente, a infecção orofaríngea pode estar na origem de doença invasiva disseminada, particularmente nas crianças com imunodepressão severa <sup>(1,6)</sup>.

### Como se trata a Candidíase oral?

O tratamento da candidíase oral baseia-se na aplicação tópica de agentes não absorvíveis, com atividade anti-fúngica, sobre a mucosa lesada <sup>(1,4,6)</sup>. Um dos primeiros fármacos utilizado no passado foi a violeta de genciana, que entretanto foi abandonada pelo aparecimento de resistências e por alguns dos seus efeitos secundários <sup>(4,5)</sup>. Posteriormente, o fármaco de eleição tornou-se a nistatina, que tem sido mais recentemente substituída pelo miconazol por maior eficácia deste último <sup>(4,6)</sup>. Outros agentes anti-fúngicos como o clotrimazol, o cetoconazol e a anfotericina B são também eficazes <sup>(4,6)</sup>. Nas crianças imunodeprimidas pode ser necessária terapêutica sistêmica com fluconazol ou itraconazol <sup>(1-4)</sup>.

A violeta de genciana é usada na concentração de 1 a 2%, em solução aquosa (a solução alcoólica a 10% não é tão bem tolerada) <sup>(6)</sup>. Deve ser usado durante curtos períodos e evitada em latentes.

A nistatina é utilizada na forma de solução oral com concentração de 100.000 unidades/ml. A dose, nos RN e lactentes, é de 1 a 2 ml a cada 6 horas (após a refeição), a aplicar até 48 horas após resolução das lesões, o que acontece normalmente no espaço de 7 a 14 dias <sup>(1-4,6)</sup>. Nas crianças mais velhas a dose é de 2,5 a 5 ml por dose (3-4 vezes por dia) <sup>(2,3)</sup>.

O miconazol, aplicado sobre a forma de gel a 2%, apresenta uma boa aderência à mucosa, o que o torna bastante eficaz no tratamento da candidíase oral <sup>(6)</sup>. A dose indicada para RN e latentes é de 25 mg 4x/dia, até resolução clínica, que em regra ocorre entre o 5º e o 7º dia de aplicação <sup>(6)</sup>.

Embora a anfotericina B, o clotrimazol e o cetoconazol sejam opções terapêuticas, o que é facto é que não se encontram comercializados em formulações de aplicação oral, em Portugal.

### O tratamento da candidíase oral é eficaz?

Nos RN imunocompetentes, o tratamento com nistatina permite cura das lesões durante a primeira semana de tratamento em 53% dos casos, percentagem esta que aumenta para 80% após 2 semanas de tratamento <sup>(6)</sup>. Já o miconazol tem uma eficácia terapêutica superior a 95% ao 8º dia de tratamento e de 99% ao 12º dia <sup>(6)</sup>.

### Quais são os efeitos secundários dos diferentes fármacos de aplicação tópica?

A violeta de genciana tem ação corrosiva provocando frequentemente a irritação, inflamação e ulceração das mucosas, quando usado de forma prolongada (mucosite química) <sup>(1,6,14)</sup>. Outro possível efeito secundário é o edema das vias aéreas, com eventual risco de obstrução respiratória alta <sup>(6,15)</sup>. O contato ocular acidental pode cursar com conjuntivite, queratite ou abrasão da córnea <sup>(6,14)</sup>. Outro inconveniente do seu uso resulta da cor violeta adquirida das mucosas, que impede uma adequada avaliação quer dos resultados terapêuticos, quer do possível desenvolvimento de mucosite iatrogénica <sup>(1,6,14)</sup>.

A disponibilidade atual de fármacos eficazes e seguros no tratamento da candidíase oral, tornaram obsoleta a recomendação da violeta de genciana. Esta, sendo corrosiva das mucosas, não deve ser usada em latentes.

Os efeitos secundários da nistatina surgem em apenas cerca de 5% dos casos, taxa diretamente proporcional quer à duração da terapêutica, quer à dose utilizada <sup>(6)</sup>. Nas doses e duração da terapêutica aconselhadas anteriormente o aparecimento destes efeitos é raramente observada <sup>(6)</sup>. Contudo, doses superiores a 5.000.000 unidades/dia, cursam frequentemente com náuseas, vômitos ou diarreia <sup>(4,6,12)</sup>.

A aplicação de miconazol pode cursar com quadro ligeiro de náuseas, vômitos ou diarreia, que surge em cerca de 6% dos casos <sup>(4,6)</sup>, podendo também ter efeitos locais como irritação local *versus* queimadura <sup>(16)</sup>.

### Como evolui a candidíase oral? Precisa sempre de tratamento?

A candidíase oral pode apresentar resolução espontânea; contudo, sem terapêutica a infeção pode tornar-se persistente <sup>(6)</sup>. Sob terapêutica, normalmente tem evolução favorável, com resolução em menos de 7 dias <sup>(6)</sup>.

### As recidivas da candidíase oral são frequentes? Porque é que acontecem?

A taxa de recidiva depende do fármaco utilizado. Recorrendo à nistatina, a recidiva ocorre em cerca de 22% dos casos, não ultrapassando os 4% se for usado o miconazol <sup>(6)</sup>.

A maior taxa de recidiva com a nistatina poderá dever-se ao facto deste fármaco não aderir à mucosa, sendo rapidamente deglutido, o que reduz o tempo de contato com a mucosa <sup>(5,6,12)</sup>. Para além disso, a própria diluição pela saliva, pode reduzir a sua eficácia <sup>(6,12)</sup>. A forma galénica do miconazol, em gel oral, ao proporcionar uma melhor aderência à mucosa justificará uma menor percentagem de recidivas <sup>(6)</sup>.

### Como se tratam as recidivas de candidíase oral?

Perante uma recidiva de candidíase oral deverá ter-se em consideração quer o anti-fúngico inicialmente usado para o seu tratamento, quer a presença de uma fonte de infeção não eliminada (por exemplo o seio materno, no latente amamentado). Se a candidíase foi inicialmente tratada com solução oral de nistatina, fará todo o sentido fazer novo curso terapêutico desta vez com miconazol em gel, que como já referido é dotado de maior eficácia <sup>(6)</sup>. Nos latentes amamentados, não esquecer o tratamento simultâneo materno, com aplicação de anti-fúngico tópico no mamilo e auréola mamária, cuja colonização/infeção pode estar na origem das recidivas <sup>(1,13)</sup>. Em casos mais raros, podemos estar perante uma espécie de *Candida* resistente aos anti-fúngicos usados empiricamente, tornando-se útil a sua identificação por cultura de forma a adequar o tratamento <sup>(4)</sup>. Perante uma espécie resistente ao tratamento tópico, poderá estar indicado recorrer ao tratamento anti-fúngico sistémico (fluconazol ou itraconazol) <sup>(3)</sup>.

### c) Dermatite das fraldas com sobreinfeção por *Candida albicans*

#### Porque é que a *Candida albicans* sobreinfeta frequentemente a área das fraldas?

A dermatite das fraldas é a designação genérica que abrange o conjunto de dermatoses inflamatórias que atingem a área coberta pela fralda, incluindo não só a dermatite irritativa primária, como as diferentes

dermatoses desta área, que naturalmente se exarcebam pelo uso da fralda <sup>(9)</sup>. É nesta última categoria que se insere a candidíase cutânea que frequentemente acompanha a dermatite irritativa das fraldas <sup>(9)</sup>.

A dermatite irritativa primária é extremamente frequente, estimando-se que afete mais de 50% dos RN e latentes, sendo provavelmente a lesão cutânea mais frequente neste grupo etário <sup>(9)</sup>. O uso da fralda condiciona um aumento da temperatura e humidade locais, com consequente maceração da pele, tornando-a mais suscetível à lesão provocada por diversos mecanismos físicos, químicos e enzimáticos <sup>(9)</sup>. A amónia libertada pela degradação bacteriana da ureia urinária, embora não constitua causa primária da dermatite, pode funcionar como um fator agravante numa pele previamente lesionada <sup>(9)</sup>. Estudos recentes também mostram que a elevação do pH local provocada pela produção de amónia, aumenta a atividade de proteases e lipases fecais, que são fundamentais na etiopatogenese da dermatite, uma vez que exercem as suas atividades proteolíticas e lipolíticas sobre a barreira epidérmica, quando em contato prolongado com a superfície cutânea <sup>(9,17)</sup>. Os ácidos biliares podem ainda contribuir para a agressão química da pele <sup>(9)</sup>. A fricção entre duas áreas de pele ou entre a pele e a fralda, embora não seja um fator determinante, é pelo menos predisponente de lesão <sup>(9,17)</sup>.

A maceração cutânea, com posterior alteração da função de barreira da epiderme, cria o ambiente ideal para a proliferação de gérmens <sup>(9,17)</sup>. A alcalinização da superfície cutânea é também um fator favorecedor do desenvolvimento de infeções oportunistas <sup>(8)</sup>. A *Candida albicans*, ao ser um colonizante frequente do intestino, é um dos agentes mais frequentemente envolvidos na infeção secundária <sup>(9)</sup>. De facto, pode ser isolada *Candida albicans* em até 77% das crianças com dermatite das fraldas <sup>(6,9)</sup>. Em regra a infeção por *Candida* desenvolve-se cerca de 48 a 72 horas após início da erupção e consequente perda da integridade da pele <sup>(9)</sup>. O ambiente quente e húmido já referido favorece a proliferação da *Candida*, que ao penetrar no estrato córneo, ativa o complemento, induzindo um processo inflamatório <sup>(8)</sup>.

Em toda a dermatite das fraldas com duração superior a 72 horas, a sobreinfeção por *Candida albicans* é quase universal.

Parece ser fator de risco para a dermatite das fraldas, a história prévia de eczema atópico, gastroenterite e o uso de produtos de limpeza do períneo irritantes <sup>(6,9,17)</sup>. Por outro lado, são fatores de risco para a sobreão por *Candida*, a presença de colonização intestinal por este gérmem, bem como a presença de pele húmida e macerada, que é particularmente sensível à infeção por este agente <sup>(6)</sup>.

### Como se manifesta a dermatite das fraldas sobreinfectada por *Candida*?

A dermatite irritativa das fraldas é caracterizada por eritema da pele que normalmente se inicia nas pregas inguinais ou na região perianal, mas que rapidamente se estende e se torna confluyente, com aspeto brilhante <sup>(2,8,17)</sup>.

Associado ao eritema surgem máculas, placas esbranquiçadas, por vezes com aspeto descamativo <sup>(2,8)</sup>. A dermatite irritativa, geralmente apresenta distribuição em forma de W que desenha o contato da pele com a fralda (Figura 2) <sup>(8)</sup>. Contudo, quando estas lesões não são tratadas ou surge infeção cutânea, a pele adquire um aspecto macerado e exsudativo, com formação de pápulas, vesículas ou bolhas, podendo evoluir para erosão ou ulceração da pele e formação de fissuras <sup>(2,8,17)</sup>. São muito características da infeção por *Candida* a presença de lesões vesico-pustulares satélites à área de eritema, que representam focos primários de *Candida* <sup>(5,6,8,17)</sup>. Por vezes pode estender-se para além da zona da fralda atingindo os quadrantes inferiores do abdómen (geralmente abaixo do umbigo), face interna das coxas e região glútea. A forma típica da ão primária do períneo por *Candida* assemelha-se a V ou Y (Figura 3). Raramente a candidíase das fraldas se associa a doença sistémica <sup>(2)</sup>.



Figura 2 • Dermatite irritativa (em W), com lesões satélites sugestivas de sobreinfeção por *Candida*



Figura 3 • Candidíase das fraldas (em V ou Y)



## Em que idade é mais comum a sobreinfecção da pele do períneo por *Candida*?

Embora possa ocorrer em qualquer idade, é mais frequente durante os dois primeiros anos de vida, tendo um pico de incidência entre os 7 e os 12 meses de idade <sup>(2,5,9,17)</sup>. Por outro lado, é rara no RN, em especial nas três primeiras semanas de vida devido à ainda incompleta colonização do tubo digestivo nesta idade <sup>(2,6)</sup>.

## Como se diagnostica a dermatite das fraldas?

O aspeto das lesões permite em regra fazer o diagnóstico, sendo a favor de ão por *Candida*, a presença de placas eritematosas, associadas a descamação periférica e pústulas satélites à dermatite irritativa <sup>(8)</sup>. O diagnóstico de candidíase da fralda poderá ser confirmado perante a identificação de pseudohifas no exame microbiológico de material colhido na região das máculas ou pústulas <sup>(8)</sup>; contudo, raramente será necessário.

## Como se trata a dermatite das fraldas sobreinfectada com *Candida albicans*?

Os principais objetivos do tratamento da dermatite irritativa incluem: favorecer um ambiente seco da zona da fralda, reduzir o contato de fezes e urina com a pele, evitar irritação e maceração da pele, preservar a função de barreira cutânea e manter, sempre que possível, um pH ácido <sup>(6,9)</sup>. Visando estes objetivos aconselha-se a muda frequente de fraldas, a limpeza com água morna e a aplicação de cremes barreira (geralmente pasta de Lassar, com óxido de zinco e vitamina A) <sup>(6,8)</sup>. Os cremes barreira devido à capacidade que apresentam de adesão à epiderme, impedem o contato das fezes e urina com a superfície cutânea lesada <sup>(8,17)</sup>. O óxido de zinco ajuda a reconstituir a barreira cutânea, pelas suas propriedades anti-sépticas e significativo papel na cicatrização.

Quando se suspeita de infeção por *Candida* deve associar-se um anti-fúngico de aplicação tópica (creme), 3 a 4 vezes por dia, durante 7 a 10 dias <sup>(8,17)</sup>. Os anti-fúngicos mais usados são: clotrimazol a 1%, miconazol a 2%, cetoconazol a 2%, econazol a 1% e ciclopirox a 1% <sup>(3,6,8)</sup>. O anti-fúngico deve ser sempre aplicado antes do creme barreira <sup>(8)</sup>.

Na candidíase das fraldas, a aplicação do anti-fúngico tópico deve ser sempre precedida de completa remoção do creme barreira aplicado na mudança da fralda anterior. Este último deve ser sempre reaplicado depois do anti-fúngico, com o cuidado de não o remover.

Há algumas dúvidas se a terapêutica com anti-fúngicos orais terá efeito no tratamento da dermatite das fraldas ao descontaminar o intestino <sup>(5,6)</sup>. Neste caso, faz mais sentido utilizar a nistatina oral, pela menor aderência à mucosa oral e portanto maior eficácia intestinal <sup>(6)</sup>.

## Qual a relação entre candidíase oral e candidíase das fraldas?

As duas situações clínicas podem surgir em simultâneo ou de forma sequencial <sup>(6)</sup>. Esta situação deve-se ao facto de mais de 85% dos lactentes com candidíase oral apresentarem colonização intestinal por *Candida* <sup>(5,6)</sup>. Contudo, a infeção da região perineal pode cursar sem candidíase oral ou esta pode ter ocorrido algumas semanas ou meses antes <sup>(6)</sup>.

## d) Candidíase das pregas cutâneas (intertrigo) e das unhas

### O que são as lesões intertriginosas / intertrigo?

O intertrigo ou lesões intertriginosas é a designação que se dá à inflamação das pregas cutâneas, causada pela fricção pele a pele <sup>(10)</sup>. A maceração da pele provocada pela fricção, associada ao calor e humidade locais, favorecem a ão secundária por bactérias ou fungos <sup>(10)</sup>. Esta condição pode ocorrer em qualquer idade, sendo as localizações preferenciais a região inguinal, pregas glúteas, fossa antecubital, pescoço, prega submamária, região axilar e áreas interdigitais <sup>(3,10)</sup>. Manifesta-se inicialmente por eritema ligeiro, que pode evoluir para um processo inflamatório mais intenso, caracterizado por maceração, exsudação, fissuras, erosões e crostas <sup>(10)</sup>. Surge frequentemente associado à hiperhidrose (sudação excessiva) e à obesidade, sendo fatores de risco a *diabetes mellitus* e a má higiene cutânea <sup>(10)</sup>. A *Candida albicans* é o fungo mais frequentemente implicado na ão destas zonas maceradas de pele, ao fazer parte da normal flora cutânea <sup>(10)</sup>. No caso da infeção por *Candida* podem surgir as características lesões pustulares satélites, já descritas relativamente à dermatite das fraldas sobreinfectada por *Candida* <sup>(10)</sup>. O tratamento passa pela aplicação de anti-fúngicos tópicos, da mesma forma como já descrito para a candidíase das fraldas <sup>(10)</sup>.

Toda as lesões exsudativas crónicas da pele, principalmente as localizadas às pregas – inguinais, glúteas, axilares, pescoço, submamárias, interdigitais – sobreinfectam facilmente com *Candida albicans*.

## Como se manifesta a candidíase das unhas? É comum na criança?

Denomina-se por paroníquia toda a ão da pele peri-ungueal. A *Candida albicans* é responsável por 70% de todos os casos de paroníquia <sup>(11)</sup>. É típico o atingimento da prega cuticular, causando edema, rubor e dor locais, podendo ser visualizado pús <sup>(1,11)</sup>.

A onicomicose por *Candida albicans* corresponde à infeção da própria unha, que normalmente surge no decurso de uma paroníquia de longa duração <sup>(11)</sup>. Manifesta-se por espessamento, distorção e fragmentação da unha, que pode adquirir coloração amarelada e por vezes associar-



-se a descolamento da unha do leito ungueal <sup>(11,18)</sup>. Pode conduzir a total displasia ungueal em contexto de candidíase mucocutânea crônica <sup>(2)</sup>. (Figura 4)



Figura 4 • Paroníquia e Onicomicose por *Candida*

A infecção das unhas e tecido peri-ungueal por *Candida* é mais frequente nos dedos das mãos, em comparação com os dedos dos pés <sup>(11)</sup>.

Os principais fatores favorecedores desta infecção são a humidade local, o traumatismo repetido das unhas e a presença de algumas doenças como a *diabetes mellitus*, alterações da circulação periférica e as situações de imunodepressão, incluindo a *VIH* <sup>(18)</sup>.

Ao contrário de algumas profissões, em que as unhas se encontram permanentemente húmidas, com consequente maceração da pele regional peri-ungueal, favorecendo a paroníquia por *Candida albicans* – exemplo das cozinheiras – na criança estas condições favorecedoras raramente se encontram, tornando esta patologia mais rara neste grupo etário <sup>(18)</sup>. Contudo, tal como é testemunhado pelo caso da figura 4, por vezes poderá encontrar-se esta infecção na prática diária, em especial nas crianças que «chupam no dedo» ou «roem as unhas» <sup>(1)</sup>. Foram também publicados, recentemente, casos de paroníquia congénita por *Candida albicans* <sup>(19)</sup>.

#### Como se trata a candidíase das unhas?

A infecção das unhas é a forma de candidíase mucocutânea mais difícil de tratar, devido à sua natureza crónica e taxa de recidiva elevada <sup>(11)</sup>. Os fatores que dificultam o tratamento relacionam-se com a baixa taxa de crescimento da unha, a espessura do prato ungueal e a localização da ão ao espaço entre a unha e o leito ungueal <sup>(11)</sup>. Mais uma vez o tratamento baseia-se na aplicação de anti-fúngicos tópicos, sob a forma de verniz, *spray* de pulverização ou solução cutânea, que devem ser aplicados diariamente sobre as unhas, durante longos períodos de tempo <sup>(3)</sup>. Alguns dos agentes tópicos que podem ser utilizados incluem: ciclopirox a 8%, amorolfina a 5%, bifonazol a 1%, clotrimazol a 1% e econazol a 1% <sup>(3)</sup>.

Frequentemente, pelos motivos atrás enumerados, o tratamento com anti-fúngicos tópicos não é eficaz, havendo necessidade de recorrer ao tratamento com anti-fúngicos sistémicos <sup>(11)</sup>. Destes, os mais utilizados são o fluconazol e o itraconazol <sup>(11)</sup>. A remoção cirúrgica das unhas gravemente afetadas, pode ser necessária, de forma a permitir o re-crescimento de uma unha perfeitamente normal; contudo esta forma de tratamento deve ficar reservada para os casos que não respondem à terapêutica médica <sup>(11)</sup>.

#### d) Outras candidíases

##### Que outras localizações mucocutâneas podem ser infectadas por *Candida albicans*?

Toda a pele e mucosas podem ser colonizadas por *Candida albicans*. Se forem criadas condições favorecedoras à replicação deste agente, poderá ocorrer manifestações de infecção. São exemplos o canal auditivo externo com otite externa, a faringite, a esofagite e a vulvo-vaginite <sup>(2,3)</sup>.

##### Como se manifesta a esofagite por *Candida*?

As queixas habituais são de odinofagia e/ou disfagia, podendo ou não associar-se a lesões da orofaringe <sup>(1,2)</sup>. Esta forma de infecção por *Candida* é indicativa de imunodeficiência, sendo muito frequente nos indivíduos infetados com o HIV (sendo a sua presença critério de SIDA), bem como em doentes com neoplasias hematológicas <sup>(2,3)</sup>.

##### Como se diagnostica a esofagite por *Candida*?

O diagnóstico definitivo apenas é possível com a realização de endoscopia digestiva alta, associada a biópsias da mucosa <sup>(2,3)</sup>. Contudo, a associação de clínica sugestiva e trânsito baritado mostrando irregularidades da mucosa, podem fazer o diagnóstico <sup>(1,2)</sup>.

##### Como se trata a esofagite por *Candida*?

A esofagite por *Candida* é tratada com anti-fúngicos sistémicos <sup>(1)</sup>. Os fármacos de escolha são o fluconazol e o itraconazol, durante um período de 14 a 21 dias <sup>(1,3)</sup>. Nos casos refratários, recorre-se à administração endovenosa de anfotericina B e caspofungina <sup>(3)</sup>.

##### Quando é que pode surgir e como se manifesta a vulvo-vaginite por *Candida*?

A *Candida* coloniza o trato genitourinário das meninas, principalmente durante a adolescência, em que são referidas taxas de colonização de 22% <sup>(20)</sup>. Em geral esta colonização é assintomática mas, perante determinadas condições, podem surgir os sinais e sintomas ão da região vulvovaginal <sup>(20)</sup>.

Favorecem a ocorrência de vulvovaginite por *Candida* o aumento dos níveis de estrogénios, nomeadamente com o uso de contraceptivos orais, durante a gravidez e com a administração de terapêutica estrogénica <sup>(7,20)</sup>. Outros fatores de risco para o seu desenvolvimento são o

uso de fraldas, a *diabetes mellitus*, a terapêutica com antibióticos de amplo espectro e/ou corticosteróides, a infecção VIH e outras situações com compromisso da imunidade celular <sup>(7,20,21)</sup>.

Em idade pediátrica, embora a vulvovaginite por *Candida* seja mais frequente nas adolescentes, pode também afetar meninas pré-pubescentes, em especial as meninas obesas. Nestes casos, a infecção por *Candida* geralmente inicia-se nas pregas cutâneas (lesões intertriginosas), nomeadamente a nível das pregas inguinais ou glúteas, surgindo a vulvovaginite por continuidade da infecção <sup>(3,10)</sup>.

As principais manifestações da vulvovaginite por *Candida* são o prurido e o corrimento vaginal <sup>(1,21,22)</sup>. Pode também cursar com disúria, sensação de ardor vaginal e dispareunia (nas adolescentes sexualmente ativas) <sup>(21)</sup>. Ao exame objetivo é visível o eritema vulvovaginal, com corrimento que pode ser classicamente com aspeto leitoso/cremoso, mas que pode ser simplesmente aquoso <sup>(21,22)</sup>. Podem ser também visíveis placas esbranquiçadas sobre áreas eritematosas da mucosa vaginal ou pele vulvar <sup>(1)</sup>.

### Como se diagnostica a vulvovaginite por *Candida*?

O diagnóstico é essencialmente clínico, mas pode ser confirmado pela identificação de leveduras e/ou pseudohifas em secreções vaginais com preparado de hidróxido de potássio a 10 ou 20% ou coloração Gram <sup>(7,21)</sup>. Embora a cultura não seja rotineiramente usada, fica reservada para os casos de sintomas sugestivos recorrentes, com técnicas de diagnóstico anteriores negativas <sup>(21)</sup>.

### Como se trata a vulvovaginite por *Candida*?

A vulvovaginite por *Candida* é eficazmente tratada com vários anti-fúngicos tópicos, incluindo clotrimazol a 1%, econazol a 1%, miconazole a 2%, durante um período de 10 a 14 dias <sup>(1,3,21)</sup>. Nos casos refratários pode haver necessidade de terapêutica sistémica com fluconazol, itraconazol ou cetoconazol <sup>(1,3)</sup>.

### O que é a Candidíase mucocutânea crónica?

A infecção persistente ou recorrente das unhas, pele ou mucosas por espécies de *Candida*, mais frequentemente *Candida albicans*, é designada de candidíase mucocutânea crónica <sup>(2)</sup>. Esta situação ocorre em indivíduos com defeitos da imunidade celular, que os torna mais susceptíveis a esta infecção e com incapacidade de a erradicar <sup>(2,3)</sup>. Raramente se associa a uma sistémica de órgãos parenquimatosos <sup>(2,3)</sup>. A candidíase mucocutânea crónica pode fazer parte do síndrome poliglandular auto-imune tipo 1, que é uma doença autossómica recessiva que se caracteriza pela associação de hipotireoidismo, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal.

### Como se trata a Candidíase mucocutânea crónica?

É necessária terapêutica com anti-fúngicos sistémicos, como o fluconazol e o itraconazol <sup>(3)</sup>. A recidiva, após término da terapêutica, é frequente, sendo muitas vezes necessário recorrer a pulsos de anti-fúngicos intermitentes <sup>(3,18)</sup>.

### e) Creches, jardins-de-infância e candidíase

#### As infeções por *Candida* são contagiosas?

No sentido estrito da palavra não são contagiosas, pois a transmissão em regra não é horizontal mas sim vertical (da mãe para o filho). Isto é, qualquer criança quando vai para um destes estabelecimentos de educação, em regra, já se encontra colonizado por este agente.

Não há qualquer motivo para uma criança com infecção por *Candida* ser obrigada à evicção temporária. Tal como já referido, a *Candida* é um gérmem comensal da pele e mucosas de um elevado número de crianças, sendo que a doença surge quando há uma diminuição da imunidade. Ora, para as crianças saudáveis, não há qualquer risco de contatarmos com um indivíduo doente. Estas considerações aplicam-se tanto nas crianças com candidíase oral como com dermatite das fraldas.

## Bibliografia

1. Knapp KM, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009;2741-51.
2. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. Churchill Livingstone; 2008.
3. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village; 2006.
4. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. Postgrad Med J 2002;78:455-9.
5. Rowen J. Mucocutaneous candidiasis. Seminars in Perinatology 2003;27(5):406-13.
6. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. Pediatr Infect Dis J 1997;16:885-94.
7. Xu J, Schwartz K, Bartoces M, Monsur J, Severson RK, Sobel JD. Effect of antibiotic on vulvovaginal candidiasis: a metronet study. J Am Board Fam Med 2008;21(4):261-8.
8. Fernandes JD, Machado MCR, Oliveira ZNP. Quadro clínico e tratamento da dermatite da área das fraldas – Parte II. An Bras Dermatol 2009;84(1):47-54.
9. Fernandes JD, Machado MCR, Oliveira ZNP. Fisiopatologia da dermatite da área das fraldas – Parte I. An Bras Dermatol 2008;83(6):567-71.
10. Janniger CK, Schwartz RA, Szepietowski J, Reich A. Intertrigo and common secondary skin infections. Am Fam Physician 2005;72:833-8.
11. Jayatilake JAMS, Tilakaratne WM, Panagoda GJ. Candidal onychomycosis: a mini-review. Mycopathologia 2009;168:165-73.
12. Ellepola ANB, Samaranyake LP. Oral candidal infections and antimycotics. Crit Rev Oral Biol Med 2000;11(2):172-98.
13. Brent NB. Thrush in the breastfeeding dyad: results of a survey on diagnosis and treatment. Clin Pediatr (Phila) 2001;40(9):503-6.
14. Piatt J P, Bergeson PS. Gentian violet toxicity. Clin Pediatr (Phila) 1992;31:756-7.
15. Baca D, Drexler C, Cullen E. Obstructive laryngotracheitis secondary to gentian violet exposure. Clin Pediatr (Phila) 2001;40:233-5.
16. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook, 2008-2009. 15<sup>th</sup> ed. American Pharmacists Association (APhA). Hudson. Lexi-Comp; 2008;1175-7.
17. Humphrey S, Bergman JN, Au S. Practical management strategies for diaper dermatitis. Skin Therapy Letter 2006;11(7).
18. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh Esperanza. Onychomycosis. Clinics in Dermatology 2010;28:151-9.
19. Sánchez-Schmidt JM, Vicente-Villa MA, Viñas-Arenas M, Gene-Giralt A, González-Enseñat MA. Isolated congenital nail candidiasis: report of 6 cases. Pediatr Infect Dis J 2010; 29(10):974-6.
20. Barousse MM, Van der Pol BJ, Fortenberry D, Orr D, Fidel PL. Vaginal yeast colonization, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents. Sex Transm Infect 2004;80:48-53.
21. Owen MK, Clenney TL. Management of vaginitis. Am Fam Physician 2004;70(11):2125-32.
22. Marrazzo J. Vulvovaginal candidiasis. BMJ 2002;325:586-7.

## Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos – a experiência de um hospital distrital

### *Pediatric Special Care Unit-the experience of a district hospital*

Catarina Timóteo<sup>1</sup>, Ana Zagalo<sup>1</sup>, Sílvia Bacalhau<sup>1</sup>,  
Carolina Viveiro<sup>1</sup>, Rita Coutinho<sup>1</sup>, Lina Winckler<sup>2</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos (UCEP) do Hospital de Santo André (HSA) destina-se ao internamento de Recém-Nascidos (RN) de termo até aos 28 dias de vida ou prematuros até 44 semanas de idade corrigida (UCEP-Neonatologia), e crianças até 17 anos e 364 dias com necessidade de cuidados especiais (UCEP-Pediatria). Desde 2005 que tem sido feita a caracterização anual da atividade realizada neste sector, utilizando, ano após ano, os mesmos parâmetros de avaliação.

**Objetivos:** Caracterização das crianças internadas na UCEP durante o ano de 2009. Comparação com os quatro anos anteriores.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo descritivo com colheita de informação da base de dados da UCEP e processos clínicos referentes aos internamentos entre 1 de Janeiro e 31 de Dezembro 2009. Análise de variáveis relacionadas com a patologia, proveniência e orientação, procedimentos de rastreio e outros aspetos do funcionamento geral. Comparação com dados de 2005, 2006, 2007 e 2008.

**Resultados:** Registaram-se 270 internamentos, 95% da UCEP-Neonatologia. Destes, os diagnósticos principais foram prematuridade, hiperbilirrubinemia e patologia respiratória. A maioria das crianças foi internada a partir da maternidade (33%); 7% dos casos resultaram em transferências para outros hospitais. Utilizaram-se antibióticos em 24%, (ampicilina+gentamicina em 61%). Todas as crianças com critérios inequívocos para *Palivizumab* entraram nesse programa. Todos os RN com critérios para despiste de retinopatia da prematuridade (ROP) ou surdez infantil foram sujeitos aos referidos rastreios. Dos RN com indicação para ecografia transfontanelar, um não realizou o exame. Do total de internamentos, foi necessária ventilação em 26 casos. Em nove casos houve necessidade de transferência para hospitais centrais, todos em ventilação invasiva.

**Discussão:** A comparação dos resultados obtidos com dados de anos anteriores permite verificar que se tem vindo a melhorar continuamente a assistência a recém-nascidos e crianças neste setor do Serviço de Pediatria do HSA.

**Palavras-chave:** casuística, unidade de cuidados especiais pediátricos, hospital distrital.

#### Abstract

**Background:** Pediatric Special Care Unit (PSCU) of HSA is intended for children until 28 days of life or premature until 44 weeks corrected age (PSCU-Neonatology), and children up to 17 years and 364 days in need of special care (PSCU-Pediatrics). Since 2005, it is made a characterization of the annual activity in this sector, using, year after year, the same evaluation parameters.

**Aims:** the purpose of this study was to characterize all children hospitalized in PSCU in the year 2009 and make a comparison with the previous four years.

**Methods:** Retrospective descriptive study using information from the database of PSCU and clinical processes related to admissions between January and December 2009. Analysis of variables related to the pathology, origin and orientation, screening procedures and other aspects of general functioning. Comparison with data of 2005, 2006, 2007 and 2008. **Results:** There were 270 admissions, 95% of PSCU-Neonatology. Of these, the main diagnoses were prematurity, hyperbilirubinemia and respiratory disease. Most children were admitted from the maternity (33%); 7% of the cases resulted in transfers to other hospitals. Antibiotics were used in 24% (ampicillin + gentamicin in 61%). All children with clear criteria for Palivizumab were included in this program. All infants with criteria for retinopathy of prematurity (ROP) or hearing loss screening have been subjected to such screenings. Of the infants with indications for cerebral ultrasound examination, only one did not perform that exam. Of the total admissions, ventilation was required in 26 cases. Nine cases were transferred to central hospitals, all in invasive ventilation.

**Discussion:** The comparison of results with data from previous years shows that the care of newborns and children in this sector has been continuously improving.

**Keywords:** case series, pediatric special care unit, district hospital

#### Introdução

O Serviço de Pediatria do HSA é composto por vários sectores funcionais distintos, sob uma coordenação e organização comuns. Cada um destes setores mantém a autonomia necessária adaptada às suas especificidades. A análise periódica do trabalho desenvolvido permite detetar erros ou problemas de funcionamento, com vista a serem en-

contradas soluções adequadas, melhorando continuamente os cuidados prestados.

A UCEP-HSA destina-se ao internamento de RN e crianças / adolescentes que necessitem de cuidados especiais. Dispõe de 15 incubadoras/berços distribuídos por duas salas e uma cama em quarto

**Correspondência:** Catarina Timóteo - catarinarct@gmail.com

<sup>1</sup> Interno do Internato Complementar de Pediatria <sup>2</sup> Assistente Graduado – Serviço de Pediatria do Hospital de Santo André (HSA) EPE, Leiria



individual, destinado a crianças mais velhas ou com patologias que obriguem a isolamento. Podem-se subdividir os internamentos neste sector em dois grupos: os relativos a RN de termo até aos 28 dias de vida ou prematuros (PT) até às 44 semanas de idade corrigida – UCEP-Neonatologia, e os internamentos referentes a crianças/adolescentes até aos 17 anos e 364 dias com necessidade de cuidados especiais – UCEP-Pediatria.

Desde 2005 que tem sido feita a caracterização anual exaustiva da atividade realizada neste setor, utilizando, ano após ano, os mesmos parâmetros de avaliação. É importante referir que tem havido uma alteração no que respeita à faixa etária abrangida, no sentido de alargamento progressivo da idade de atendimento: em 2005 a UCEP recebia doentes até aos 14 anos e 364 dias; durante o ano de 2009 foram internados neste sector crianças/adolescentes até aos 17 anos e 364 dias.

O objetivo deste trabalho foi caracterizar a população de crianças internadas na UCEP durante o ano de 2009, tentando perceber as suas características demográficas, clínicas, procedimentos efetuados e outros aspetos do funcionamento geral. Efetuou-se também uma comparação com dados de anos anteriores.

## Material e métodos

Estudo retrospectivo descritivo das crianças e jovens internados de um de Janeiro a 31 de Dezembro de 2009 na UCEP-Neonatologia e UCEP-Pediatria.

Através da colheita de informação da Base de Dados da UCEP e processos clínicos individuais analisaram-se os seguintes dados: sexo, local de nascimento, diagnósticos, proveniência, destino, duração do internamento, antibioterapia, inclusão em programa de Palivizumab, despiste de ROP e de surdez, realização de ecografia transfontanelar, administração de surfactante, malformações, ventilação assistida. Compararam-se os resultados obtidos com dados sobreponíveis de anos anteriores.

Na UCEP têm sido adoptados critérios para a realização de determinados rastreios, critérios esses que têm sido mais ou menos uniformes ao longo dos anos a que se refere este estudo. Assim, e em relação aos critérios para inclusão em programa de Palivizumab, têm sido considerados os que se incluem nas **Recomendações da Sociedade Portuguesa de Pediatria para a prevenção da gripe por Vírus Sincicial Respiratório (VSR)**, ou seja:

- Crianças com Displasia Broncopulmonar até aos 12 meses ou <24 meses se tratadas com oxigénio, broncodilatadores, diuréticos ou corticóides nos seis meses anteriores ao início da época de risco ou com alta durante a mesma.
- Ex-PT com Idade Gestacional (IG) ≤ 28 semanas com ≤ 12 meses no início da época de risco ou com alta durante a mesma
- Ex-PT com IG entre 29-32 semanas com ≤ seis meses no início da época de risco, ou com alta durante a mesma

Em relação ao despiste de Retinopatia da Prematuridade (ROP), o corpo clínico da UCEP considera como indicações as seguintes:

- RN ≤ 1500g
- PT ≤ 32 semanas

- RN entre 1500-2000g mas com necessidade de oxigenoterapia prolongada
- RN gravemente doentes e/ou submetidos a cirurgia

Para o despiste de doença otorrinolaringológica (nomeadamente de surdez infantil), através de observação por esta especialidade, são consideradas nesta Unidade as seguintes indicações:

- Infecções congénitas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus e sífilis)
- Hiperbilirrubinémia exigindo exsanguíneo transfusão
- Sépsis ou meningite bacteriana comprovada
- Asfixia neonatal
- Ventilação mecânica por um período superior a cinco dias
- História familiar de surdez

Finalmente, como indicações para efetuar ecografia transfontanelar:

- RN ≤ 1500g
- PT ≤ 32 semanas
- Encefalopatia hipóxico-isquémica
- Convulsões
- Infecção congénita
- Sépsis ou meningite
- Diagnóstico prénatal de malformação cerebral
- Malformações congénitas (mielomeningocelo, cromossomopatias, defeitos da linha média, macro ou microcrânia)
- Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU)
- Alterações neurológicas
- Coagulopatia

## Resultados

Durante o ano de 2009 registaram-se 270 internamentos (255 crianças), com ligeiro predomínio do sexo masculino (56%). A grande maioria correspondeu a internamentos na UCEP-Neonatologia (95%, ou 257 internamentos/ 242 crianças). Houve uma média de 23 internamentos/mês (mínimo em Abril – 15, e máximo em Março – 30). A duração média de internamento foi de 9,97 dias, com um mínimo inferior a 24 horas e máximo de 63 dias. A taxa de ocupação foi de 44,7%.

Em relação à UCEP-Neonatologia, os diagnósticos principais foram: prematuridade (em 38% dos internamentos, dos quais 55% entre as 33-36 semanas de idade gestacional); hiperbilirrubinémia (em 23% dos internamentos, tendo sido identificados dois casos de isoimunização ABO, sem necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos); patologia respiratória (em 20% dos internamentos, 65% destes tratando-se de Taquipneia Transitória do RN – TTRN). Destacam-se quatro casos de sépsis, com isolamento, em hemocultura, de *Streptococcus agalactiae* em um desses casos.

Cerca de 15% dos internamentos resultaram de transferências a partir de outros hospitais, a grande maioria de maternidades centrais (95%), nomeadamente Maternidade Bissaya Barreto e Maternidade Daniel de Matos; o Hospital Pediátrico em Coimbra (HP-CHUC) transferiu duas crianças. A grande maioria dos casos tratava-se de RN prematuros, com um mínimo de 24 semanas de IG e 30 semanas de Idade Corrigida.



da, que, após estabilização inicial num hospital central acabaram por ser transferidos para continuação de cuidados na UCEP-HSA.

Em relação ao destino após a alta, 61% dos casos mantiveram seguimento em consulta externa do HSA; 7% dos internamentos resultaram em transferências para outros hospitais. As transferências ocorreram maioritariamente para o HP-CHUC – 13 transferências (em nove casos sob ventilação invasiva). Em relação às crianças transferidas, os diagnósticos colocados foram: prematuridade, asfixia, patologia cardiovascular (hipoplasia do ventrículo esquerdo, persistência do canal arterial (PCA), estenose pulmonar), patologia respiratória (doença de membranas hialinas (DMH), pneumonia congénita e pneumotórax), malformações gastrointestinais (hérnia diafragmática, estenose hipertrófica do piloro), hiperplasia suprarrenal congénita, convulsões neonatais, hipoglicémia transitória, sépsis e complicações pós-cirúrgicas; 65% foram reenviadas para o HSA para continuação de cuidados. Especificamente em relação aos RN com idade gestacional (IG) inferior ou igual a 32 semanas (43 crianças), verificou-se que dez nasceram no HSA, e destes apenas três foram transferidos, todos por necessidade de ventilação assistida.

Em relação aos RN com peso de nascimento (PN) inferior ou igual a 1500g (26 crianças), seis nasceram no HSA; destes, três foram transferidos, dois por necessidade de ventilação assistida, e o terceiro por PCA e apneias.

Na UCEP-Neonatologia, 35% dos internamentos tiveram duração superior a dez dias (ou seja, 90 internamentos). O principal diagnóstico colocado nestes casos foi a prematuridade, em 72%. De salientar também os casos sociais/ síndrome de privação, que constituem no seu conjunto a 2ª causa de internamentos prolongados (nove casos).

Foram utilizados antibióticos em 24% dos internamentos, optando-se por ampicilina+gentamicina em 61%, ou seja, em 37 internamentos; esta combinação foi utilizada durante mais de cinco dias em seis casos. Quase todos (cinco) se trataram de internamentos partilhados (HSA/ outros hospitais); apenas a uma criança foram administrados ampicilina+gentamicina durante mais de cinco dias no HSA em exclusivo, parecendo haver justificação laboratorial para tal decisão. De facto, tratava-se de uma criança com risco infeccioso, que, embora clinicamente tenha estado sempre bem, analiticamente apresentava Proteína C Reactiva (PCR) elevada e neutrofilia; não foi isolado qualquer gérmem no sangue ou urina.

Durante o ano de 2009 foram internados 31 RN que preenchiam os critérios utilizados por esta unidade para inclusão em programa de Palivizumab; destas, apenas três não entraram efectivamente neste programa – tratavam-se de PT com IG entre 29-32 semanas, que tiveram alta no final da época de risco, e por isso optou-se por não iniciar o Palivizumab. Portanto, considera-se uma adequação de 100%, no que respeita a este procedimento.

Das 42 crianças que preenchiam os critérios para despiste de ROP, 100% realizaram este despiste; uma criança sem critérios foi também observada neste sentido, não tendo sido encontrada a *posteriori* justificação clínica para tal.

Quarenta e um casos preenchiam critérios para despiste de surdez infantil; 100% foram encaminhados para consulta de Otorrinolaringologia (ORL). Nenhuma criança que não apresentasse os critérios referidos foi submetida a este rastreio, pelo que também neste caso se considera uma adequação de 100%.

Em relação à ecografia transfontanelar, das 61 crianças com indicação para efetuarem este procedimento, uma não realizou o referido

exame: tratava-se de um caso de RCIU, clinicamente sem qualquer intercorrência.

Houve necessidade de ventilação em 26 internamentos, completa em 17 casos (65%). Nos nove casos restantes houve necessidade de transferência para hospitais centrais, todos eles em ventilação invasiva. Dos internamentos em que foi utilizada ventilação por *Continuous Positive Airway Pressure* isolado (15, ou 58% dos ventilados), todos completaram este procedimento no HSA.

Verificou-se utilização de surfatante em cinco RN, todos eles submetidos a ventilação invasiva posterior. Os diagnósticos em causa foram: DMH, prematuridade (IG 28, 29 e 33 semanas), pneumonia congénita e sépsis. Estiveram internadas neste setor da UCEP 27 crianças com malformações: as cardíacas representam a grande maioria, principalmente as comunicações interauriculares e interventriculares e a persistência de canal arterial. Outras malformações de destaque foram ventrículo esquerdo hipoplásico, tetralogia de Fallot, *gastrosquisis*, entre outras.

Em relação à UCEP-Pediatria registaram-se 13 internamentos/ 13 crianças, dos 42 dias de vida aos 11 anos de idade. A duração média dos internamentos foi de 3,5 dias, com um mínimo inferior a 24 horas e máximo de oito dias. Os diagnósticos foram: quatro casos de bronquiólite aguda (isolamento de Vírus Sincicial Respiratório – VSR, em três), dois casos de *Apparent Life-Threatening Events* (ALTE), traumatismo crânio-encefálico (TCE), espasmo do choro, refluxo gastroesofágico, febre sem foco, pielonefrite aguda, pós-operatório de rotura gástrica e suspeita clínica de sépsis (não confirmada).

Quase metade destas crianças foram submetidas a antibióterapia – seis; em um caso manteve-se essa terapêutica durante cinco ou mais dias (pielonefrite aguda). Aos restantes cinco doentes foi interrompida a antibióterapia assim que a evolução clínica e/ou laboratorial excluiu a bacteriana. Todos os esquemas terapêuticos incluíram ceftriaxone, isoladamente ou em associação a outros antibióticos.

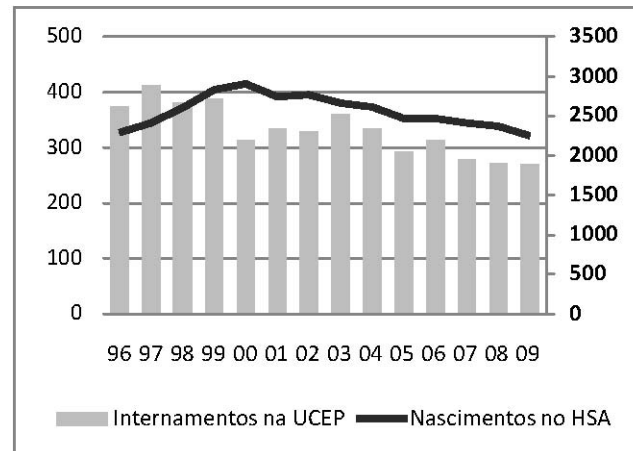
Não houve necessidade de ventilação assistida em nenhum destes doentes.

Foram transferidas duas crianças: um doente de 11 anos em pós-operatório de rotura gástrica, que foi enviado para continuação de cuidados no hospital da área de residência e um com 15 meses de idade vítima de TCE por acidente de viação, com contusão cerebral e hemorragia subaracnóideia que apresentava alteração do estado de consciência, tendo sido transferida para o HP-CHUC.

## Comparação com anos anteriores

Proporcionalmente ao número de nascimentos no HSA são internadas na UCEP menos crianças que à data de abertura da unidade, verificando-se que em 1996 existiram 2288 nascimentos/373 internamentos na UCEP e em 2009 existiram 2240 nascimentos/270 internamentos (figura 1). Além disso, comparativamente com os quatro anos anteriores, parece haver tendência para uma diminuição progressiva no número de internamentos (quadro I). Os internamentos por transferência a partir de outros locais, tanto no que diz respeito a crianças nascidas em outros hospitais, como reenviados, parecem ter estabilizado. Embora no ano de 2008 se tenha registado uma diminuição no número

Figura 1 • Evolução do número de internamentos na UCEP e nascimentos no HSA, desde 1996



de reenvios, no ano de 2009 mais de metade das crianças transferidas foram reenviadas para continuação de cuidados após avaliação e orientação de patologias complexas em Hospitais Centrais. Por outro lado, houve uma ligeira descida no número de trans-

ferências para outros hospitais. A análise das patologias/ motivos de transferência parece inferir que foram transferidos adequadamente, em 65% dos casos com necessidade de ventilação invasiva.

Quadro I • Dados comparativos relativos a 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009 (dados referentes à UCEP – Neonatologia, excepto se indicado que se refere ao total de internamentos)

	2005	2006	2007	2008	2009
Nº de internamentos (total)	292	313	279	272	270
Duração média, em dias (total)	-	9,6	10,5	9,7	10,0
Provenientes outros hospitais	31	45	56	38	39
Transferências	12	11	22	21	19
Reenviados/ transferidos	9/12 (75%)	5/11 (45%)	12/22 (55%)	5/21 (24%)	11/19 (58%)
Ventilação assistida	19	20	28	32	26
- completa	47%	65%	68%	68%	65%
Surfactante/ RN ventilados	9/14 (64%)	3/17 (18%)	11/25 (44%)	4/22 (18%)	5/26 (19%)
Despiste de surdez	83%	92%	91%	100%	100%
ROP	84%	94%	92%	100%	100%
Ecografia transfontanelar	82%	93%	92%	96%	98%
Palivizumab	100%	92%	100%	100%	100%
Utilização de antibióticos / total de internamentos	67/292 (23%)	100/313 (32%)	75/279 (27%)	87/272 (32%)	67/270 (25%)
- a + g / total de antibióticos	39/67 (60%)	63/100 (63%)	57/75 (76%)	54/87 (62%)	37/67 (55%)
- a + g > 5 d / a + g	24/39 (61%)	24/63 (38%)	22/57 (39%)	22/54 (41%)	6/37 (16%)
- a + g > 5 dias inadequadamente	8 (33%)	3 (13%)	0	0	0

Abreviaturas: a + g: ampicilina + gentamicina; a + g > 5 d: utilização dos antibióticos referidos por um período superior a 5 dias. RN: recém-nascidos; ROP: retinopatia da prematuridade. - Sem informação disponível.

A duração média do internamento tem-se mantido em torno dos dez dias. Durante o ano de 2009 houve uma redução de 19% no número de crianças ventiladas, em relação ao ano anterior; nos últimos anos tem-se mantido estável a percentagem de procedimentos completos, à custa do predomínio dos métodos ventilatórios não invasivos. A utilização de surfatante manteve-se sobreponível ao ano de 2008, com

mais uma criança a beneficiar desta medicação (utilizado em cinco dos 26 RN ventilados).

Utilizaram-se antibióticos em menos internamentos do que em 2008, percentualmente equivalente ao ano de 2007; o grupo mais usado (ampicilina+gentamicina) diminuiu em proporção, 55%. A duração desta antibioterapia durante um período superior a cinco dias ocorreu em

seis dos 37 casos em que foi utilizada e aparentemente justificável em todos os casos.

Em relação aos procedimentos de rastreio, verificam-se taxas de cumprimento dos critérios adotados perto de 100%, sobreponíveis a anos anteriores.

## Discussão e conclusões

A tendência para a diminuição do número de internamentos na UCEP acompanha o decréscimo de nascimentos no HSA (menos 5% que no ano de 2008), não sendo também de menosprezar o progressivo nascimento de crianças mais saudáveis e com menor necessidade de cuidados neste período das suas vidas, em Portugal como no resto dos países desenvolvidos <sup>1</sup>. Por outro lado, o aumento da incidência de fatores de risco maternos (idade avançada ou tóxicos como o tabaco) concomitantemente com os avanços da medicina, permitem o aumento da incidência de recém-nascidos prematuros cada vez mais imaturos, justificando internamentos longos <sup>2</sup>. Dessa forma, está plenamente justificada a duração de internamento média da UCEP, em torno de 10 dias nos últimos anos.

É também de realçar uma ligeira descida no número de transferências para outros hospitais, o que pode refletir uma maior seletividade na indicação de transferência e uma cada vez maior autonomia da nossa unidade.

Salienta-se ainda a tendência para o menor uso de antibióticos, mantendo-se o grupo ampicilina+gentamicina o mais utilizado, de acordo com o recomendado como antibioterapia empírica para este grupo etário <sup>3</sup>. Assim, à introdução precoce, para evitar riscos, segue-se a suspensão em tempo adequado (mais ou menos em 5 dias, o que corresponde ao período máximo necessário para obter os resultados das culturas dos produtos biológicos). Em relação aos procedimentos de rastreio, verificam-se taxas de cumprimento dos critérios adoptados perto de 100%, sobreponíveis a anos anteriores o que comprova um elevado rigor e cuidado na aplicação dos critérios adotados pela Unidade.

Em relação à maioria dos parâmetros avaliados tem-se vindo a assistir a uma estabilização ou melhoria nos resultados. Os objetivos a que a equipa se tem vindo a propor ao longo dos últimos anos têm sido a diminuição da duração da terapêutica antibiótica quando não justificável, bem como a implementação da ventilação não invasiva de forma mais consistente, o que tem sido conseguido.

Mantém-se os critérios rigorosos na admissão de crianças com patologia infecciosa respiratória da comunidade, só se internando crianças com quadros clínicos graves com necessidade de maior vigilância ou em que se justifique ventilação.

A estabilidade do corpo clínico e a análise contínua/ anual dos resultados poderão ser fatores determinantes para os resultados conseguidos nesta unidade.

## Bibliografia

1. Direção Geral da Saúde. Plano Nacional da Saúde. 2004-2010.
2. Cloherty JP, Eichenwald EC and Stark AR. Manual of Neonatal Care. 6th edition Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincot, Williams and Wilkins, 2008.

3. TL, Gomella. Neonatology - management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. 5th edition. United States of America. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2004.

## Alergia Medicamentosa no Hospital de Dia de Alergologia Pediátrica – experiência de catorze meses

### *Drug Allergy in a Pediatric Allergy Clinic – fourteen months' experience*

Filipa Durão<sup>1</sup>, Rita Aguiar<sup>2</sup>, Catarina Gomes<sup>1</sup>, Cláudia Gomes<sup>1</sup>,  
Ricardo Fernandes<sup>3</sup>, Anabela Lopes<sup>2</sup>, Ana Neves<sup>3</sup>, MA Pereira-Barbosa<sup>2</sup>, Maria do Céu Machado<sup>1</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A hipersensibilidade a medicamentos em pediatria constitui um problema de saúde pública, devido à elevada frequência da sua suspeita e aos custos socioeconómicos inerentes. Embora qualquer fármaco possa desencadear reação alérgica, os antibióticos são os mais frequentemente envolvidos, designadamente beta-lactâmicos.

**Objetivo:** Caracterizar os casos suspeitos de alergia medicamentosa (AM) observados num Hospital de Dia de Alergologia Pediátrica (HDAP).

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo das crianças com suspeita de AM propostas para HDAP num hospital universitário nível III, durante 14 meses. Avaliaram-se dados demográficos, antecedentes pessoais, sintomas de apresentação e relação temporal com a toma do fármaco e abordagem diagnóstica. Análise descritiva em Excel 2010®.

**Resultados:** Incluíram-se 24 crianças com suspeita de AM. A mediana da idade na primeira observação foi 3,6 anos [1,4-10,2], 66,7% eram do género masculino, 37,5% tinham antecedentes alergológicos. Identificaram-se 29 suspeitas de AM, 26 envolvendo antibióticos (92,3% beta-lactâmicos). A urticária aguda foi a apresentação mais frequente (22) e a reação foi imediata em 3 casos. O estudo alergológico inicial foi negativo em todos os casos. A mediana de tempo entre a reação suspeita e o estudo alergológico foi 11,5 meses [4-48]. Realizaram-se 25 provas de provocação, 3 das quais foram positivas (urticária não imediata após amoxicilina/clavulanato). Nestes casos, foi mantida a recomendação da evicção deste antibiótico.

**Discussão:** A maioria das suspeitas de AM envolveu antibióticos, particularmente beta-lactâmicos, que são fármacos de primeira linha em múltiplas infeções em idade pediátrica. Com este estudo, pretendemos mostrar a importância da investigação alergológica na suspeita de AM, de forma a impedir evicções desnecessárias, com implicações económicas e na eficácia terapêutica.

**Palavras-chave:** Hipersensibilidade a Drogas; Antibacterianos; Ambulatório Hospitalar.

#### Abstract

**Background:** Pediatric drug hypersensitivity is an important public health problem due to the high frequency of suspected reactions and inherent socio-economic costs. Any drug can trigger an allergic reaction; however, antibiotics are the most frequently involved drugs, particularly beta-lactams. **Objective:** Characterize the cases of suspected drug allergy (DA) observed in a Pediatric Allergology Day Care Hospital (PADCH).

**Methods:** Retrospective, descriptive study of children with suspected DA proposed to PADCH sessions in a level III university hospital, during 14 months. We analyzed demographic data, personal history, presenting symptoms and time between drug administration and diagnostic evaluation. Data analysis with Excel 2010®.

**Results:** We included 24 children with suspected DA. The median age was 3.6 years at first observation [1.4-10.2], 66.7% were male, 37.5% had an allergic background. We identified 29 suspected DA reactions, 26 involving antibiotics (92.3% beta-lactams).

Acute urticaria was the most frequent presentation (22) and the reaction was immediate in 3 cases. The initial allergy study was negative in all cases. The median time between the suspected reaction and allergy study was 11.5 months [4-48]. There were 25 challenge tests, 3 of which were positive (delayed-onset urticaria after amoxicillin/clavulanate). In these cases we recommended maintaining antibiotic eviction.

**Conclusion:** The majority of suspected DA reactions involved antibiotics, particularly beta-lactams, which are first-line therapy in multiple infections in children. With this study, we highlight the importance of an allergy investigation in suspected DA reactions, in order to prevent unnecessary evictions, with economic and drug efficacy implications.

**Keywords:** Drug Hypersensitivity; Anti-Bacterial Agents; Outpatient Clinics, Hospital.

#### Introdução

A hipersensibilidade a medicamentos em idade pediátrica constitui um verdadeiro problema de saúde pública não apenas a nível hospitalar, mas também em ambulatório, em virtude da elevada frequência da sua suspeita e dos custos socioeconómicos que dela decorrem.<sup>1,2</sup> Contudo, de acordo com os últimos estudos, as verdadeiras reações

adversas a medicamentos (RAM) afetam 9,53% das crianças hospitalizadas, cerca de 1,46% das crianças em ambulatório e são responsáveis por 2% dos internamentos em idade pediátrica.<sup>3</sup>

As RAM são definidas pela Organização Mundial de Saúde como uma resposta lesiva e não intencional a um medicamento, que ocorre nas

**Correspondência:** Filipa Durão - filipa\_durao@yahoo.com

1. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria - CHLN, Centro Académico de Medicina de Lisboa.

2. Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria - CHLN, Centro Académico de Medicina de Lisboa.

3. Unidade de Alergologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria - CHLN, Centro Académico de Medicina de Lisboa.



doses habitualmente utilizadas.<sup>4</sup> Contudo, a nova legislação europeia de 2010 inclui na definição qualquer reação nociva e indesejada, independentemente da dose.<sup>5</sup>

De acordo com os consensos publicados em 2014 pelo *European Network for Drug Allergy* (ENDA/EAACI)<sup>6</sup>, o conceito de alergia a medicamentos só deve ser aplicado a reações de hipersensibilidade em que há um mecanismo imunológico demonstrado. As RAM que clinicamente se apresentam como uma reação alérgica, mas sem mecanismo imunológico demonstrado, devem ser classificadas como reações de hipersensibilidade.

A real incidência de alergia a medicamentos em idade pediátrica em Portugal está por determinar. Contudo, é consensual o aumento crescente de casos observados. A suspeita de alergia medicamentosa constitui o terceiro motivo mais frequente de consulta de imunoalergologia, depois da rinoconjuntivite e da asma.<sup>1</sup>

Apesar de qualquer medicamento poder desencadear uma reação alérgica, os antibióticos constituem a classe mais frequentemente envolvida em idade pediátrica, sendo os beta-lactâmicos os principais implicados<sup>7</sup>. Tal deve-se sobretudo ao facto deste grupo de antibióticos ser o mais comumente prescrito em idade pediátrica.<sup>8</sup> Estas reações são habitualmente de gravidade ligeira, sendo as manifestações cutâneas (exantema maculopapular e urticária) a forma mais frequente de apresentação das RAM, chegando nalgumas séries a ter uma incidência superior a 90% dos casos.<sup>9,10</sup> Contudo, as doenças infecciosas acompanham-se, não raras vezes, de manifestações cutâneas ou de outro órgão, mimetizando reações de alergia medicamentosa, dificultando o diagnóstico diferencial.<sup>11</sup>

O diagnóstico excessivo de casos de hipersensibilidade medicamentosa constitui um problema com dimensões consideráveis. Em crianças rotuladas de “alérgicas”, os antibióticos beta-lactâmicos são substituídos por outros com espectros de ação mais alargados, menos eficazes e com perfis de segurança mais estreitos, o que além de contribuir para o desenvolvimento de resistências aos antibióticos, está também associado a um aumento dos gastos com os cuidados de saúde.<sup>12</sup> Calcula-se que o custo médio associado ao uso de antibióticos de um doente alérgico à penicilina seja 63% superior à média do custo dos antibióticos para um doente sem este diagnóstico.<sup>13</sup>

Uma avaliação imunoalergológica criteriosa permite o diagnóstico dos verdadeiros casos de alergia medicamentosa, evitando a limitação das opções terapêuticas de forma permanente e desnecessária.<sup>6</sup> De um modo geral, esta avaliação é baseada na eventual observação da reação alérgica, numa história clínica detalhada e na realização de testes *in vitro* (doseamento de IgE específicas ou eventualmente testes de activação de basófilos, teste de transformação linfocitária ou teste de activação linfocitária) e *in vivo* (testes cutâneos e provas de provocação). As provas de provocação são consideradas o *gold standard* nesta abordagem, sendo o valor preditivo negativo das provas de provocação com beta-lactâmicos de 94,1%.<sup>14</sup> Dado o risco de reação anafilática, as provas de provocação deverão ser realizadas em ambiente hospitalar, preferencialmente em contexto de Hospital de Dia.

Com este trabalho, pretendeu-se avaliar os casos suspeitos de alergia medicamentosa investigados numa Unidade de Alergologia Pediátrica, contribuindo para um melhor conhecimento epidemiológico da alergia a medicamentos em idade pediátrica.

## Material e métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo descritivo das crianças com suspeita de alergia medicamentosa propostas para sessão de Hospital de Dia de Alergologia Pediátrica (HDAP) num hospital universitário de nível III.

A identificação da amostra foi efetuada recorrendo ao programa informático CPC®, através da pesquisa de sessões de HDAP de alergia medicamentosa entre 1 de outubro de 2012 e 31 de dezembro de 2013. Foi efetuada a consulta individual de cada processo clínico informático e em papel. Foram colhidos dados demográficos, dados relativos à história pessoal, sintomas de apresentação e a sua relação temporal com a toma do fármaco e classificadas como reações imediatas (< 1 hora após a toma do fármaco) ou tardias, medicamento envolvido e resultados de exames complementares de diagnóstico (doseamento de IgE específicas para beta-lactâmicos, testes cutâneos por picada (TCP) e testes intradérmicos (TID) aos fármacos envolvidos na reação e provas de provocação (PP) diagnósticas ou alternativas). Foram avaliadas eventuais reações, de carácter imediato ou tardio. Após a sessão de HDAP todas as crianças foram reavaliadas em consulta de Alergia Medicamentosa.

### • Abordagem diagnóstica dos casos suspeitos de alergia medicamentosa

Nesta Unidade, as crianças com história compatível com alergia medicamentosa IgE mediada, o algoritmo diagnóstico é realizado em 2 tempos, em ambiente de HDAP.

De acordo com as normas preconizadas pela *European Network of Drug Allergy* (ENDA), numa primeira sessão são realizados TCP, avaliando a positividade (pápula ≥ 3mm) para os fármacos em causa e eventualmente outros da mesma classe que se considerem relevantes como possíveis alternativas. Se estes testes forem negativos são realizados TID considerando-se positivos quando após 15-20 minutos ocorre aumento ≥ 3mm do diâmetro da pápula.<sup>15-17</sup>

A leitura tardia dos TID também foi realizada, bem como testes epicutâneos nas reações não imediatas.<sup>18</sup> No caso específico da suspeita de alergia à penicilina ou derivados, os TCP e TID incluem penicilina, os determinantes antigénicos *major* e *minor*, *Penicilloyl-Polylysine* (PPL) e *Minor Determinant Mixture* (MDM) (Diater®) respetivamente, para além das moléculas nativas (amoxicilina – Diater®); restantes – preparados a partir de soluções parentéricas).<sup>19</sup>

Se os TCP e TID forem negativos é posteriormente realizada uma PP diagnóstica em HDAP, com administração de doses crescentes do medicamento envolvido, de acordo com os protocolos da unidade.<sup>20</sup>

A administração do medicamento é frequentemente prolongada em ambulatório durante 7 dias de acordo com a história de reação. A exclusão do diagnóstico de alergia medicamentosa a um determinado fármaco só ocorre após a observação de uma PP negativa. Quando os testes cutâneos são positivos efetuam-se PP para medicamentos alternativos, baseando-nos na similitude estrutural (eg cadeias laterais entre cefalosporinas).

Foi realizada uma análise descritiva, recorrendo ao programa informático Microsoft Excel 2010®.

## Resultados

De outubro de 2012 a dezembro de 2013, 24 crianças com suspeita de alergia medicamentosa foram avaliadas para sessão de HDAP para realização de testes e PP.

A mediana da idade à data da primeira observação em consulta foi de 3,6 anos (mínimo 1,4 anos; máximo 10,2 anos). Dezassexis crianças eram do género masculino (66,7%). Quanto à referenciação à consulta, 38% foram referenciados de uma consulta de pediatria, 25% da consulta de alergologia, 25% do serviço de urgência, 8% dos cuidados de saúde primários e 4% após um internamento hospitalar.

Em 37,5% dos doentes existia patologia alergológica prévia, nomeadamente asma e rinite.

Foram identificadas 29 reações alérgicas suspeitas, 26 (89,7%) das quais envolvendo antibióticos. Dentro desta classe, os beta-lactâmicos foram os mais frequentemente envolvidos (92,3%), com particular destaque para o grupo das aminopenicilinas (n=18) (Quadro I). No que diz respeito às outras classes de fármacos, verificou-se 1 caso de suspeita de alergia ao paracetamol, 1 caso com um antiepiléptico (fenitoína) e 1 caso com uma estatina (atorvastatina).

Em duas crianças, houve suspeita de alergia simultânea a vários fármacos: uma criança do sexo masculino de 10 anos de idade com encefalopatia epiléptica e infeções respiratórias de repetição com suspeita de alergia ao cefuroxime, ceftriaxone, sulfametoxazol-trimetropim, piperacilina-tazobactam e fenitoína e uma criança do sexo feminino de 2,5 anos com infeções do trato urinário de repetição com suspeita de alergia ao cefaclor e à azitromicina.

A urticária aguda associada ou não a angioedema foi a manifestação clínica mais frequente que levou à suspeita de alergia medicamentosa (n=26). Nesta série não se verificaram quadros de anafilaxia (Figura 1) ou reações adversas tardias graves (eg síndrome Stevens Johnson). No que diz respeito à classificação da reação alérgica, em 3 casos esta foi imediata, sendo as restantes não imediatas (Quadro II).

Na primeira fase da investigação alergológica, todas as crianças com suspeita de alergia aos beta-lactâmicos efetuaram doseamento de IgE específicas para beta-lactâmicos. A totalidade das crianças realizaram TCP de acordo com o protocolo e 23 realizaram TID. Apenas uma criança não realizou TID por não estar disponível formulação endovenosa para testar o fármaco suspeito (atorvastatina), tendo efetuado teste epicutâneo, que foi negativo. Globalmente, este estudo alergológico inicial foi negativo em todos os casos. De referir, que a mediana de tempo que mediou a reação alérgica suspeita e a realização do estudo alergológico foi de 11,5 meses (mínimo 4 meses, máximo 48 meses).

Quadro I • Antibióticos suspeitos

Classe	n
<b>Beta-lactâmicos</b>	
Amoxicilina	7
Amoxicilina/clavulanato	11
Cefaclor	1
Ceftriaxone	1
Cefuroxime	1
Penicilina	2
Piperacilina/tazobactam	1
<b>Macrólidos</b>	
Azitromicina	1
<b>Sulfonamidas</b>	
Sulfametoxazol-trimetropim	1

Quadro II • Caracterização das crianças com reação alérgica imediata

Criança	1	2	3
Género	Masculino	Masculino	Feminino
Idade alergia medicamentosa (meses)	8	72	44
Manifestação alergia medicamentosa	Urticária e Angioedema	Urticária	Angioedema
Tempo entre reação adversa e estudo alergológico (meses)	23	12	48
Testes cutâneos por picada	Negativos	Negativos	Negativos
Testes intradérmicos	Negativos	Negativos	Negativos
IgE específicas beta-lactâmicos*	Negativos	Negativos	Negativos
PPO	Amoxicilina/clavulanato	Amoxicilina/clavulanato	Amoxicilina
Reação adversa pós-PPO	Sim*	Não	Não

\*IgE específica para Penicilloyl G, Penicilloyl V, Cefaclor, Amoxicilina, Ampicilina

\* Reação adversa caracterizada por urticária e edema palpebral

Em virtude da primeira fase da investigação alergológica ter sido negativa, procedeu-se à realização das PP com o fármaco suspeito. Realizaram-se 25 PP, 24 das quais orais (PPO) e 1 endovenosa. De referir que 2 crianças realizaram 2 PPO e que uma das crianças não realizou qualquer prova de provocação por o seu tutor legal não ter consentido. Três PPO (12%) foram consideradas positivas, tendo-se verificado o aparecimento de um quadro de urticária tardia, 5 dias após a PPO com amoxicilina/clavulanato (Quadro III). Nestes casos, foi mantida a recomendação da evicção da utilização deste antibiótico. Nos restantes casos foi possível excluir alergia medicamentosa, entre os quais 7 crianças tiveram entretanto necessidade de efectuar antibioticoterapia, tendo tomado o fármaco suspeito sem qualquer intercorrência.

Discussão e Conclusões

À semelhança do descrito noutros trabalhos, na nossa série de casos, a grande maioria das reações suspeitas ocorreram após a administração de antibióticos, em particular beta-lactâmicos. Efetivamente, a maioria das reações suspeitas envolveram a administração de beta-lactâmicos. Como referido, estes são antibióticos de primeira linha em múltiplas infeções em idade pediátrica, o que implica em primeira instância a evicção desta classe de antibióticos em prescrições futuras até exclusão da alergia medicamentosa.

Quadro III • Caraterização das crianças com alergia medicamentosa confirmada

Criança	1	2	3
Género	Feminino	Masculino	Masculino
Idade alergia medicamentosa (meses)	37	8	21
Manifestação alergia medicamentosa	Urticária Não imediata	Urticária e Angioedema Imediata	Urticária Não imediata
Tipo de reação alérgica	(>7dias)		(>7dias)
Idade 1ª consulta (meses)	50	17	29
Tempo entre reação adversa e estudo	22	23	8
alergológico (meses)			
Testes cutâneos por picada	Negativos	Negativos	Negativos
Testes intradérmicos	Negativos	Negativos	Negativos
IgE específicas beta-lactâmicos	Negativos	Negativos	Negativos
PPO	Amoxicilina/clavulanato	Amoxicilina/clavulanato	Amoxicilina/clavulanato
Reação adversa pós-PPO	Urticária	Urticária	Urticária
Tempo pós-PPO da reação adversa (dias)	2	3	9
Terapêutica na reação adversa	Anti-histamínico	Anti-histamínico	Anti-histamínico

PPO: prova de provocação oral

Em relação ao diagnóstico de alergia medicamentosa, Rebelo Gomes *et al* mostra que de 143 relatos parentais de RAM, 57% tinha uma história clínica compatível com alergia medicamentosa, tendo-se obtido uma investigação alergológica positiva em 9%.<sup>21</sup> Da nossa série de casos, das 24 crianças avaliadas em HDAP, todas tinham história compatível com hipersensibilidade medicamentosa, mas apenas em 3 (12,5%) se confirmou a alergia. Tal como descrito na literatura, na nossa série as manifestações cutâneas foram a forma mais frequente de apresentação (96,6%).<sup>9</sup> As reações adversas graves, tais como o Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermoide tóxica, Síndrome de Dress, Pustulose Exantemática Generalizada Grave (AGEP), não têm indicação para serem testadas e deve ser feita evicção estrita do medicamento.<sup>20</sup> A investigação complementar realizada na nossa série consistiu, inicialmente, no doseamento da IgE sérica específica (nos casos de

suspeita de alergia aos beta-lactâmicos) e nos testes cutâneos (por picada e intradérmicos), tendo sido negativos na totalidade das crianças. Alguns autores defendem que tanto nos casos de anafilaxia como nos de reações imediatas envolvendo um beta-lactâmico, que todos os antibióticos desta classe (nomeadamente cefalosporinas) sejam evitados até realização do estudo alergológico, em virtude da possibilidade de reações cruzadas.<sup>22</sup> Por outro lado, sabe-se que a polimedicação é um fator preditor de reações adversas a fármacos e de facto no nosso trabalho os casos identificados de reação de hipersensibilidade a mais que um fármaco ocorreu em doentes com patologia que condiciona necessidade de múltiplos antibióticos por infeções de repetição.<sup>4</sup> De acordo com o que está descrito na literatura, os testes cutâneos devem, idealmente, ser realizados 4 a 6 semanas após a reação.<sup>23</sup> A reatividade cutânea mediada por IgE diminui com o tempo e, assim,

quanto maior o intervalo de tempo decorrido, menor a probabilidade dos testes cutâneos serem positivos.<sup>7</sup> Estima-se que após uma reação alérgica à penicilina, as IgE específicas existentes demonstradas por testes cutâneos positivos diminuem aproximadamente 10% por ano até aproximadamente 30% após 10 anos.<sup>24</sup>

No presente estudo, o atraso na realização da investigação deveu-se em parte à inexistência de um HDAP até à data de início do estudo e por outro, talvez a uma falta de sensibilização dos profissionais de saúde para a referenciação mais precoce das crianças com suspeita de alergia a fármacos a uma consulta especializada, de forma a confirmar ou excluir o diagnóstico, acabando por prolongar evicções desnecessárias de fármacos. Este atraso na avaliação dos doentes poderá ter determinado que o estudo das IgE específicas tenha sido negativo no doente com reação imediata inicial em que de facto se confirmou posteriormente a alergia ao fármaco (falso negativo).

Contudo, alguns autores defendem que mesmo nas reações não imediatas, com urticária e/ou angioedema ligeiros a moderados, o estudo alergológico deva incluir TCP e PP.<sup>22</sup>

Como referido, a PP é considerada o *gold-standard* da marcha diagnóstica das alergias medicamentosas. De facto, nas 3 crianças com o diagnóstico de alergia medicamentosa, este só foi estabelecido com a sua realização (TCP, TID e doseamento de IgEs específicas negativos). Contudo, em nenhum dos casos a reação alérgica pós-PP ocorreu de forma imediata, sugerindo que o mecanismo envolvido

fosse não-IgE mediado, embora num caso, como já referido, a primeira manifestação tenha sido imediata.

Os exantemas são frequentes em idade pediátrica (150 em 10000 casos), existindo múltiplas etiologias, em particular em crianças com intercorrências infecciosas tratadas com antibióticos. Nestes casos, as infeções de etiologia viral são de facto a causa mais comum de exantemas maculopapulares e urticariformes não relacionadas com a medicação.<sup>25</sup> Assim, não é de estranhar que à partida pudessem existir tantos casos suspeitos de alergia a antibióticos que não foram depois confirmados. De facto, uma história clínica minuciosa e uma investigação alergológica adequada é crucial para exclusão de alergia aos antibióticos, evitando a errónea atribuição do rótulo de AM.

Este estudo apresenta diversas limitações: por um lado, a amostra é pequena, não permitindo por isso fazer extrapolações. Por outro lado, o facto de se tratar de um estudo retrospectivo por consulta de processos clínicos implica nem sempre existirem registos completos em relação à reação inicial suspeita, bem como o facto da descrição dos pais não ser tão fidedigna como desejável em virtude de ser realizada alguns meses (e nalguns casos mesmo anos) após o evento.

Com este estudo, pretendemos mostrar a importância de uma adequada investigação alergológica perante a suspeita de alergia medicamentosa, de forma a impedir evicções desnecessárias de fármacos, com implicações não apenas económicas, mas também na eficácia terapêutica.

## Bibliografia

1. Rebelo Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
2. Demoly P, Viola M, Gomes ER, et al. Epidemiology and Causes of Drug Hypersensitivity In: Pichler WJ. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007;2-17.
3. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
4. International drug monitoring: the role of national centers. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972;498:1-25.
5. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council OJ L 2010;348:74-99.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
7. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
8. Caubet JC, Pichler WJ, Eigenmann PA. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:559-67.
9. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136:849-54.
10. Le J, Nguyen T, Law AV, et al. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006;118:555-62.
11. Giner MT, Sierra JL. Alergia a fármacos. In: Martín Mateos MA. *Tratado de Alergología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2005;247-8.
12. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactamic antibiotics. *Am J Med* 2008;121:572-6.
13. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003;33:501-6.
14. Demoly P, Romano A, Botelho C, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327-32.
15. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999;54:999-1003.
16. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
17. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
18. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
19. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
20. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
21. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
22. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411-8.
23. Caubet JC, Eigenmann P. An update on the management of antibiotic allergy in children. *Curr Allergy Clin Immunol* 2013;26:108-12.
24. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 2008;121:572-6.
25. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. *The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.



## Hepatite E – Um Diagnóstico de Suspeição

### *Hepatitis E – When to suspect?*

Filipa Belo, Isabel Mendes, Maria Filipe Barros, José Maio

#### Resumo

A hepatite E é uma doença aguda, auto-limitada, causada pelo vírus da hepatite E (VHE) e que se manifesta por icterícia. É endêmica em países em vias de desenvolvimento da África, América Central e Ásia, nomeadamente Nepal. Nos países industrializados, a doença é considerada rara e, na sua maioria, restrita a viajantes provenientes de zonas endêmicas.

Criança de 10 anos, natural do Nepal e residente em Portugal há 10 dias. Aparentemente saudável até 48 horas antes do internamento, quando iniciou quadro de febre, dor abdominal, colúria e dejeções de consistência pastosa, a que posteriormente se associou icterícia. Na admissão apresentava icterícia da pele e escleróticas, e hepatomegalia dolorosa. Analiticamente verificou-se elevação das transaminases hepáticas e hiperbilirrubinemia. A ecografia abdominal revelou ligeira hepato-esplenomegalia. Na investigação etiológica salientam-se serologias negativas para VHA, VHB, VHC, CMV, EBV e VIH 1 e 2. Perante estes resultados e origem de zona geográfica endêmica de Hepatite E colocou-se a hipótese diagnóstica de infeção por VHE. O doseamento dos anticorpos anti-VHE Ig M e IgG foi positivo.

Segundo o estado da arte, a suspeita de infeção por VHE deve ser colocada no doente com hepatite aguda após exclusão do diagnóstico de hepatite pelos vírus A, B, C, EBV e CMV, independentemente dos fatores de risco epidemiológico, como viagem recente a zona endêmica.

**Palavras chave:** hepatite E, Nepal, icterícia, vírus da hepatite E (VHE)

#### Abstract

*Hepatitis E is an acute, self-limited, disease, caused by hepatitis E virus, that usually manifests as a acute jaundice. It is endemic in developing countries of Latin America, Africa and Asia, namely Nepal. In industrialised countries, it is considered rare, and largely confined to travellers returning from endemic areas.*

*A 10 year old boy, born in Nepal and living in Portugal for 10 days presents to the emergency department with fever, abdominal pain, dark urine, soft stools and acute jaundice, beginning 48h earlier. On admission he presented generalized jaundice and painful hepatomegaly. His blood tests revealed marked elevation of ALT and AST as well as hyperbilirubinemia. Abdominal ultrasound showed mild hepatosplenomegaly. Etiologic investigation revealed seronegativity for HAV, HBV, HCV, CMV, EBV and HIV 1 and 2. Given the above results and the geographic origin of the patient the hypothesis of hepatitis E was raised. Seropositivity for anti-HEV IgM confirmed the diagnosis.*

*According to the state of the art HEV infection should be suspected whenever a patient with acute hepatitis is seronegative for the common hepatitis virus, namely HAV, HBV, HCV, CMV and EBV, whatever their travel history.*

**Keywords:** Hepatitis E, Nepal, jaundice, hepatitis E virus (HEV)

#### Introdução

Anteriormente conhecida como hepatite não A não B, a hepatite E foi inicialmente descrita na Índia no início da década de 1980, durante um surto de hepatite aguda no Kaashmir Valley.<sup>1,2</sup> Em 1990, Reyes *et al* conseguiram, pela primeira vez, clonar uma parte do genoma do vírus, dando-lhe o nome de vírus da Hepatite E<sup>3</sup>. Trata-se de um vírus pequeno, sem invólucro, de cadeia simples de RNA, classificado no género *Herpevirus* e o único membro da família *Herpeveridae*<sup>2,4</sup>. Foram isolados quatro genótipos em mamíferos, dos quais o 1 e 2 infectam exclusivamente o Homem e são responsáveis pela doença em zonas endêmicas. Os genótipos 3 e 4 são a causa mais frequente de casos esporádicos em áreas não endêmicas, onde também estão presentes na população suína, sugerindo uma provável transmissão zoonótica<sup>2,4</sup>. O genótipo 1 é a principal causa de infeção a VHE nos países em vias de desenvolvimento da Ásia, África e América do Sul. O genótipo

2 foi identificado em doentes do México e oeste de África. O genótipo 3 é responsável pelos casos esporádicos, não associados a viagem, no mundo industrializado (Estados Unidos da América, Europa e Japão). O genótipo 4 foi detetado em surtos na China e Taiwan<sup>2,4</sup>. O VHE é endêmico em países em vias de desenvolvimento das regiões tropicais e subtropicais, onde predominam as más condições de saneamento básico e a higiene pessoal deficiente. Nestas regiões a doença apresenta-se sob a forma quer de epidemias, quer de casos esporádicos<sup>2,4,5</sup>. O vale de Kathmandu, no Nepal, é uma área hiper-endêmica para a hepatite E<sup>5</sup>. A principal via de transmissão é fecal-oral, resultando a maioria das epidemias da contaminação da água por esgotos<sup>2,4,5</sup>. Nestas regiões a seroprevalência é de 15 a 60%<sup>4</sup>.

Nos países industrializados a infeção era considerada rara, e na sua maioria, restrita a viajantes de zonas endêmicas. No entanto, nos úl-

timos anos, têm sido descritos vários casos esporádicos sem relação com viagens <sup>2,4</sup>.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, não há registo de epidemias de Hepatite E na Europa Ocidental, mas existem alguns casos documentados. Estima-se que o VHE seja responsável por 5% dos casos de hepatite aguda nesta região com uma seroprevalência entre 0 e 10% na população saudável <sup>6</sup>. Na literatura disponível não se encontrou nenhum relato de infeção clínica a VHE em Portugal, existindo contudo, alguns estudos de seroprevalência publicados. No estudo de L. Queirós *et al*, publicado em 1997, numa população de 1473 dadores de sangue no norte de Portugal foi encontrada uma seroprevalência de 2,5% <sup>7</sup>. Noutro estudo mais recente, envolvendo 237 indivíduos, 152 doentes de um departamento de gastroenterologia e 85 dadores de sangue saudáveis, identificou-se uma seropositividade para o anticorpo total anti-VHE em 10 casos (4,2%), dos quais 7 doentes (4,6%) e 3 do grupo de dadores saudáveis (3,5%). Este estudo, publicado por S. Folgado *et al* em 2009, investigou ainda fatores de risco epidemiológico tendo sido encontrada história de viagem a país endémico em apenas 2 doentes do primeiro grupo <sup>8</sup>.

Nas zonas endémicas a infeção clínica é mais frequente no adulto jovem (15-30 anos), sendo a faixa etária pediátrica menos atingida. Na criança a infeção é geralmente assintomática ou cursa com doença ligeira e anictérica, pelo que muitas vezes é subdiagnosticada. Nos países desenvolvidos, os casos esporádicos são mais frequentes em homens mais velhos <sup>4</sup>.

O VHE entra no hospedeiro pela via entérica e infeta os hepatócitos, onde se multiplica e, após um período de incubação de 2 a 9 semanas, é excretado para o sangue e biliar. A virémia ocorre durante o período de incubação e nos primeiros 8-10 dias de doença, sendo o vírus detectável nas fezes nas primeiras duas semanas <sup>4,5</sup>. O espectro de manifestações clínicas é amplo, desde o doente assintomático à insuficiência hepática aguda. Na maioria dos casos manifesta-se como uma doença icterica aguda, que se pode acompanhar de letargia, colúria, anorexia, náuseas, vômitos, febre moderada, dor abdominal e prurido. Do ponto de vista analítico verifica-se moderada a marcada elevação da ALT e ligeira a moderada hiperbilirrubinémia nos primeiros dias de doença, que normalizam ao final de um mês. Do ponto de vista serológico a infeção associa-se ao desenvolvimento de anticorpos anti-VHE das classes IgM, IgA e IgG, detectáveis por métodos enzimáticos por imunoensaio. O doseamento de anticorpos das duas primeiras classes é indicativo de doença aguda. Alguns doentes não produzem anticorpos contra o VHE sendo necessário pesquisar o RNA do vírus no soro ou fezes por RT-PCR para estabelecer o diagnóstico <sup>5</sup>.

Não existe terapêutica específica, sendo o tratamento de suporte. As taxas de mortalidade são baixas (0,5-4%), mas este valor pode atingir os 20% na mulher grávida, que constitui um grupo de risco em que a doença cursa com maior gravidade, muitas vezes evoluindo para insuficiência hepática aguda <sup>4</sup>. Sendo a doença auto-limitada, a evolução para cronicidade é rara, e só em 2008 surgiram as primeiras descrições de hepatite E crónica em doentes imunodeprimidos <sup>2,4</sup>.

Atualmente a imunização para o VHE ainda não está comercializada, existindo duas vacinas em estudo no Nepal e na China <sup>4</sup>. Para já, a prevenção passa pela melhoria das condições de saneamento básico nas zonas endémicas e pela educação do viajante que as visita.

## Caso Clínico

Rapaz de 10 anos, natural de Nepal e residente em Portugal nos 10 dias que antecederam o internamento, que inicia 48 horas antes deste, quadro de febre (39,5°C), dor abdominal, colúria e fezes de consistência pastosa. Por aparecimento de icterícia recorre ao serviço de urgência. Na admissão apresentava-se apirético, com bom estado geral, com icterícia da face e escleróticas. O fígado era palpável 3 cm abaixo do bordo costal, a nível da linha médio-clavicular direita, sendo doloroso à palpação. O restante exame objetivo revelou-se normal.

Para além da naturalidade e proveniência recente de Nepal, os restantes antecedentes pessoais eram irrelevantes. Dos antecedentes familiares destaca-se pai com história de três episódios de icterícia ao longo da infância e adolescência de etiologia não esclarecida. A mãe e o irmão de 5 anos eram saudáveis.

Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de hepatite viral aguda, colangite/colecistite e anemia hemolítica/eritropoiese ineficaz.

A avaliação analítica revelou hemograma com hemoglobina de 12,1g/dL, 7 800/mm<sup>3</sup> leucócitos (60,8% Neutrófilos e 25,9% Linfócitos), 230 000/mm<sup>3</sup> plaquetas, proteína C reactiva 73,8mg/mL (valor de referência <5,0mg/mL). A função hepática evidenciou hiperbilirrubinémia com bilirrubina total de 7,3mg/dL, fração directa 4,6mg/dL e fração indirecta 2,7mg/dL, aumento das transaminases com AST 890 UI/L e ALT 911UI/L, FA 803UI/L e LDH 607UI/L, proteínas totais 6,1g/dL e albumina 3,0g/dL.

A ecografia abdominal mostrou ligeira hepatomegalia de contornos regulares, padrão ecoestrutural homogéneo, sem sinais de lesões focais e esplenomegalia ligeira de ecoestrutura homogénea. Vias biliares intra e extra-hepáticas sem alterações de calibre. Vesícula biliar sem sinais de litíase e pâncreas sem alterações.

As serologias iniciais foram negativas para hepatite A, hepatite B, hepatite C, citomegalovírus, EBV, VIH1 e 2, enterovírus e adenovírus. Perante estes resultados e proveniência recente de país endémico de hepatite E colocou-se esta hipótese diagnóstica, que se confirmou pela detecção de anticorpos anti-VHE das classes IgM e IgG no soro da criança.

Sob terapêutica de suporte, a evolução clínica e analítica foi favorável, com valores de bilirrubina e transaminases dentro da normalidade na avaliação de controlo um mês após o início da doença (Fig. 1 e 2).

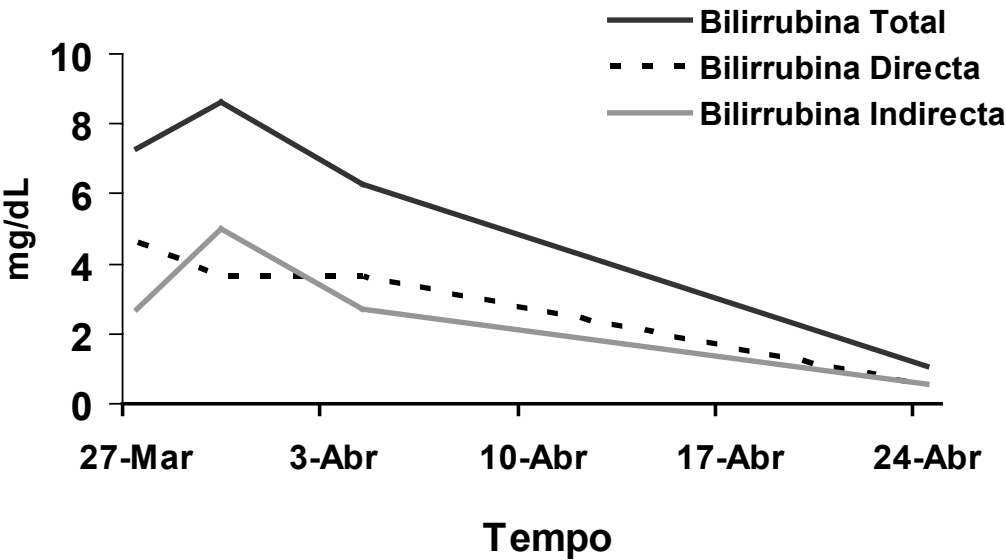


Figura 1 • Evolução temporal da bilirrubinemia, verificando-se o pico em D5 e a normalização dos valores ao final de 1 mês.

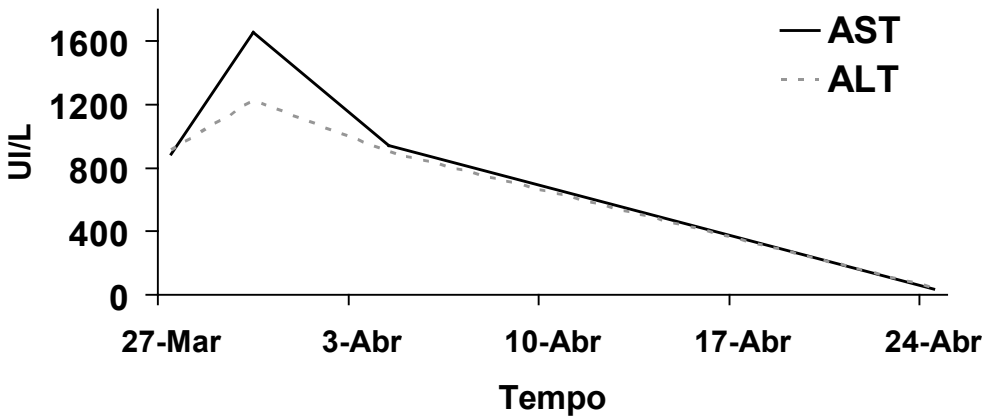


Figura 2 • Evolução temporal das transaminases hepáticas, que atingiram um valor máximo nos primeiros dias de doença, normalizando ao fim de 1 mês.

Discussão

A hepatite E é uma doença aguda, auto-limitada, de transmissão entérica, causada pelo vírus da hepatite E. O diagnóstico laboratorial baseia-se nas serologias ou técnicas de amplificação do ácido nucleico, sendo a IgM anti-HEV geralmente doseável aquando do início dos sintomas ou alteração da função hepática. A

IgG atinge o seu pico pouco tempo depois, podendo persistir positiva durante alguns anos 4. Apesar de nos últimos anos terem sido documentados casos de hepatite E em vários países industrializados e a seroprevalência de anti-VHE IgG ser estimada em 2,5-3,5% em estudos de populações saudáveis

em Portugal, na literatura não se encontrou nenhum relato prévio de um caso de hepatite E no nosso país <sup>7,8</sup>. A razão para esta disparidade não é linear. Assim, serão de supor infeções subclínicas (assintomáticas ou anictéricas), reação cruzada com outros agentes, ou falsos positivos. Outra explicação poderá residir no facto de a maioria dos casos de infeção a VHE não ser diagnosticado por não se considerar essa hipótese diagnóstica no doente com quadro de hepatite aguda <sup>4</sup>. Até há alguns anos atrás, a suspeita de infeção por VHE em países industrializados deveria ser colocada no doente com quadro de hepatite aguda e história de viagem recente a zona endémica, após exclusão do diagnóstico de hepatite pelos vírus A, B, C, EBV e CMV <sup>1</sup>. Hoje em dia, esta hipótese deve ser colocada como diagnóstico diferencial de qualquer hepatite aguda de etiologia não esclarecida, independentemente dos fatores de risco epidemiológico <sup>4</sup>. Perante serologias negativas para os vírus supracitados cabe ao clínico a decisão de continuar a investigação complementar. Em caso de não haver perseverança, a maioria dos casos irá ocorrer sem ser documentada.

O nosso doente apresentava um quadro clínico compatível com o diagnóstico de hepatite aguda viral. As serologias pedidas inicialmente foram negativas para os agentes etiológicos mais frequentes. Perante estes resultados laboratoriais e a história de proveniência recente do Nepal, zona endémica para o VHE, colocou-se a hipótese diagnóstica de hepatite E, que se confirmou pela deteção de anticorpos anti-VHE da classe IgM no soro da criança. Pretende-se com este caso clínico realçar a necessidade de se colocar a hipótese diagnóstica de hepatite E numa criança com quadro de hepatite ou icterícia, após exclusão dos agentes etiológicos mais frequentes. A identificação de fatores de risco epidemiológico, como viagem ou proveniência recente de zona endémica, deve reforçar a suspeita, mas a sua ausência não exclui o diagnóstico. De acordo com o atual estado de arte, todos os doentes com quadro de hepatite aguda de etiologia não esclarecida devem ser testados para hepatite E <sup>4</sup>.

## Bibliografia

1. David R Shlim et Bruce L Innis. Hepatitis E Vaccine for Travelers? J Travel Med 2000;7: 167-9.
2. R Aggarwal. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2011;1: 72-82.
3. Rayes GR, Purdy MA, Kim JP et al – Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 1990; 247: 1335-9.
4. Harry R Dalton, Richard Bendall, Samreen Ijaz et Malcolm Banks. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. Lancet Infect Dis 2008; 8:698-709.
5. Shrestha SM. Hepatite E in Nepal. Kathmandu University Medical Journal 2006;vol 4, No 4, issue 16: 530-44.
6. Página Web - Rakish Aggarwal. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus and susceptibility: A systematic Review. (WHO/IVB/10.14) Dec, 2010. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_IVB\\_10.14\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.14_eng.pdf)
7. Queirós L, Condeço J, Tender A, Mateus M, Teixeira A, Pascoal H. The seroprevalence for hepatitis E viral antibodies in the northern region of Portugal (among the donor population). Acta Med Port. 1997 Jun-Jul;10(6-7):447-53
8. S Folgado Alberto, S Pires, J Félix, A Figueiredo, L Silva, M Franco et al. Prevalence of Hepatitis E virus antibody in a non endemic population – prospective study. GE – J Port Gastroenterol 2009; 16: 191-7.



## Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono em crianças com menos de dois anos: experiência de um laboratório de sono pediátrico

*Obstructive Sleep Apnea Syndrome in children up to age two: a pediatric sleep center experience*

Mariana Domingues, Maria Helena Estêvão, Núria Madureira

### Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é frequentemente secundária à hipertrofia adenoamigdalina (HAA), podendo ter consequências clínicas importantes. O pico de incidência ocorre aos dois-oito anos, quando a HAA é máxima. Abaixo dos dois anos, resulta amiúde de malformações craniofaciais e/ou doenças neurológicas, podendo a HAA também estar implicada. Nestes, pode ser mais grave e acarretar maior risco de recorrência ou persistência após cirurgia. Realizada análise retrospectiva dos dados clínicos das crianças com menos de dois anos com SAOS confirmada por estudo poligráfico do sono (EPS) realizado entre janeiro/2007 e junho/2013 no Hospital Pediátrico de Coimbra. Em junho/2015, avaliada a evolução. **Relato de casos:** Incluídas 28 crianças, 71,4% do género masculino, com mediana de idade do início dos sintomas de 7,5 meses ( $P_{25}$ :1;  $P_{75}$ :16). Cinco apresentavam quadros síndrómicos/cromossomopatias: Síndrome (S) de Crouzon, S.Down, S.Goldenhar, S.Meningocele lateral e trissomia parcial da região terminal 13q; 17 tinham HAA de grau III/IV. O EPS revelou SAOS grave em metade das crianças, moderada em oito e ligeira em seis. O índice de apneia-hipopneia variou entre 1 e 200,5 (mediana 8,4) e a saturação de oxigénio mínima entre 38 e 95% (mediana 80,5%). Vinte e uma crianças foram submetidas a adenoamigdalectomia e duas a adenoidectomia. Dez das submetidas a adenoamigdalectomia repetiram EPS (síndrómicas e/ou SAOS grave): nove mantiveram alterações; a mediana do índice de distúrbio respiratório pré-cirúrgico foi 33,6 ( $P_{25}$ :11,5;  $P_{75}$ :46,7) e do pós-cirúrgico 4,4 ( $P_{25}$ :2,3;  $P_{75}$ :5,4). Nas restantes, o tratamento foi médico em três e ventilação não invasiva (VNI) em dois (síndrómicos). **Discussão:** A série apresentada, apesar de pequena, alerta para a possibilidade de SAOS de início precoce e da sua associação a HAA. A maioria dos EPS pós-cirúrgicos apresentava alterações, apontando para a necessidade de manter vigilância e de controlo por EPS nas crianças com menos de dois anos.

**Palavras-chave:** SAOS, lactente, hipertrofia amigdalina, estudo poligráfico do sono.

### Abstract

**Background:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) can lead to important morbidity. Often secondary to adenotonsillar hypertrophy (ATH), its peak incidence is 2-8 years of age, when the lymphoid hypertrophy is maximum. In children younger than two years, craniofacial malformations and/or neurological diseases are the main cause of OSAS, ATH may also be implicated. In these, OSAS may be more severe and associated with higher risk of recurrence or incomplete recovery after surgery. Retrospective analysis of clinical data of children under two years with OSAS confirmed by polygraphic sleep study (PSG) conducted between January/2007 and June/2013 in the Children's Hospital of Coimbra. The outcomes were evaluated in a second phase (June/2015). **Results:** The study included 28 children, 20 males and a median age of symptom's onset of 7,5 months ( $P_{25}$ : 1;  $P_{75}$ : 16). Five children had syndromic/chromosomopathies: Crouzon Syndrome (S), Down S, Goldenhar S, Lateral Meningocele S. and partial trisomy 13q; 17 had grade III/IV ATH. The PSG revealed severe OSA in half of the children, moderate in eight and mild in six. The apnea-hypopnea index ranged between 1 and 200,5 (median 8,4) and the minimum  $SpO_2$  ranged between 38 and 95% (median 80,5%). Twenty-two children underwent tonsillectomy and two adenoidectomy. Ten of the children who underwent tonsillectomy repeated PSG (syndromes and/or severe OSAS): nine kept it not normal; the median preoperative respiratory disturbance index was 33,6 ( $P_{25}$ :11,5;  $P_{75}$ :46,7) and postoperative was 4,4 ( $P_{25}$ :2,3;  $P_{75}$ :5,4). The remaining children received medical therapy in three and noninvasive ventilation in two (syndromic). **Discussion:** Although small, the present case series should alert to the possibility of early onset of OSAS and its relation with ATH. Once most of all PSG performed after surgery showed remaining changes, children under two years must have surveillance and a control PSG.

**Keywords:** OSAS, infancy, adenotonsillar hypertrophy, polysomnography

### Introdução

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma forma de perturbação respiratória do sono que pode ocorrer em qualquer idade. A sua prevalência em idade pediátrica é estimada em 1,2 a 5,7%, havendo estudos que apontam para valores até 10,3%<sup>[1,2]</sup>. Caracteriza-se por episódios de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores

durante o sono, resultando em alterações das trocas gasosas e na interrupção do sono. O pico de incidência ocorre entre os 2 e os 8 anos, quando o crescimento linfóide é mais marcado e a hipertrofia adenoamigdalina (HAA), um dos principais fatores de risco, é máxima. A ausência do seu tratamento pode ter consequências neurocogniti-

**Correspondência:** Mariana Domingues - mariana.dominguess@gmail.com

Laboratório do sono e ventilação, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

## Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono em crianças com menos de dois anos: experiência de um laboratório de sono pediátrico

*Obstructive Sleep Apnea Syndrome in children up to age two: a pediatric sleep center experience*

Mariana Domingues, Maria Helena Estêvão, Núria Madureira

### Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é frequentemente secundária à hipertrofia adenoamigdalina (HAA), podendo ter consequências clínicas importantes. O pico de incidência ocorre aos dois-oito anos, quando a HAA é máxima. Abaixo dos dois anos, resulta amiúde de malformações craniofaciais e/ou doenças neurológicas, podendo a HAA também estar implicada. Nestes, pode ser mais grave e acarretar maior risco de recorrência ou persistência após cirurgia. Realizada análise retrospectiva dos dados clínicos das crianças com menos de dois anos com SAOS confirmada por estudo poligráfico do sono (EPS) realizado entre janeiro/2007 e junho/2013 no Hospital Pediátrico de Coimbra. Em junho/2015, avaliada a evolução. **Relato de casos:** Incluídas 28 crianças, 71,4% do género masculino, com mediana de idade do início dos sintomas de 7,5 meses ( $P_{25}$ :1;  $P_{75}$ :16). Cinco apresentavam quadros síndrómicos/cromossomopatias: Síndrome (S) de Crouzon, S.Down, S.Goldenhar, S.Meningocele lateral e trissomia parcial da região terminal 13q; 17 tinham HAA de grau III/IV. O EPS revelou SAOS grave em metade das crianças, moderada em oito e ligeira em seis. O índice de apneia-hipopneia variou entre 1 e 200,5 (mediana 8,4) e a saturação de oxigénio mínima entre 38 e 95% (mediana 80,5%). Vinte e uma crianças foram submetidas a adenoamigdalectomia e duas a adenoidectomia. Dez das submetidas a adenoamigdalectomia repetiram EPS (síndrómicas e/ou SAOS grave): nove mantiveram alterações; a mediana do índice de distúrbio respiratório pré-cirúrgico foi 33,6 ( $P_{25}$ :11,5;  $P_{75}$ :46,7) e do pós-cirúrgico 4,4 ( $P_{25}$ :2,3;  $P_{75}$ :5,4). Nas restantes, o tratamento foi médico em três e ventilação não invasiva (VNI) em dois (síndrómicos). **Discussão:** A série apresentada, apesar de pequena, alerta para a possibilidade de SAOS de início precoce e da sua associação a HAA. A maioria dos EPS pós-cirúrgicos apresentava alterações, apontando para a necessidade de manter vigilância e de controlo por EPS nas crianças com menos de dois anos.

**Palavras-chave:** SAOS, lactente, hipertrofia amigdalina, estudo poligráfico do sono.

### Abstract

**Background:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) can lead to important morbidity. Often secondary to adenotonsillar hypertrophy (ATH), its peak incidence is 2-8 years of age, when the lymphoid hypertrophy is maximum. In children younger than two years, craniofacial malformations and/or neurological diseases are the main cause of OSAS, ATH may also be implicated. In these, OSAS may be more severe and associated with higher risk of recurrence or incomplete recovery after surgery. Retrospective analysis of clinical data of children under two years with OSAS confirmed by polygraphic sleep study (PSG) conducted between January/2007 and June/2013 in the Children's Hospital of Coimbra. The outcomes were evaluated in a second phase (June/2015). **Results:** The study included 28 children, 20 males and a median age of symptom's onset of 7,5 months ( $P_{25}$ : 1;  $P_{75}$ : 16). Five children had syndromic/chromosomopathies: Crouzon Syndrome (S), Down S, Goldenhar S, Lateral Meningocele S. and partial trisomy 13q; 17 had grade III/IV ATH. The PSG revealed severe OSA in half of the children, moderate in eight and mild in six. The apnea-hypopnea index ranged between 1 and 200,5 (median 8,4) and the minimum  $SpO_2$  ranged between 38 and 95% (median 80,5%). Twenty-two children underwent tonsillectomy and two adenoidectomy. Ten of the children who underwent tonsillectomy repeated PSG (syndromes and/or severe OSAS): nine kept it not normal; the median preoperative respiratory disturbance index was 33,6 ( $P_{25}$ :11,5;  $P_{75}$ :46,7) and postoperative was 4,4 ( $P_{25}$ :2,3;  $P_{75}$ :5,4). The remaining children received medical therapy in three and noninvasive ventilation in two (syndromic). **Discussion:** Although small, the present case series should alert to the possibility of early onset of OSAS and its relation with ATH. Once most of all PSG performed after surgery showed remaining changes, children under two years must have surveillance and a control PSG.

**Keywords:** OSAS, infancy, adenotonsillar hypertrophy, polysomnography

### Introdução

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma forma de perturbação respiratória do sono que pode ocorrer em qualquer idade. A sua prevalência em idade pediátrica é estimada em 1,2 a 5,7%, havendo estudos que apontam para valores até 10,3%<sup>[1,2]</sup>. Caracteriza-se por episódios de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores

durante o sono, resultando em alterações das trocas gasosas e na interrupção do sono. O pico de incidência ocorre entre os 2 e os 8 anos, quando o crescimento linfóide é mais marcado e a hipertrofia adenoamigdalina (HAA), um dos principais fatores de risco, é máxima. A ausência do seu tratamento pode ter consequências neurocogniti-

**Correspondência:** Mariana Domingues - mariana.dominguess@gmail.com

Laboratório do sono e ventilação, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

vas e cardiovasculares significativas. Em idades mais precoces tem também sido associada ao ALTE (*apparent life threatening event*) e à síndrome de morte súbita no lactente [3,4].

Os estudos relativos à SAOS em crianças com idade inferior a dois anos são escassos, desconhecendo-se a prevalência neste grupo etário. A gravidade e o risco de recorrência ou de resposta incompleta ao tratamento parecem ser superiores ao que acontece nas crianças mais velhas [3]. Nesta faixa etária, a SAOS está geralmente associada a fatores de risco como as malformações craniofaciais, as doenças neurológicas, a laringomalácia e a doença de refluxo gastroesofágico [3]. No entanto, a HAA deve também ser considerada, isoladamente ou em associação com os outros fatores de risco.

Neste estudo, os autores apresentam uma série de crianças com menos de dois anos, com SAOS diagnosticada através de estudo poligráfico do sono (EPS). São descritos a clínica principal, os fatores de risco associados, a terapêutica implementada e os resultados encontrados. Os dados apresentados, para além de alertarem para a entidade em idades mais precoces, poderão fornecer informações adicionais no que respeita à avaliação e estratégias terapêuticas.

## Material e métodos

Análise retrospectiva descritiva dos dados relativos às crianças com menos de dois anos com SAOS confirmada por EPS realizado entre janeiro de 2007 e junho de 2013 no Laboratório de Sono e Ventilação do Hospital Pediátrico (HP) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

Os dados analisados incluíram o género, a sintomatologia principal e idade do início do quadro, os fatores de risco, a idade de realização do EPS e respetivo resultado, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico e a intervenção terapêutica. Nos doentes em que foi possível efetuar o seguimento, foram analisados a evolução e o resultado do EPS pós-tratamento (quando realizado). A análise da evolução foi realizada numa segunda fase do estudo, em junho de 2015.

Os EPS foram realizados durante a noite no Laboratório do Sono e Ventilação com o equipamento Alice 5 Respireonics® e controlo presencial de técnico. Foram registados os seguintes sinais: eletroencefalograma, eletroculograma, eletromiograma mentoniano e tibial bilateral, eletrocardiograma, fluxo respiratório com cânula nasal e termistor oronasal, oximetria transcutânea, ruído respiratório e posição corporal. Foi efetuada a análise manual segundo as regras da Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS) de 2007 [5]. Classificou-se a SAOS segundo o índice de apneia-hipopneia (IAH) e a saturação periférica de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) mínima: ligeira se IAH 1-5 e/ou SpO<sub>2</sub> 86-91%, moderada quando IAH 5-10 e/ou SpO<sub>2</sub> 76-85%, e grave perante IAH > 10 e/ou SpO<sub>2</sub> ≤ 75% [4]. Foi ainda registado o índice de distúrbio respiratório (IDR) que corresponde à soma do número de apneias, hipopneias, RERAs (*respiratory effort related arousals*) e eventos de limitação de fluxo aéreo por hora. A classificação de síndrome de resistência das vias aéreas superiores (SRVAS) foi atribuída na presença de um número de RERAs superior a um por hora [6], na ausência de apneias ou hipopneias.

As dimensões das amígdalas palatinas foram classificadas segundo a escala de Friedman [7] em grau I (amígdalas atrás dos pilares ante-

riores), grau II (amígdalas a aparecer por trás dos pilares anteriores), grau III (amígdalas até ¼ do trajeto até à linha média) e grau IV (amígdalas unidas na linha média).

Realizada análise estatística descritiva com base na ferramenta SPSS 20.0, não tendo sido avaliados outros parâmetros devido à reduzida dimensão da amostra.

## Resultados

Durante o período analisado (janeiro de 2007 a junho de 2013), o diagnóstico de SAOS foi confirmado por EPS em 28 crianças com menos de dois anos no Laboratório do Sono e Ventilação do HP. Vinte (71,4%) eram do género masculino, sendo a mediana de idades à data de realização do EPS de 19 meses (8-23 meses). A roncopatia era descrita em todas, constatada entre o nascimento e os 23 meses, com uma idade mediana de aparecimento aos 7,5 meses. Em 24 dos doentes (85,7%) havia referência a apneias presenciadas durante o sono e 11 (39,3%) apresentavam má progressão ponderal.

Relativamente aos fatores de risco identificados, cinco doentes (17,8%) apresentavam quadros síndrómicos ou cromossomopatias: síndrome (S.) de Crouzon, S. Down, S. Goldenhar, trissomia parcial da região terminal 13q e S. de meningocelo lateral. A hipertrofia amigdalina estava presente em 26 doentes: grau I/II em nove e grau III/IV em 17 (60,7%). Dois (7,1%) apresentavam doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) sob terapêutica médica. Nos antecedentes foram identificados crises de dispneia expiratória de repetição em 13 crianças e episódios de bronquiolite obliterante em duas.

O tempo decorrido entre o início da roncopatia e a confirmação do diagnóstico de SAOS por EPS variou entre um e 24 meses (mediana de 6,5 meses). Em metade das crianças, a SAOS foi classificada em grave pelas alterações do EPS, moderada em oito e ligeira em seis. O IAH variou entre 1 e 200,5 (mediana de 8,4). A SpO<sub>2</sub> mínima variou entre 38 e 95% (mediana de 80,5%). A média do IDR foi 30,0 (desvio-padrão 51,9). No quadro I apresentam-se as diferentes variáveis estudadas em função da gravidade da SAOS.

Vinte e três (78,6%) crianças foram submetidas a intervenção cirúrgica otorrinolaringológica: adenoamigdalectomia (21) ou adenoidectomia (2) (quadro 1). A cirurgia ocorreu entre um a 22 meses após o diagnóstico de SAOS (mediana de 6,5 meses).

Foi possível analisar a evolução de 19 das 21 crianças submetidas a adenoamigdalectomia. Os doentes com síndromes/cromossomopatias mantinham seguimento em junho de 2015, encontrando-se atualmente em idade escolar. Nos restantes, a duração do seguimento variou entre 3 e 63 meses (mediana de 16,5 meses).

Em três casos, houve recidiva do quadro pelo que a adenoidectomia foi repetida em dois deles e o terceiro (trissomia 13q) aguarda a intervenção.

Dez das 21 crianças submetidas a adenoamigdalectomia repetiram EPS, por serem síndrómicas e/ou apresentarem SAOS grave, independentemente da sintomatologia (quadro II). O EPS normalizou num caso e manteve alterações nos restantes: SRVAS em sete e SAOS moderada em dois. A mediana do IDR pré-cirúrgico foi de 33,6 (P<sub>25</sub>: 11,5; P<sub>75</sub>: 46,7) e do pós-cirúrgico de 4,4 (P<sub>25</sub>: 2,3; P<sub>75</sub>: 5,4).

Do total das 28 crianças, a corticoterapia nasal isolada foi prescrita em três (hipertrofia amigdalina grau I/II e SAOS ligeira e moderada). Duas destas mostraram-se assintomáticas durante o seguimento (25 e 79 meses após a cirurgia, respetivamente). A ventilação não invasiva (VNI) com pressão positiva foi a estratégia terapêutica adotada em dois doentes sindrômicos (S. Goldenhar e

S. meningocelo lateral) e com SAOS grave. Atualmente com 8 e 10 anos respetivamente, mantêm-se ambas sob VNI (duração média de 88 meses), apesar das intervenções cirúrgicas otorrinolaringológicas e maxilofaciais a que foram submetidas. Apresentam uma boa adesão à VNI e encontram-se assintomáticas.

	SAOS GRAVE (N=14)	SAOS MODERADA (N=8)	SAOS LIGEIRA (N=6)
<b>Idade em meses</b> (mediana, P25, P75)	6,5 (0 -17)	15 (0 – 23)	3,5 (0 - 17)
<b>Clínica</b>			
Roncopatia	14	8	6
Apneia presenciada	12	7	5
Má progressão ponderal	5	4	2
<b>Fatores de risco</b>			
Síndromes/ Distúrbios genéticos	5*	1 (S. Down)	1 (trissomia parcial 13q)
Hipertrofia amigdalina I/II	2	3	4
Hipertrofia amigdalina III/IV	10	5	2
DRGE	1	-	1
<b>Atraso diagnóstico em meses</b> (mediana)	8,5	5,5	2,5
<b>EPS (mediana, P25, P75)</b>			
IAH	24,9 (7,3 – 200,5)	5,8 (1 – 8,9)	1,5 (1-2,1)
IDR	36,6 (9,3 – 280,8)	7,6 (3,9 – 16,7)	7,8 (1,7 – 19,7)
SpO2 nadir (%)	75 (38 – 95)	80 (71 – 88)	91 (87 – 92)

Quadro I • **Análise das diferentes variáveis estudadas em função da gravidade da SAOS de acordo com o EPS. IAH – índice de apneia/hipopneia, IDR – índice de distúrbio respiratório, SAOS – síndrome de apneia obstrutiva do sono, DRGE – doença de refluxo gastroesofágico, EPS – estudo poligráfico do sono.**  
\*S. Crouzon, S. Goldenhar, S. meningocelo lateral

Discussão

A SAOS é uma entidade prevalente em idade pré-escolar e escolar mas pode ocorrer também abaixo dos dois anos, desconhecendo-se a prevalência exata nesta faixa etária [3,4]. Num estudo em que 320 crianças com menos de dois anos foram submetidas a EPS por suspeita de apneia, foram identificadas apneias obstrutivas em 7,5% das mesmas [8]. Apesar de se tratar de uma população selecionada, o valor encontrado e as potenciais consequências da falta de tratamento, justificam o rastreio desta situação clínica nas consultas de vigilância de saúde infantil. Apesar de alguns resultados discordantes [9], o predomínio do género masculino, tal como foi encontrado no nosso estudo (71,4%), tem sido descrito em algumas casuísticas que incluem lactentes e crianças com menos de dois anos [3,10,11]. A DRGE também tem sido considerada fator de risco para SAOS. Os mecanismos envolvidos podem incluir inflamação e edema da via

aérea superior, abolição dos reflexos faringolaringeos com aumento de secreções na hipofaringe e laringoespasma [3]. Para além disso, pode ocorrer refluxo faringonasal, com consequente inflamação nasal e hipertrofia adenoideia [3]. Neste trabalho, a DRGE foi identificada em duas das 28 crianças (7,1%), valor inferior ao encontrado por Ramgopal *et al* (30%) [4]. Esta diferença poderá estar relacionada com a menor mediana de idades no estudo referido (4,5 meses), idade em que o RGE é mais prevalente. Outros fatores de risco deste grupo etário que podem condicionar obstrução mecânica ou funcional das vias aéreas são a prematuridade, a laringomalácia e as doenças neuromusculares. No nosso estudo não foi possível obter dados fidedignos sobre a presença de prematuridade, limitação decorrente de se tratar de uma análise retrospectiva.



	EPS PRÉ-CIRURGIA	IDR PRÉ-CIRURGIA	EPS PÓS-CIRURGIA	IDR PÓS-CIRURGIA	TRATAMENTO POSTERIOR
<b>Trissomia 13q</b>	SAOS ligeira	1,8	SRVAS	4,1	Adenoidectomia
<b>S. Down</b>	SAOS moderada	8,9	SRVAS	3,7	Corticóide nasal
<b>S. Crouzon</b>	SAOS grave	30,8	SRVAS	5,4	Corticóide nasal
<b>HAA</b>	SAOS grave	12,4	SRVAS	1,6	Corticóide nasal
	SAOS grave	26,5	SAOS moderada	4,8	Corticóide nasal
	SAOS grave	36,3	SRVAS	2,5	Adenoidectomia
	SAOS grave	45,9	SAOS moderada	5,4	Adenoidectomia
	SAOS grave	45,9	Normal	0	-
	SAOS grave	44,4	SRVAS	4,9	Corticóide nasal
	SAOS grave	58,3	SRVAS	5,4	Abandono

Quadro II • Comparação do resultado do EPS e índice de distúrbio respiratório antes e depois da adenoamigdalectomia (n=10). EPS – estudo poligráfico do sono, IDR – índice de distúrbio respiratório, SAOS – síndrome de apneia obstrutiva do sono, SRVAS – síndrome de resistência das vias aéreas superiores, HAA – hipertrofia adenoamigdalina.

Na impossibilidade da realização imediata de EPS, em situações urgentes e/ou graves em que a clínica obstrutiva é evidente, como acontece por vezes na laringomalácia e nas doenças neuromusculares, pode ser iniciado o apoio ventilatório com VNI. Este facto justifica a ausência deste diagnóstico na série apresentada.

A constatação de paragens respiratórias durante o sono constitui um argumento a favor do diagnóstico de SAOS, mas importa realçar que nem sempre é evidente e, por isso, a sua ausência não permite excluir SAOS. No nosso estudo a apneia foi reportada em 24 casos (85,7%). A MPP foi constatada em 11 crianças (39,3%). Esta perturbação do crescimento ponderal é muito mais frequente neste grupo etário do que nas crianças mais velhas. Para além das dificuldades na alimentação e do dispêndio energético secundário ao esforço respiratório, pode ainda haver uma diminuição de níveis séricos do fator de crescimento *insulina-like I* provocada pela disrupção do sono [14]. Nesta faixa etária, a abordagem da má progressão ponderal (MPP) implica a investigação da existência de ressonar e, na ausência de causa evidente, a realização de EPS. A obesidade, muito relacionada com a SAOS (sobretudo em adultos), é mais frequente em crianças mais velhas (idade peripubertária) e surge como fator de risco da SAOS e não como sua consequência, como acontece com a MPP.

No nosso estudo, 26 das 28 crianças apresentavam hipertrofia amigdalina, sendo de grau III/IV em 17. O crescimento do tecido adenoamigdalectomia (AAT) é progressivo e atinge o seu máximo na idade pré-escolar [4]. No entanto, também pode condicionar obstrução significativa em idades mais precoces, contribuindo para a SAOS [4]. Em estudos efetuados em crianças com menos de dois anos, a HAA foi identificada como fator de risco, embora em valores inferiores aos encontrados no nosso estudo [3,15].

O exame de eleição para o diagnóstico de SAOS é o EPS realizado em laboratório certificado e ao longo de uma noite de sono [1,12,17]. A escassez

de recursos para a realização deste exame implica uma referência criteriosa de doentes. Assim sendo, no nosso laboratório constituem critérios para a realização de EPS a idade inferior a dois anos e/ou a presença de malformações craniofaciais ou síndromes genéticas que acarretam risco acrescido de SAOS, entre outros. A realização de EPS foi critério de inclusão neste estudo, correspondendo à prática do laboratório nesta faixa etária. A mediana do tempo entre o início da roncopatia e a realização de EPS foi de 7,5 meses ( $P_{25}$ : 1;  $P_{75}$ : 16). Este valor pode estar relacionado com o baixo índice de suspeição para a presença de SAOS nesta idade levando a uma demora na referência. A SAOS foi classificada como grave em metade das crianças, valor que está de acordo com a literatura, que refere formas de maior gravidade nas crianças mais pequenas [3,15,18]. No Quadro I apresentam-se as diferentes variáveis em função da gravidade da SAOS. As apneias presenciadas e a má progressão ponderal, habitualmente relacionadas com a gravidade da SAOS, foram encontradas também em crianças com SAOS ligeira e moderada. A presença de síndromes/doenças genéticas parece correlacionar-se com uma maior gravidade do quadro obstrutivo. Do mesmo modo parece haver correlação entre o grau de hipertrofia do tecido linfóide e a gravidade da SAOS. No entanto, na literatura há frequentes referências à falta da relação entre as dimensões do tecido linfóide e a gravidade da SAOS, o que tem sido justificado pela complexa fisiopatologia deste distúrbio do sono [4].

Neste estudo, 23 crianças foram submetidas a intervenção cirúrgica otorrinolaringológica, quase todos a AAT. Em crianças com mais de um ano de idade e hipertrofia adenoamigdalina, sem outros fatores de risco, a AAT é o tratamento de escolha na SAOS [1]. Em idades mais precoces, tem sido classicamente associada a maior risco cirúrgico e recorrência dos sintomas por crescimento do tecido adenoideu. Ainda assim, a sua utilização em crianças tem sido descrita em diferentes estudos, demonstrando-se segura e eficaz na redução dos sintomas e do IAH [11,15,16].



A adenoidectomia isolada pode ser insuficiente já que pode não resolver totalmente a obstrução das vias aéreas superiores [9,15]. No nosso estudo, houve persistência da clínica nas duas crianças em que foi a opção terapêutica.

Apesar da maioria das crianças apresentar uma melhoria após AAT, este procedimento tem sido associado a SAOS residual numa percentagem significativa de casos, variável em função dos estudos (19 a 73%) [9]. A sensibilidade para as alterações residuais após a cirurgia tem vindo a ser incrementada pelo desenvolvimento progressivo da tecnologia. Por outro lado, alterações pequenas como o simples ressonar têm sido responsabilizadas por morbilidade a longo prazo, nomeadamente do foro neurocognitivo [19]. Atendendo a que o risco é mais elevado na criança mais pequena, com SAOS grave e/ou com outros fatores de risco associados [9,11,15,16], a vigilância após a cirurgia é fundamental. A mediana da duração de seguimento neste estudo foi de 16,5 meses, estando os doentes sindrômicos ainda em vigilância. Na maioria dos casos em que foi possível repetir o EPS verificou-se diminuição do IDR, tal como descrito noutros estudos [11,16]. Contudo, o EPS manteve alterações em nove das dez crianças em que foi efetuado, justificando terapêutica com corticoide nasal ou revisão da adenoidectomia.

Os corticoides nasais foram a terapêutica inicial utilizada em três doentes com hipertrofia amigdalina de grau I ou II, tendo-se verificado a resolução dos sintomas. É amplamente reconhecido o papel da inflamação da mucosa nasal e orofaríngea na patogénese da SAOS.

Para além disso, vários estudos têm demonstrado que os corticoides nasais permitem a redução das dimensões do tecido linfóide das vias aéreas superiores [20]. As recomendações internacionais para crianças com idade superior a um ano sugerem a sua utilização na SAOS ligeira quando a AAT está contraindicada [1,17]. A resposta à terapêutica deve ser avaliada oito semanas depois, desconhecendo-se a duração ideal de tratamento [1,9].

Nas situações em que não há indicação cirúrgica, a VNI com pressão positiva tem sido utilizada com boa aceitabilidade e tolerância [1,9]. No nosso estudo foi o tratamento instituído em dois doentes sindrômicos com graves malformações craniofaciais, casos em que a fisiopatologia da SAOS é consideravelmente mais complexa e multifatorial.

## Conclusões

Este estudo, apesar de ter uma amostra pequena, alerta para a possibilidade da ocorrência de SAOS em idades precoces, salientando o papel da hipertrofia adenoamigdalina com fator de risco subjacente. A principal opção terapêutica foi a adenoamigdalectomia. Embora apenas cerca de um terço do total tenha realizado EPS pós-cirúrgico, quase todos se mostraram alterados. Tal facto demonstra a necessidade de manter a vigilância após o tratamento de SAOS nas crianças abaixo dos dois anos e de alargamento do controlo por EPS.

## Bibliografia

- Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD *et al.* Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome – Clinical Practice Guideline. *Pediatrics* 2012;130:576-84.
- Brockmann PE, Schaefer C, Poets A, Poets CF, Urschitz MS. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2013;17(5): 331-40.
- Ramgopal S, Kothare SV, Rana M, Singh K, Khatwa U. Obstructive Sleep Apnea in Infancy: A 7-Year Experience at a Pediatric Sleep Center. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49(6):554-60.
- Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* 2004;27(5):997-1019.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL 2007.
- Katz ES, Marcus CL. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Infants and Children. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, 1<sup>st</sup> ed. *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*. Elsevier Saunders; 2005: 197-210.
- Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M *et al.* Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999;109:1901e7.
- Sanchez I, Vega-Briceño L, Muñoz C *et al.* Polysomnographic findings in 320 infants evaluated for apneic events. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:215-21.
- Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD *et al.* Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome – Technical Report. *Pediatrics* 2012;130:e714-e755.
- Qubty WF, Mrelashvili A, Kotagal S, Lloyd RM. Comorbidities in Infants with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10(11):1213-6.
- Cheng J, Elden L. Outcomes in Children Under 12 Months of Age Undergoing Adenotonsillectomy for Sleep-Disordered Breathing. *Laryngoscope* 2013; 123(9):2281-4.
- Mindell JA and Owens JA. Sleep-disordered Breathing and Obstructive sleep Apnea Syndrome. In: Mindell JA and Owens JA (eds). *A Clinical Guide to Pediatric Sleep - Diagnosis and Management of Sleep Problems*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2010;14:100-15.
- Alves D, Sampaio M, Figueiredo R, Leão M. Lateral meningocele syndrome: additional report and further evidence supporting a connective tissue basis. *Am J Med Genet* 2013; 161A: 1768-72.
- Nieminen P, Löppönen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Löppönen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002;109(4):e55.
- Robinson JG, Wilson C, Otteson T, Chakravorty SS, Mehta DK. Analysis of outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in infants. *Laryngoscope* 2013;123:2306-14.
- Brigance JS, Miyamoto RC, Schilt P *et al.* Surgical management of obstructive sleep apnea in infants and young toddlers. *A Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2009;140:912-6.
- Alonso-Álvarez ML, Canet T, Cubell-Alarco M *et al.* Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños. *Arch Bronconeumol*, 2011; 47(Supl 5):2-18.
- Don DM, Geller KA, Koempel JA, Ward SD. Age specific differences in pediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngo*, 2009;73:1025-8.
- Vandeleur M, Widger J. Sleep disordered breathing in preschool children; still smart but for how long? *Sleep Breath DOI* 10.1007/s11325-015-1217-8. Published online: 02July2015.
- Gozal-Kheirandish L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2008;122 (1):149-55.