

# 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.

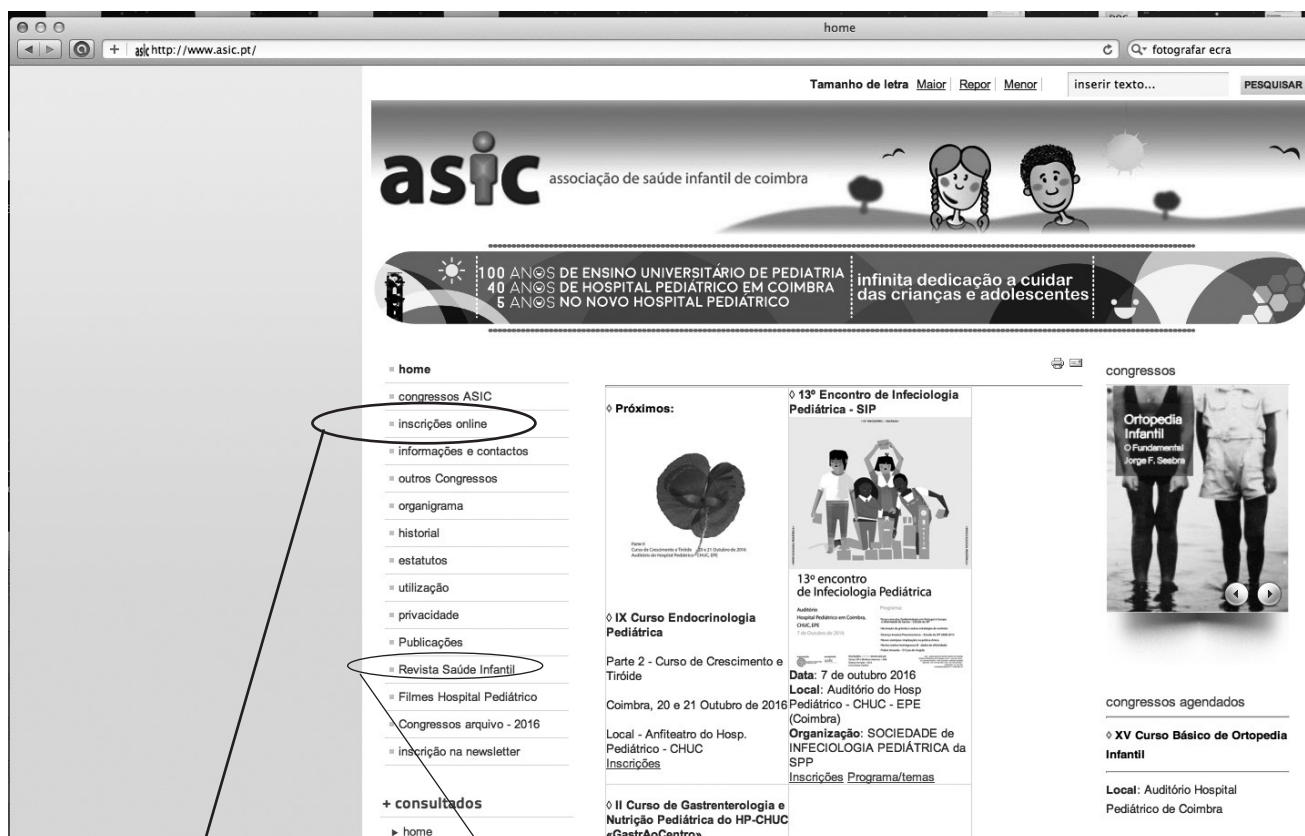
O objetivo da publicação especial atual é publicar artigos que tinham valor científico para ser aceites mas cuja mesma foi sendo atrasada, facto pelo qual pedimos as mais sinceras desculpas.

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**

# Segurança e eficácia da indução de tolerância oral na alergia às proteínas do leite de vaca

## Safety and efficacy of oral tolerance induction on cow's milk protein allergy

Elsa Lima Teixeira<sup>1</sup>,  
Joana Miguéis<sup>2</sup>, Carla Chaves Loureiro<sup>2</sup>, Sónia Lemos<sup>2</sup>

### Resumo

**Introdução:** A alergia às proteínas do leite de vaca mediada por IgE (APLV) é a alergia alimentar mais frequente em idade pediátrica, sendo a exposição accidental comum. A indução de tolerância oral (ITO) é uma nova abordagem terapêutica. Neste trabalho foi avaliada a segurança e eficácia de um protocolo de ITO ao leite de vaca (LV) em crianças com APLV persistente mediada por IgE.

**Material e métodos:** Análise retrospectiva de dez doentes que realizaram ITO ao LV entre março de 2012 e outubro de 2014. Foi usado LV puro, com ingestão oral de doses progressivamente maiores, em regime de Hospital de Dia e sob supervisão médica até à dose de 200 ml por dia.

**Resultados:** Os doentes tinham entre 5 - 17 anos de idade. Durante a fase de progressão, dois tiveram anafilaxia. A dose alvo foi alcançada em oito durante um período médio de seis meses (dois desistiram). Na fase de manutenção, um teve urticária após ingestão excessiva de proteínas de leite de vaca (PLV). Em média dois anos e meio após término da ITO, um doente atingiu tolerância permanente, cinco tolerância indeterminada (consomem a dose diária de LV e alimentos que contêm leite) e outro tolerância limitada (consome a dose diária mas reage se ingerir uma quantidade elevada de PLV). Um doente perdeu o efeito protetor.

**Conclusão:** Estes resultados permitem afirmar que a ITO pode ser uma alternativa à abordagem tradicional da APLV- IgE mediada.

**Palavras-chave:** Alergia às proteínas do leite de vaca, indução de tolerância oral, eficácia.

### Introdução

Apesar da exposição a uma elevada quantidade de antígenos alimentares, a alergia alimentar surge apenas numa pequena percentagem de indivíduos. Isto explica-se pela aquisição de tolerância oral – um estado de inibição ativa da resposta imunitária a um antígeno após exposição por via oral.<sup>1</sup>

A alergia às proteínas do leite de vaca mediada por IgE (APLV) é a alergia alimentar mais frequente em idade pediátrica, atingindo 2 - 3% das crianças no primeiro ano de vida.<sup>2-4</sup> Oitenta por cento destas crianças tornam-se tolerantes ao leite de vaca (LV) até aos dois anos de idade.<sup>2,5,6</sup> Uma minoria nunca desenvolve tolerância e nas restantes, a tolerância desenvolve-se mais perto da adolescência e não até ao início da idade escolar, como antes se pensava.<sup>2,5,7-10</sup> As manifestações de APLV ocorrem até uma a duas horas após exposição e podem incluir urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, dificuldade respiratória,

### Abstract

**Introduction:** IgE-mediated cow's milk protein allergy (CMPA) is the most frequent food allergy in children and accidental exposure is common. Oral tolerance induction (OTI) is a new therapeutic approach. This study evaluated the safety and efficacy of an OTI protocol to cow's milk (CM) in children with persistent IgE-mediated CMPA.

**Material and methods:** Retrospective analysis of ten patients admitted for OTI to CM between March 2012 and October 2014. Pure CM was used, with oral ingestion of increasing doses on a Day Hospital regimen and under medical supervision until the dose of 200 ml per day.

**Results:** Patients were between 5 - 17 years of age. During the progression phase, two had anaphylaxis. The target dose was achieved in eight for an average period of six months (two dropped out). In the maintenance phase, one had urticaria after excessive intake of cow's milk protein (CMP). On average two and a half years after completion of OTI, a patient achieved permanent tolerance, five indeterminate tolerance (consume daily dose of CM and food containing milk) and other limited tolerance (consumes daily dose but reacts if ingest a large amount of CPM). One patient lost the protective effect.

**Conclusion:** These results allow us to state that OTI could be an alternative to the traditional approach of IgE-mediated CMPA.

**Keywords:** Cow's milk protein allergy, Oral tolerance induction, Efficacy.

**Correspondência:** Elsa Lima Teixeira - elsalimateixeira@outlook.pt

1 Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE

2 Consulta de Alergologia Pediátrica, Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

embalados e em cujos rótulos era facilmente identificado o leite. Em 17% dos casos as reações foram graves.<sup>3</sup> Estima-se que exista 75% de probabilidade de exposição accidental num período de cinco anos nos doentes em dieta de exclusão.<sup>11</sup>

A indução de tolerância oral (ITO) ao LV é uma nova abordagem terapêutica em doentes com APLV persistente e elevado risco para reações adversas graves. Consiste na administração gradual de doses crescentes de LV por via oral até uma dose equivalente à ingesta diária normal.<sup>4,5,8,10</sup> Posteriormente, o alimento deve ser consumido regularmente para manter o estado de tolerância, caso contrário o efeito protetor pode perder-se ou diminuir significativamente.<sup>5,8,9</sup>

Este trabalho teve como objetivos avaliar a segurança de um protocolo de ITO ao LV e a sua eficácia a curto e a longo prazo em dez crianças com APLV mediada por IgE persistente, seguidas numa Consulta de Alergologia Pediátrica.

Material e métodos

Efetuuou-se a análise retrospectiva dos processos clínicos de dez doentes com APLV-IgE mediada que realizaram ITO ao LV entre março de 2012 a outubro de 2014. No protocolo foi usado como alérgeno o LV puro, com ingestão oral de doses progressivamente maiores, sempre em regime de Hospital de Dia e sob supervisão médica até à dose alvo de 200 ml por dia. (Tabela 1) Não foi administrada qualquer medicação profilática. Após a administração da dose, os doentes permaneciam pelo menos duas horas em vigilância. A dose tolerada era mantida no domicílio e a progressão sempre realizada em meio hospitalar. Em todos os casos, foi obtido previamente o consentimento informado, entregue uma folha para registo de ocorrências e um plano escrito com indicações claras e precisas para a administração de adrenalina autoinjetável. No domicílio, a dose era sempre administrada ao final do dia e o exercício físico estava contraindicado nas duas horas seguintes. Em caso de doença/febre a dose era reduzida para a dose anterior.

Tabela 1• Protocolo de Indução de Tolerância Oral ao Leite de Vaca.

1º dia*	2º dia*	3º dia	Posterior
<u>Intervalo 30 minutos</u>	<u>Intervalo de 30 minutos</u>		<u>Aumento da dose cada 1-3 Semanas</u>
0,1 ml de solução 1/10000 SL	0,1 ml de 1/10	0,1 ml LV	0,2 ml
0,1 ml de 1/10000	0,5 ml de 1/10		0,4 ml
0,5 ml de 1/10000			0,8 ml
0,1 ml de 1/1000			1,5 ml
0,5 ml de 1/1000			3 ml
0,1 ml de 1/100			6 ml
0,5 ml de 1/100			12 ml
			24 ml
			50 ml
			100 ml
			150 ml
			200 ml

Legenda: \*Leite de vaca diluído em água. LV- Leite de Vaca; SL- Sublingual.

A segurança do protocolo foi avaliada pelo número reações alérgicas graves durante a fase de progressão. A eficácia, pelo número de doentes que alcançou a dose de 200 ml de LV, e a eficácia a longo prazo, pelo número de doentes que mantinha tolerância (permanente, indeterminada ou limitada) entre o fim do protocolo e dezembro de 2015 (1,1 a 3,3 anos depois, média 2,5 anos).

Definiu-se **tolerância permanente** quando a ingestão do alimento não se associou a sintomatologia alérgica mesmo quando o seu consumo foi descontinuado e portanto, o doente tem uma **dieta normal**. Definiu-se **tolerância indeterminada** a ausência de sintomatologia alérgica com a ingestão da dose diária de LV e de alimentos contendo leite (**consu-**

**mo diário e dieta sem limitações conhecidas**) e **tolerância limitada** quando o doente tolera a dose diária de LV mas tem conhecimento que reage quando ultrapassa em muito a quantidade habitualmente tolerada (**consumo diário e dieta com limitações conhecidas**).

Resultados

Os dez doentes tinham entre 5 - 17 anos de idade (média de dez anos) quando iniciaram o protocolo e seis eram do género masculino. Todos apresentavam APLV persistente mediada por IgE, com sintomas inicia-

dos no primeiro ano de vida e manifestações alérgicas moderadas a graves nos 12 meses prévios ao início da ITO, ainda que sob dieta de exclusão (exposições acidentais).

Durante a fase de progressão, todos os doentes apresentaram reações alérgicas ligeiras a moderadas (prurido bucal, sensação de picadas na boca e tosse persistente) imediatamente após a administração do LV, que resolveram espontaneamente ou foram tratadas com anti-histamínico oral. Dois doentes tiveram anafilaxia – um em meio hospitalar com a dose de 1,5 ml e outro no domicílio. Este último já tolerava 175 ml de LV e a anafilaxia ocorreu num jogo de futebol minutos depois da administração da dose (anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos - FDEIA). Em ambos os casos, a sintomatologia resolveu rapidamente com administração de adrenalina intramuscular.

Dois doentes desistiram durante a fase de progressão (o doente de 17 anos após anafilaxia com a dose de 1,5 ml e um doente de cinco anos com tosse persistente em todas as sessões). A dose de 200 ml/dia foi alcançada em oito doentes durante um período médio de seis meses. Durante a fase de manutenção (consumo diário de 200 ml de LV em

casa), um doente teve urticária após ingestão excessiva de proteínas de LV (adolescente que pouco tempo depois da dose de 200 ml ingeriu um gelado de natas). Após este incidente, todos os doentes foram aconselhados a reduzir o consumo diário de 200 para 150 ml, de forma a diminuir o risco de reações caso fosse ultrapassado o limite tolerado nas horas imediatas à ingestão da dose diária.

Atualmente (média de dois anos e meio após término da ITO), sete dos oito doentes que terminaram o protocolo toleram proteínas do leite de vaca (PLV). Cinco consomem 150 ml de LV e alimentos que contêm leite sem limitação conhecida (tolerância indeterminada) e um bebe a dose diária e tem o cuidado de não ingerir grande quantidade de PLV nas horas seguintes (tolerância limitada). Dois doentes deixaram de beber a dose diária de LV por intolerância ao sabor. No entanto, um mantém o consumo de alimentos que contêm leite, sem apresentar qualquer tipo de reação (tolerância permanente). O outro, reiniciou exclusão do LV da dieta após urticária com angioedema com a aplicação de cera depilatória contendo LV. Em nenhum caso ocorreu anafilaxia. (Figura 1)

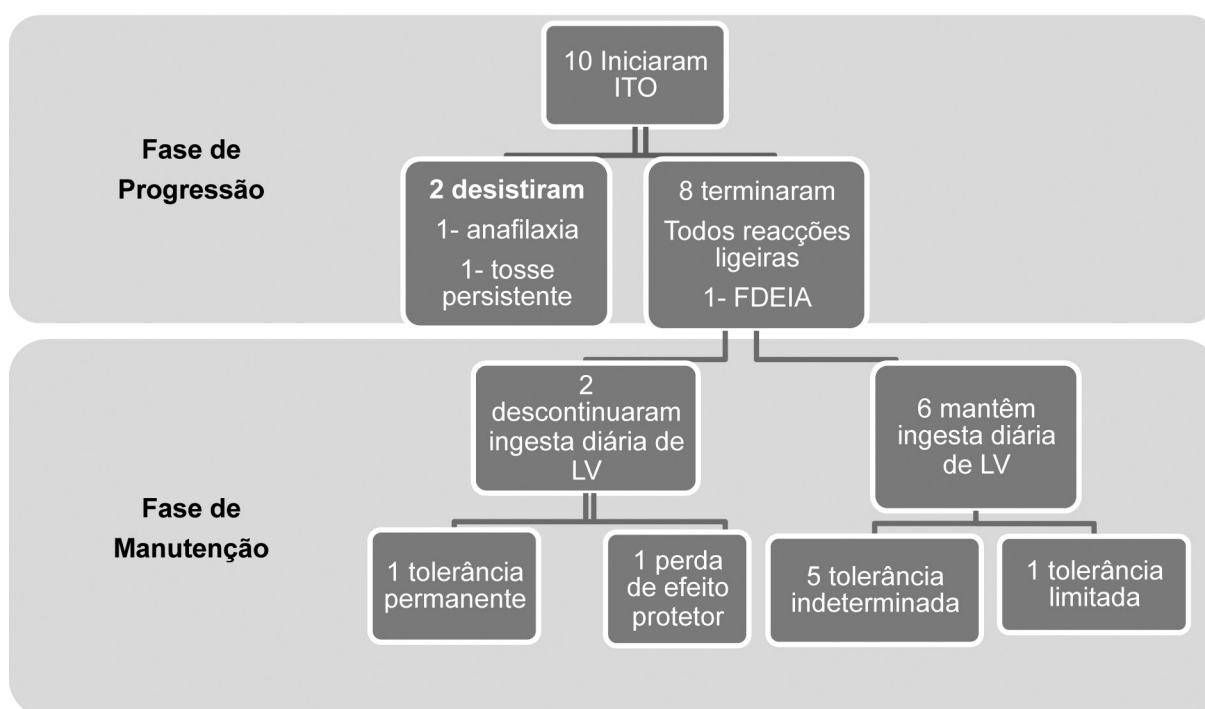


Figura 1 • Esquematisação dos resultados da Indução de Tolerância Oral (ITO) ao Leite de Vaca (LV) no nosso grupo de doentes. (FDEIA- anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos).

## Discussão e conclusão

A ITO tem sido extensamente investigada na abordagem da APLV grave, sobretudo em idade pediátrica pelo risco de reações graves e potencialmente fatais após exposições acidentais. Baseia-se no conhecimento de que a exposição oral/intestinal ao alérgeno induz tolerância. Dependendo dos objetivos, a dose final tolerada pode ser uma pequena dose protetora em caso de exposição acidental ou uma dose que permita uma dieta sem restrições.<sup>4</sup> Consiste numa fase de

indução ou progressão, com a administração de doses progressivamente maiores de LV e a um ritmo variável (mais lento em doentes com reações adversas), até atingir uma dose comparável à ingestão diária habitual (150 - 200 ml). Segue-se a fase de manutenção, com consumo diário da quantidade máxima tolerada.<sup>6,7,9,10</sup> Durante a fase de progressão, as reações adversas são frequentes (45 - 80%), ainda que ligeiras e a maioria não necessite tratamento.<sup>4-11,13,14</sup>



Neste grupo, todos os doentes apresentaram manifestações alérgicas ligeiras em algum momento da fase de progressão que resolveram espontaneamente ou após anti-histamínico oral. Apenas houve dois casos de anafilaxia. No caso da FDEIA, a reação ocorreu durante o exercício físico, poucos minutos após a administração de LV no domicílio. É uma situação previsível, para a qual o doente estava informado, causada pelo rápido aumento da concentração de proteínas de LV na corrente sanguínea causada pelo aumento da absorção intestinal durante o exercício. Neste caso, o excesso de confiança descurou a normal vigilância. O doente continuou o protocolo e atingiu a dose de 200 ml. Reações sistêmicas com doses previamente toleradas estão descritas em contexto de exercício, doença ou asma mal controlada, mas são evitáveis com a evicção de esforço físico nas duas horas após a administração do LV e redução da dose durante o período de doença, respetivamente.<sup>4,5,7-9,11,14</sup> O outro caso de anafilaxia, ocorreu num doente com APLV grave que apresentou sintomas desde a administração de doses mínimas, obrigando a progressão muito lenta. O doente não prosseguiu o protocolo e reiniciou dieta isenta de proteínas de LV. Posteriormente teve mais duas reações anafiláticas por exposições acidentais. É certo que a ITO não é isenta de reações adversas, mas o risco de uma reação após ingestão inadvertida é seguramente superior ao risco de uma reação durante um procedimento controlado sob supervisão médica.<sup>4,10</sup> Quanto mais grave a alergia alimentar melhor o custo/benefício da ITO mas também maior o risco de reação.<sup>6,11</sup> Atualmente, sete dos oito doentes que atingiram a dose máxima de 200 ml, toleram PLV - um atingiu a tolerância permanente e tem uma dieta normal, cinco atingiram uma tolerância indeterminada (mantêm o consumo diário de LV, e até há data têm uma dieta sem restrições) e um atingiu uma tolerância limitada (tem conhecimento que pode reagir se ingerir uma quantidade de proteínas de LV muito superior ao habitual). Uma doente perdeu o efeito protetor pela ausência de ingestão regular de LV. Após ITO bem-sucedida, seguida de dieta de exclusão de leite, a perda de tolerância pode ocorrer em apenas seis semanas. No entanto, a dose mínima para desencadear uma reação é supe-

rior àquela no início da ITO e bem acima da maioria em exposições acidentais, conferindo algum grau de proteção. De forma a manter a tolerância, o alérgeno deve ser incluído na dieta habitual por um período indefinido de tempo.<sup>7,15</sup> No estudo de Salmivesi *et al* a tolerância alcançada manteve-se em 79% dos casos pelo menos três anos após ITO se o consumo diário de LV ou derivados fosse mantido. Segundo o mesmo autor, a dose mínima para desencadear reação pode aumentar ao longo do tempo com o consumo diário de LV.<sup>13</sup>

Numa meta-análise foi demonstrado que a probabilidade de alcançar a tolerância completa, ao LV, entendida como a capacidade de tolerar pelo menos 150 ml de leite e consumir laticínios ou produtos que contêm leite, é dez vezes superior em crianças com APLV mediada por IgE sob ITO comparativamente à dieta de exclusão.<sup>9</sup> Longo *et al* avaliou a eficácia e segurança da ITO em crianças com APLV grave. Após um ano, 36% das crianças no grupo de ITO alcançaram a tolerância completa, não se tendo verificado o mesmo em nenhuma criança no grupo controlo ( $p < 0,001$ ). Em 54% dos casos a tolerância foi parcial, conferindo proteção contra a exposição acidental a pequenas quantidades de alérgeno.<sup>11</sup> Salmivesi *et al* também demonstrou a eficácia da ITO na APLV grave em 80% dos casos tratados.<sup>13</sup> Os resultados da ITO ao leite são encorajadores, com uma eficácia descrita entre 75 e 86%.<sup>4,6,10</sup> Apesar dos bons resultados obtidos neste e noutros estudos, há questões essenciais para as quais ainda não há resposta. Uma delas é a quantidade máxima de proteínas de LV que podem tolerar doentes que atingiram a tolerância indeterminada, a outra, a quantidade mínima de proteínas de LV a administrar aos doentes que sabem ter uma tolerância limitada de modo a prevenir reações sem perda do efeito protetor. Neste grupo, a ITO foi segura e permitiu que sete dos oito doentes com ALPV-IgE mediada tolerem PLV. Não temos contudo a certeza que não reajam a uma quantidade excessiva de LV, mas o risco de reação grave é sem dúvida menor e a qualidade de vida melhor.

Apesar das incertezas, estes resultados permitem afirmar que a ITO pode ser uma alternativa à abordagem tradicional da ALPV- IgE mediada.

## Bibliografia

- Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3-12
- Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:8-12
- Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, Díaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:883-8.
- Sánchez-García S, del Río PR, Escudero C, García-Fernandez C, Ramirez A, Ibáñez MD. Efficacy of oral immunotherapy protocol for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy. *IMAJ* 2012;14:43-47
- Passalacqua G, Landi M, Pajno GB. Oral immunotherapy for cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:271-7.
- Álvaro M, Giner MT, Vázquez M, Lozano J, Domínguez O, Piquer M *et al*. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. *Eur J Pediatr* 2012;171:1389-95
- Khoriati E, Umetsu DT. Oral immunotherapy for food allergy: towards a new horizon. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:3-15
- Crisafulli G, Caminiti L, Pajno GB. Oral desensitization for immunoglobulin E-mediated milk and egg allergies. *Isr Med Assoc J* 2012;14:53-6.
- Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N *et al*. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:363-74.
- Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M *et al*. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:376-81.
- Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L *et al*. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.
- Barbi E, Longo G, Berti I, Matarazzo L, Rubert L, Saccari A *et al*. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:41-50
- Salmivesi S, Korppi M, Makela MJ, Paassilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr* 2012;102:172-176
- Barbi E, Longo G, Berti I, Neri E, Saccari A, Rubert L *et al*. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in-hospital "rush" phase. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:18-25
- Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S. *et al*. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448-55.

# Distúrbios do Sono em Idade Pediátrica – recomendações para uso da Melatonina

## *Sleep Disorders in Pediatric Age – Melatonin's clinical recommendations*

Isabel Serra Nunes<sup>1</sup>, Joana Rodrigues<sup>1</sup>, Raquel Guedes<sup>2</sup>, Hugo Tavares<sup>2</sup>

### Resumo

**Introdução:** O sono é fundamental para o adequado crescimento e desenvolvimento da criança. Estima-se que entre 15 a 30% das crianças apresentem distúrbios do sono. A melatonina é uma das hormonas responsáveis pela regulação do ciclo sono-vigília, sendo amplamente utilizada no tratamento destes distúrbios. Existem poucos estudos sobre a sua segurança e utilização em idade pediátrica, pretendendo-se, com este trabalho rever a literatura mais recente e elaborar orientações para a sua utilização nesta faixa etária. **Métodos:** Pesquisa na base de dados eletrónica PubMed com os termos *melatonin*, *sleep disorders* e *pediatric*; inclusão de trabalhos publicados entre fevereiro/2001 e Junho/2015. **Resultados / discussão:** Os distúrbios do sono mais frequentes em idade pediátrica são a Insónia por Higiene de Sono Inadequada, a Insónia Comportamental, a Síndrome das Pernas Inquietas e a Síndrome de Atraso de Fase. A melatonina, produzida pela glândula pineal, tem como principal função a regulação do ciclo sono-vigília. Estudos recentes consideram que a sua administração exógena por ciclos curtos é segura no tratamento de distúrbios de sono em idade pediátrica. A dose e momento de administração variam de acordo com a idade e o tipo de desregulação do sono (efeito cronobiológico versus hipnótico). A administração desta hormona deve ser sempre precedida e acompanhada pela instituição de medidas cognitivo-comportamentais e não está recomendada no tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas. **Conclusão:** A melatonina parece ser um fármaco seguro e eficaz no tratamento de distúrbios do sono em idade pediátrica. Existem ainda poucos trabalhos em idade pediátrica pelo que são necessários mais estudos neste grupo etário.

**Palavras-chave:** melatonina, distúrbio do sono, pediatria

### Abstract

**Introduction** Sleeping is essential for adequate growth and development in children. It is estimated that between 15 and 30% of children present with sleep disorders. Melatonin is one of the regulating hormones of the sleep-wake cycle, and is widely used in the treatment of these disorders. There are few studies on its use and safety in children, and this study aims at reviewing the latest literature and trying to develop guidelines for its use in pediatric patients. **Methods:** Electronic database research (PubMed) using the words *melatonin*, *sleep disorders* and *pediatric*; papers published between February/2001 and June/2015 were included. **Results / Discussion:** The most common sleep disorders in children are insomnia by inadequate sleep hygiene, behavioral insomnia, the restless legs syndrome and delayed sleep phase syndrome. Melatonin is produced by the pineal gland and its main function is to regulate the sleep-wake cycle; it is considered safe in short term cycles in children. Dose and time of administration vary according to the age and type of sleep dysregulation (chronobiological versus hypnotic effect). The administration of this hormone should always be preceded and/or accompanied by cognitive-behavioral measures and is not recommended in the treatment of restless legs syndrome. **Conclusions:** Melatonin seems to be a safe and effective drug for the treatment of pediatric sleep disorders. There are few studies in children and more research is needed in this particular group.

**Keywords:** melatonin, sleep disorders e pediatric

### I - Introdução

O sono desempenha um papel determinante no crescimento, desenvolvimento e aprendizagem da criança. A duração ótima do sono noturno varia em função de diversos fatores como a idade, atividade física, estado emocional e de saúde da criança, entre outros. As horas diárias de sono necessárias diminuem com o crescimento da criança. Um recém-nascido dorme, em média, entre 16 e 18 horas por dia; aos dois anos, a criança necessita de 13 horas de sono diário; entre os três e os cinco anos espera-se que a criança durma entre 10-12 horas. A partir dos seis anos estima-se que 10 horas sejam suficientes e os adolescentes necessitam entre 8 e 10 horas de sono noturno. Estima-se que entre 15 a 30% das crianças apresentem, em alguma altura da sua vida, um distúrbio do sono.<sup>1,2,3</sup> Este valor pode atingir os 80% em crianças com perturbações do desenvolvimento.<sup>1</sup>

O relógio circadiano é uma das funções biológicas essenciais para os organismos vivos, atuando como regulador do sistema homeostático. Este sistema inclui diversas funções como a secreção hormonal e o ciclo sono-vigília. Uma das hormonas fundamentais nesta regulação é a melatonina, segregada predominantemente pela glândula pineal.<sup>4</sup> A melatonina é um fármaco amplamente utilizado no tratamento de distúrbios do sono em adultos mas também em idade pediátrica.<sup>1-5</sup> Existem vários estudos recentes, nomeadamente em idade pediátrica, mas com amostras limitadas e seguimento curto.<sup>2,3</sup> Algumas sociedades internacionais publicaram normas orientadoras, sendo que mesmo estas suportam a necessidade de mais investigação.<sup>1,2</sup> A pertinência deste trabalho prende-se com a necessidade de revisão dos trabalhos e recomendações mais recentes e elaboração de proposta de orientações para a utilização da melatonina na idade pediátrica.

**Correspondência:** isabelserranunes@gmail.com

1 Centro Hospitalar de Entre-o-Douro-e-Vouga; 2 Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

## Métodos

Pesquisa sistematizada da literatura na base de dados eletrônica Pub-Med. Os termos MESH de pesquisa utilizados foram *melatonin*, *sleep disorders* e *pediatric*; foram incluídos artigos publicados entre Fevereiro de 2001 e Junho de 2015.

## II - Distúrbios sono em idade pediátrica

Dificuldades em iniciar ou manter o sono podem afetar até um terço das crianças ou adolescentes.<sup>1,3</sup> Trinta minutos é o período de tempo considerado normal para iniciar o sono (desde que se deita até adormecer - *período de latência do sono*)<sup>2,3</sup>; sendo que aumentos de 15 minutos ou mais são considerados clinicamente relevantes.<sup>3</sup>

Os estudos descrevem que 11% dos lactentes entre os 6 e 12 meses apresentam períodos de latência do sono aumentados.<sup>1</sup> Na fase da adolescência existem relatos de sintomas de insônia em 18% dos jovens.<sup>1</sup>

A insônia infantil refere-se a dificuldade mantida em iniciar/manter o sono ou alterações na sua qualidade, com repercussões funcionais na criança e/ou família.<sup>1</sup> Os sintomas de insônia incluem fadiga, desatenção, irritabilidade e ansiedade. A sua cronicidade pode condicionar comorbidades como depressão ou dificuldades de aprendizagem com repercussão no desempenho escolar.<sup>2</sup>

A Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD) define os diferentes distúrbios do sono em idade pediátrica.<sup>1</sup> O diagnóstico diferencial da criança com dificuldades no início do sono inclui:

- *Insônia por Higiene de Sono Inadequada* (como por exemplo ausência de rotinas de horários ou tempo de sono insuficiente)<sup>2</sup>
- *Insônia Comportamental* - este tipo de insônia resulta de alterações comportamentais da criança e/ou cuidadores e pode ser diferenciada em 2 grupos distintos: insônia do tipo *associação para iniciar o sono* (em que são exigidas aos cuidadores condições especiais antes da criança ir dormir ou quando acorda durante a noite) ou insônia por ausência de limites (em que a criança se recusa a ir ou regressar para a cama e o cuidador não consegue estabelecer limites e regras)<sup>2</sup>
- *Síndrome das Pernas Inquietas (SPI)* – transtorno neurológico crônico sensitivo-motor, caracterizado por necessidade urgente de mobilização dos membros inferiores em repouso; a sintomatologia aparece ou agrava ao final do dia e melhora com o movimento<sup>1</sup>
- *Síndrome de Atraso de Fase (SAF)* – distúrbio primário do sono caracterizado por atraso superior a 2 horas nos horários de início do sono e do despertar (em relação a horários socialmente aceites)<sup>1,6</sup>.

O distúrbio pediátrico mais comum é a insônia comportamental por ausência de limites claros. Os adolescentes apresentam frequentemente dificuldade em iniciar o sono, o que pode ser explicado pelo atraso na secreção endógena de melatonina.<sup>1</sup> Este atraso é fisiológico e progressivo ao longo do tempo, tornando-se mais pronunciado na adolescência podendo progredir para SAF (incidência estimada de 7-16% em

adolescentes).<sup>1,6</sup> Outras etiologias, como perturbações da ansiedade, consumo de produtos ricos em cafeína/estimulantes, drogas de abuso ou fármacos, também são causa de insônia nesta fase.<sup>1</sup>

## III - Melatonina – Fisiologia, Metabolismo e efeitos laterais

### Fisiologia e metabolismo

A melatonina, ou n-acetil-5-metoxi-triptamina, é uma hormona produzida predominantemente pela glândula pineal durante a noite.<sup>1,4</sup> A sua secreção é regulada pelo núcleo supraquiasmático hipotalâmico, determinante do ritmo circadiano.<sup>1</sup> A glândula pineal sintetiza a melatonina a partir do triptofano proveniente da dieta, que após hidroxilação e descarboxilação se converte em serotonina e posteriormente em melatonina.<sup>2,3</sup> A produção da melatonina é inibida pela luz e pelos agentes bloqueantes betadrenérgicos; a sua síntese é regulada por fatores nutricionais como a disponibilidade de triptofano, piridoxina e folato na dieta.<sup>1,5</sup>

Existem outros órgãos produtores de melatonina com a retina, o trato gastrointestinal, pele, medula óssea e linfócitos. Esta produção em diferentes órgãos e sistemas aponta para os efeitos desta hormona para além da regulação do ritmo vigília-sono. A melatonina apresenta, entre outras, propriedades oncostáticas e imunológicas e atividade antioxidante e osteoprotetora.<sup>1,4</sup> Existem cada vez mais trabalhos que descrevem a sua associação com numerosas patologias nomeadamente neurodegenerativas, autoimunes, endócrinas e oncológicas.<sup>1</sup>

Cerca de 90% da melatonina é eliminada pelo metabolismo hepático; uma pequena proporção não é metabolizada e é eliminada pela urina.<sup>4</sup> A secreção endógena de melatonina não é uniforme ao longo de todo o dia: a secreção aumenta durante a noite e está diminuída durante a fase de luz do dia (ritmo circadiano). Esta função biológica inicia-se nos primeiros meses de vida com maturação progressiva do ciclo, que se finaliza pelos 5-6 meses.<sup>4</sup> O desenvolvimento fisiológico normal determina redução nos valores de melatonina secretada a partir da fase pubertária assim como o atraso desta secreção na fase da adolescência.<sup>1</sup>

O momento de início da secreção noturna de melatonina (*dim light melatonin onset* - *DLMO*) ocorre aproximadamente 2 horas antes do início do sono. O DLMO é considerado o melhor marcador de fase do relógio circadiano e pode ser determinado mediante o doseamento seriado dos valores de melatonina plasmáticos ou salivares ou mediante a análise de uma agenda com registo do sono livre.<sup>1</sup>

### Efeitos laterais

A administração de melatonina em adultos em doses diárias até 300mg não produz efeitos adversos importantes. Em caso de sobredosagem, o efeito esperado é o aumento da sonolência. Não estão descritos efeitos secundários em trabalhos com seguimento durante 10 anos.



Em adultos, a frequência de cefaleias, náuseas, vômitos e sonolência não difere do placebo. Pontualmente foi descrita hipertransaminase-mia que resolve após suspensão terapêutica.<sup>1</sup>

Em crianças os dados são bastante mais escassos. A sua administração parece ser segura por um curto período de tempo (4 semanas).<sup>1,3</sup> Alguns estudos fazem referência a efeitos minor (sensação de frio, tonturas e anorexia) no início do tratamento mas que são autolimitados, com resolução em poucos dias.<sup>2</sup> Outros estudos referem, ainda, ausência de efeitos laterais superiores ao placebo.<sup>1,3</sup> Atualmente não existe informação sobre os efeitos do seu uso a longo prazo. Os estudos mais prolongados incluem seguimento inferior a 3 anos.<sup>1</sup>

Alguns estudos descrevem alguns efeitos em situações particulares.<sup>1,3</sup> Os resultados da utilização de melatonina em doentes epiléticos são contraditórios, sendo que alguns descrevem melhoria da atividade epiléptica enquanto outros sustentam precaução em casos de epilepsia ativa.<sup>1</sup> Um outro risco potencial é a alteração do desenvolvimento gonadal: vários trabalhos descrevem a possibilidade de antecipação pubertária em crianças com ausência de secreção de melatonina pela glândula pineal.<sup>1,5</sup> Estes dados vão de encontro ao conhecimento atual que defende uma redução significativa na produção noturna de melatonina durante a puberdade.<sup>1,6</sup> Os estudos são ainda controversos neste tema pelo que não existe indicação formal para atraso do início da melatonina após a puberdade.<sup>1,3</sup>

Uma outra associação em estudo é no metabolismo da insulina. Existe alguma evidência que suporta alterações nos níveis glicémicos e, conseqüente, alteração na tolerância oral à glicose após terapêutica com esta hormona em adultos.<sup>1</sup>

Assim, as recomendações atuais defendem precaução na administração de melatonina em caso de patologia autoimune, tumores hematológicos, asma mal controlada, diabetes ou epilepsia ativa, entre outros.<sup>1</sup>

#### IV - Melatonina: recomendações gerais em idade pediátrica

A bibliografia atual defende que a melatonina é o único fármaco seguro na terapêutica a curto prazo (4 semanas) de crianças e adolescentes com distúrbios do sono.<sup>2,3,7</sup> Algumas recomendações suportam o seu uso após os 6 meses de idade<sup>1</sup> enquanto outras adiam a sua introdução para os 2 anos de idade.<sup>2</sup> Não obstante ser considerado como fármaco seguro, deve ser sempre introduzido sob orientação médica.<sup>3</sup> Apesar de bem demonstrado o papel desta hormona no sono e no seus distúrbios, os estudos experimentais e ensaios clínicos são escassos na idade pediátrica.<sup>1,2</sup> Os resultados descrevem que é eficaz na redução da latência e na antecipação do início do sono.<sup>1,5,7</sup> Estes efeitos relacionam-se mais com o momento de administração da melatonina (efeito cronobiótico) do que com a sua dose, uma vez que a administração antecipa o início do DLMO.<sup>1,6,7</sup> Quando esta antecipação é significativa, o tempo total de sono também aumenta.<sup>1,5</sup> A dose considerada eficaz inclui um largo espectro (0,3-10 mg/dia).<sup>1</sup>

#### Atuação na criança ou adolescente com dificuldade no início do sono

A avaliação dos distúrbios de sono deve iniciar com a exclusão de outras patologias condicionadoras de insónia como, por exemplo, síndromes de apneia do sono, patologia ansiosa ou síndromes depressivas.<sup>2</sup> Posteriormente, deve-se proceder à investigação sobre o distúrbio implicado: insónia de início, síndrome de atraso de fase ou síndrome de pernas inquietas são os mais frequentes.<sup>1</sup>

A abordagem terapêutica inicia-se com a introdução de medidas cognitivo-comportamentais e de higiene adequada do sono (tabela 1).<sup>1</sup>

Esta abordagem, apesar de morosa, é geralmente bastante eficaz na resolução da insónia comportamental, particularmente a do tipo por ausência de imposição de limites.<sup>2</sup> Não obstante, alguns casos de insónia comportamental podem ser refratários e necessitar de intervenção farmacológica.<sup>2</sup> A melatonina tem-se revelado eficaz como ferramenta de apoio à terapia cognitivo-comportamental.<sup>1</sup>

#### Uso da melatonina em crianças e adolescentes

A terapêutica farmacológica pode estar indicada quando a terapia cognitivo-comportamental falha ou nos casos de SAF. Como referido, o efeito da melatonina é mais fortemente dependente do momento da sua administração do que da dose.<sup>1,4</sup> O seu efeito cronobiológico é obtido quando é administrada 5 a 6 horas antes do DLMO com redução da latência do sono e antecipação do início deste; para obter efeito hipnótico a toma deve ser coincidente com o DLMO, isto é, 1 a 2 horas antes do início do sono.<sup>1,2</sup>

Na tabela 2 estão sistematizadas as recomendações da utilização da melatonina.

##### a) Insónia de início do sono

A bibliografia mais atual, incluindo estudos em adultos, crianças e adolescentes, determina a necessidade de tratamento multifatorial na insónia de início do sono. A melatonina está indicada nos casos refratários à terapêutica comportamental.<sup>1</sup> Quando comparada com o placebo, a melatonina diminui o tempo de latência do sono (de 60 minutos ou mais para aproximadamente 30 minutos) e aumenta o tempo total de sono.<sup>1,2</sup>

A dose ótima não foi ainda estabelecida: propõe-se iniciar com uma dose de 1-3 mg, em lactentes e crianças pré-escolares; 2,5-5 mg em crianças maiores e adolescentes; com ajuste progressivo da dose de acordo com a resposta.<sup>1,7</sup> Em crianças com alterações neurológicas a dose recomendada varia entre 3-15 mg.<sup>1</sup>

Nestes casos deve ser administrada sempre à mesma hora e entre 30-60 minutos antes da hora habitual de dormir.<sup>1</sup>

O tratamento deve ser realizado durante 3 semanas em lactentes e crianças e até 4 semanas em adolescentes. Não foi ainda estabelecida segurança terapêutica acima de 4 semanas de tratamento.<sup>1,2,4</sup> Sabe-se, no entanto, que nestes casos, a suspensão da terapêutica condiciona reaparecimento da sintomatologia em 1 semana em 90% dos casos.<sup>1</sup>

Tabela 1 • Medidas Cognitivo-comportamentais recomendadas no tratamento da insónia de início do sono em idade pediátrica<sup>1,2,6</sup>

Medidas Cognitivo-comportamentais recomendadas no tratamento da insónia de início do sono em idade pediátrica	
<b>Medidas de Higiene do sono</b>	
Instituir rotinas prévias ao sono (por exemplo, lavar os dentes, ler uma história, etc)	
Estabelecer horários de deitar e levantar da cama com tempo de sono adequado à idade da criança e cumpri-los	
Evitar sestas muito longas durante o dia e após as 17 horas	
Não associar o sono/dormir a punição ou castigo	
<b>Medidas Ambientais</b>	
Proporcionar ambiente agradável e acolhedor no quarto da criança e evitar castigos neste local	
Promover um ambiente calmo e silencioso	
Temperatura ambiente no quarto entre 19 e 22 °C	
Facilitar a entrada de luz no quarto pela manhã (favorece um início mais precoce do sono)	
Incentivar a atividade física diária mas evitar exercício próximo da hora de dormir	
Concluir o uso da tecnologia (internet, computadores, jogos, móveis, etc.) até pelo menos 1 hora antes do início das rotinas do sono	
<b>Medidas Alimentares</b>	
Evitar deitar a criança com sensação fome	
Separar a última ingestão pelo menos meia hora antes do início do sono	
Evitar bebidas excitantes-estimulantes (colas, chá, café, etc.) - totalmente ou a partir de meio-dia, de acordo com a idade	
Promover a ingestão moderada de alimentos ricos em hidratos de carbono e triptofano (carne, peixe, ovo e derivados de leite)	

Tabela 2 • Recomendações para utilização de melatonina nos diferentes distúrbios do sono. (DLMO - *dim light melatonin onset*)<sup>1,2,7</sup>

			Distúrbios do Sono		
			Insónia de Início	Síndrome Atraso Fase	Síndrome Pernas Inquietas
Terapêutica com Melatonina	Objetivo		Redução da latência do sono	Antecipar o DLMO	Sem indicação terapêutica
	Modo de Administração		Toma 30-60 minutos antes da hora habitual de dormir; administrar sempre à mesma hora	4-6h antes do DLMO (forma progressiva)	
	Dose	Lactente / Crianças	1 - 3 mg / 2,5 - 5 mg	0,3 - 3 mg	
		Adolescente	2,5 - 5 mg	1 - 5 g	
	Duração Tratamento	Lactente / Crianças	3 semanas	3 semanas	
		Adolescente	4 semanas	4 semanas	

### c) Síndrome de Atraso de Fase

Neste síndrome a utilização da melatonina está recomendada como primeira linha terapêutica aliada com a terapêutica cognitivo-comportamental.<sup>1,6</sup>

No SAF não se observa uma relação dose-resposta relativamente ao início do sono, diminuição do período de latência e adiantamento do DLMO. O efeito da melatonina exógena nestes fatores aumenta com a antecipação da hora de administração, pelo que está recomendada a toma 4 a 6 h antes do DLMO.<sup>1,6</sup> A dose recomendada varia entre 0,3-3 mg em crianças e entre 1 e 5 mg em adolescentes. Quando o atraso de fase é significativo pode ser necessário a administração várias horas antes do DLMO, devendo esta antecipação ser progressiva: inicia 2 horas antes do DLMO e vai antecipando a toma de acordo com a resposta.<sup>1</sup> Por exemplo, a melatonina pode ser iniciada pelas 20 horas se o DLMO é pelas 22 horas e depois antecipada progressivamente para as 19 horas, 18 horas e sucessivamente até atingir o início de sono adequado. Cada doente deve ser reavaliado após 3 semanas de tratamento com nova determinação do DLMO.<sup>1</sup>

Síndrome das Pernas Inquietas

Não existe indicação para a utilização de melatonina nos casos de Síndrome das Pernas Inquietas.<sup>1,2</sup>

### Populações Especiais

Existem alguns grupos de patologias em que a melatonina se revelou eficaz no tratamento de distúrbios do sono. Crianças com perturbação de hiperatividade e déficit de atenção sofrem frequentemente de desregulação do ritmo do sono; adicionalmente, a utilização de medicação psicostimulante exacerba estes distúrbios. Os estudos descrevem uma boa tolerância à melatonina com antecipação do sono e aumento do tempo total de sono nestes casos.<sup>2,8-10</sup> A evidência também descreve vantagem na utilização desta hormona em crianças com perturbação do espectro autista (3,4,10), atraso do neurodesenvolvimento<sup>1-3</sup>, esclerose tuberosa<sup>3</sup>, epilepsia intratável<sup>2</sup> e Síndromes de Angelman<sup>2</sup> e Rett<sup>3</sup>.

### V - Conclusão

A melatonina parece ser um fármaco seguro e eficaz em idade pediátrica no tratamento de distúrbios do sono. Pode ser utilizada em períodos curtos (até 4 semanas) a partir dos 6 meses de idade, com efeitos laterais minor e autolimitados. De acordo com o tempo de administração pode ter efeito hipnótico ou cronobiótico sendo por isso útil nos distúrbios de sono mais comuns em idade pediátrica, a insónia comportamental e o síndrome de atraso de fase. Não obstante as evidências atrás descritas existem ainda poucos trabalhos em idade pediátrica nomeadamente com amostras limitadas e curtos períodos de seguimento pelo que são ainda necessários mais estudos e investigação dirigida.

### Bibliografia

1. Arboledas G, Andreu M, Cabrera T, et al. Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño. *Na Pediatr (Barc)* 2014;81(5):328.e1-328.e9.
2. Cummings C, Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatr Child Health* 2012;17(6):331-3.
3. Shamseer L, Vohra S. Complementary, Holistic and Integrative Medicine: Melatonin. *Pediatr Rev* 2009;30:223-7.
4. Sociedad Española de Sueño, Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, Asociación Española de Pediatría. *Uso de Melatonina Oral en la Edad Pediátrica*. 2010 Notas de Prensa.
5. Kennaway D. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in pediatrics. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2015;51:584-9.
6. Bartlett D, Biggs S, Armstrong S. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options. *MJA* 2013;199:S16-S20.
7. Smits MG, Nagtegaal E, Van Der Heijden J, Coenen A, Kerkhof G. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16(2):86-92.
8. Bemdz L, Scates A. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2010;44(1):185-91.
9. Van Der Heijden K, Smits M, Van Someren E, Ridderinkhof K, Gunning W. Effect of melatonin on sleep, behaviour, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(2):233-41.
10. Weiss D, Wasdell M, Bomben M, Rea K, Freeman R. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(5):512-9.

## Défice de Glicose-6-fosfato desidrogenase – Breve revisão teórica a propósito de um caso clínico

### Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency - Case report and brief review

Joana Serra Caetano<sup>1</sup>, Joana Azevedo<sup>2</sup>, Herma Saturnino<sup>2</sup>, Licínio Manco<sup>3</sup>,  
Manuela Benedito<sup>2</sup>, Celeste Bento<sup>2</sup>, M. Leticia Ribeiro<sup>2</sup>

#### Resumo

**Introdução:** O défice de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é o distúrbio enzimático da via glicolítica mais frequente a nível mundial. É uma doença hereditária com transmissão recessiva ligada ao X. A forma mais frequente está associada a episódios de hemólise aguda, desencadeada por aumento de stress oxidativo, na sequência de infeções ou da ingestão de alguns fármacos ou de favas. Fora dos episódios agudos não há quaisquer manifestações clínicas ou hematológicas. Há variantes de G6PD muito mais raras que cursam com anemia hemolítica crónica, com episódios de agudização. O diagnóstico é feito com base na história clínica e confirmado pelo doseamento da atividade enzimática da G6PD. O tratamento dos episódios de hemólise aguda consiste na terapêutica de manutenção, nomeadamente a hidratação, evicção dos factores desencadeantes e transfusão de eritrócitos nos casos de anemia severa.

**Relato de caso:** Menino de 4 anos com dor abdominal de início súbito, associado a urina “cor de laranja”, palidez cutânea e diminuição do grau de atividade. Ingestão de sopa de favas 18 horas antes. Período neonatal sem intercorrências. Mãe e avó materna, naturais das Filipinas, com anemia de etiologia desconhecida. Ao exame objetivo: fenótipo asiático, palidez cutâneo-mucosa e subicterícia das escleróticas; hemodinamicamente estável e bem perfundido; sem organomegalias palpáveis ou sinais de irritação peritoneal. Analiticamente apresentava anemia e hiperbilirrubinémia não conjugada. O doseamento da atividade de G6PD demonstrou um défice enzimático (12.5% do normal) e o estudo molecular identificou a variante Taipei (c.493A>G no exão 6), em hemizigotia na criança (atividade G6PD cerca de 12.5% do normal; <1 UI/gHb, controlo de 8 UI/gHb) e em homozigotia na Mãe. Foi feita hiperhidratação, analgesia e suplementação com ácido fólico; por agravamento do estado geral e da anemia necessitou de duas transfusões de eritrócitos. Atualmente está assintomático e evita substâncias oxidativas.

**Discussão e conclusão:** Num indivíduo saudável com um episódio hemolítico agudo, em especial no sexo masculino, a primeira hipótese etiológica a considerar deve ser o défice de G6PD. Os doentes e familiares devem ser informados do modo de transmissão da doença e das substâncias a evitar, de forma a prevenir os episódios de anemia aguda.

**Palavras chave:** Déficit de glicose-6-fosfato desidrogenase, stress oxidativo.

#### Introdução

O défice de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é o distúrbio enzimático da via glicolítica mais frequente a nível mundial, atingindo cerca de 400 milhões de pessoas.<sup>1-7</sup> As primeiras descrições da

#### Abstract

**Introduction:** G6PD deficiency, a recessive X-linked inherited disorder, is the most common glycolytic pathway enzyme deficiency worldwide. Acute hemolysis associated to oxidative stress caused by infections, some drugs or fava beans ingestion, is the most frequent clinical presentation. Out of the acute episodes there are no clinical or hematological manifestations. Very rare G6PD variants (type I) cause chronic hemolytic anemia. Diagnosis is based on the clinical history and confirmed by the G6PD enzyme activity assay. Treatment on acute hemolytic episodes includes the avoidance of oxidative stress inducers and red blood cells transfusions in patients with severe anaemia.

**Case report:** Four year-old boy with a sudden onset abdominal pain, dark orange urine, pallor and prostration 18 hours after ingestion of fava beans' soup. He had no relevant complications in the neonatal period. Both mother and grandmother, from Philippines, had a history of anemia of unknown etiology. The child was pale with light icteric sclera, hemodynamically stable, with no organomegalies or peritoneal irritation signs. Laboratory data showed anemia and non conjugated hyperbilirubinemia. G6PD activity quantification demonstrated an enzyme deficiency (12.5% of normal) and the molecular studies identified hemizygosity for the G6PD Taipei variant c.493A>G on exon 6. The mother was homozygous for the same variant. The child was started on hyperhydration, analgesic drugs and folic acid supplement, and needed two red blood cells transfusions. Nowadays he is asymptomatic and avoids oxidative substances.

**Discussion and conclusion:** G6PD deficiency should be the first etiology to consider in an acute hemolytic episode in a previously healthy individual. Affected individuals and their families should be informed on the pattern of inheritance and the oxidant substances to be avoided, in order to prevent hemolysis.

**Keywords:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, oxidative stress

doença ocorreram há vários séculos e associavam a ingestão de favas ao aparecimento dos sintomas. Em 1956 a identificação de anemia hemolítica em soldados americanos sob profilaxia com primaquina

**Correspondência:** Joana Serra Caetano - sc.joana@gmail.com

1. Pediatria, Hospital Pediátrico - CHUC, EPE 2. Departamento de Hematologia, Hospital Pediátrico - CHUC, EPE

3. Centro de Investigação em Antropologia e Saúde (CIAS), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra

levou Carson e seus colaboradores à descoberta de baixa atividade da G6PD nestes indivíduos.<sup>8,9</sup> A distribuição populacional do défice de G6PD é heterogênea, com elevada prevalência em zonas em que a malária é ou foi endêmica (África, Ásia, Mediterrâneo e Médio Oriente), o que sugere que o défice confere alguma protecção contra as formas graves de infeção por *Plasmodium falciparum*.<sup>1,3,4,10-17</sup> Na população residente em Portugal a prevalência é baixa, embora dependa do grupo étnico em estudo.<sup>7,16,19</sup>

Neste trabalho pretende-se organizar uma breve revisão teórica sobre esta patologia, a propósito de um caso clínico de favismo observado numa urgência pediátrica.

A G6PD cataliza a primeira reacção da via das pentoses, convertendo glicose-6-fosfato, proveniente da glicólise anaeróbia, em fosfogluco-

nato.<sup>20</sup> A principal função desta enzima-chave é obter NADPH (a forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato - NADP) de forma a prevenir a lesão oxidativa das proteínas e outras moléculas em todas as células.<sup>2</sup> NADPH entra no ciclo da glutatona e permite a renovação de glutatona reduzida (GSSH),<sup>21</sup> essencial para a redução de peróxido de hidrogénio e radicais de oxigénio e consequente manutenção da hemoglobina e proteínas de membrana no estado reduzido.<sup>1,2,7</sup> (Figura 1). Uma vez que o eritrócito é uma célula anucleada e que perde as mitocôndrias ao longo da sua maturação, a geração de poder redutor e protecção contra o stress oxidativo pela via das pentoses-fosfato, a sua única fonte de NADPH, é essencial para o metabolismo do eritrócito.<sup>1,2,20</sup>

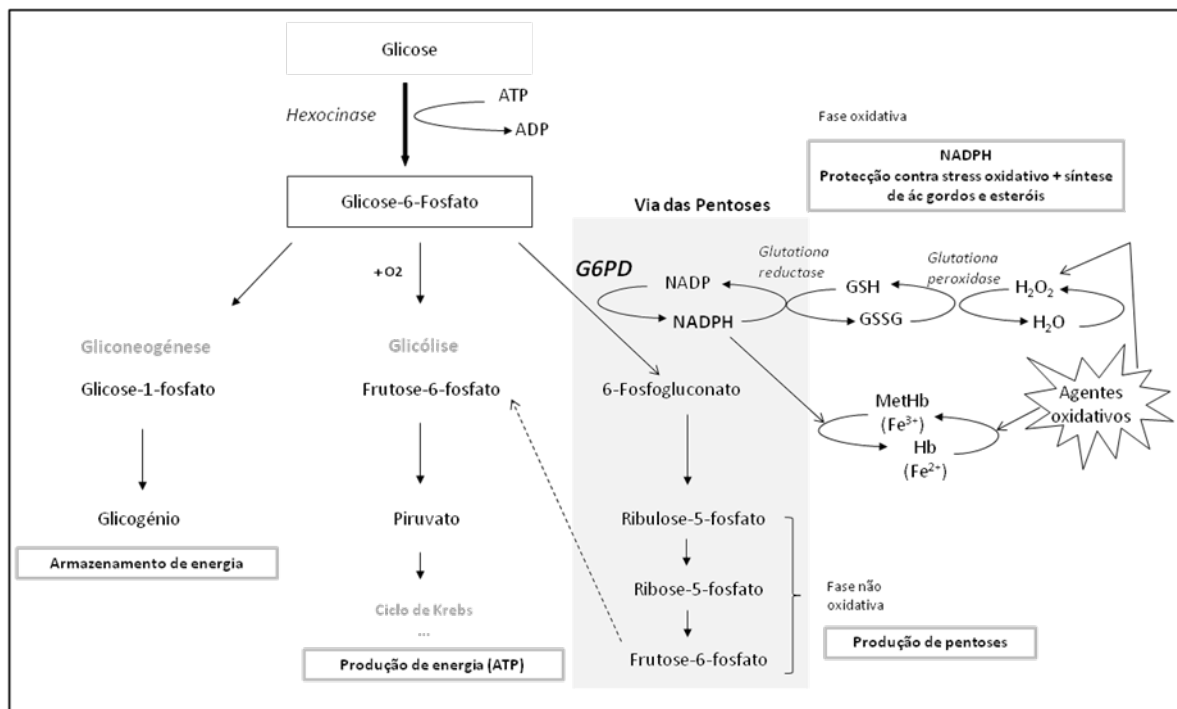


Figura 1 • Ação da G6PD (Adaptado de Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D et al. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009; 884-909 e de Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371: 64–74) - A G6PD reduz NADP em NADPH, necessária à protecção contra o stress oxidativo. Em situações normais menos de 1% da glicose-6-fosfato entra na via das pentoses, mas pode aumentar até 10% se houver stress oxidativo importante. G6PD - Glicose-6-fosfato desidrogenase; ATP - Adenosina trifosfato; ADP - Adenosina difosfato; NADP+ - Fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido [forma oxidada]; NADPH - NADP reduzido; GSSG - Glutathione oxidada; GSH - Glutathione reduzida.

A anemia hemolítica por défice de G6PD é uma doença hereditária com transmissão recessiva ligada ao X (Xq28).<sup>1,2,22,23</sup> O défice manifesta-se maioritariamente no sexo masculino (hemizigótico) e nas mulheres homozigóticas para o alelo mutado; as mulheres portadoras (heterozigóticas), em geral, apresentam uma atividade enzimática cerca de 50-60% do normal, no entanto, podem ter uma atividade normal ou muito reduzida, dependendo de um desequilíbrio de lionização do cromossoma X a favor do alelo normal ou do alelo mutado. O desequilíbrio da lionização tende a acentuar-se com a idade e, por vezes, as mulheres heterozigóticas têm o primeiro episódio hemolítico já depois

da 5ª década de vida. A G6PD B é a variante "wild type", mas estão descritas mais de 400 variantes<sup>2,24,25</sup> com diferentes níveis de atividade enzimática. A maioria destas variantes resulta de mutações pontuais no gene *G6PD*, que dão origem à substituição de aminoácidos.<sup>2,3,24-27</sup> A forma mais frequente de apresentação (Quadro 1) do défice de G6PD é a hemólise aguda intravascular, desencadeada por situações associadas a um aumento do stress oxidativo devido a: infeções, fármacos (Quadro 2), ingestão de favas, compostos químicos (naftaleno, tinturas anilina, henna) ou, raramente, alterações metabólicas (acido-se, hiperglicémia).<sup>2,4</sup> Fora dos episódios hemolíticos os parâmetros cli-



Quadro 1 • Défi ce de G6PD – Formas de apresentação

	Anemia hemolítica aguda	Anemia hemolítica crônica
Clinica	Início súbito de icterícia, palidez, colúria ± dor abdominal/ lombar Anemia aguda associada a exposição a stress oxidativo - Hb ↓ 3-4g/dL, eritrócitos com alterações de stress oxidativo, corpos de Heinz. <b>Evolução:</b> - Início 24-72h após exposição (5-24h após ingestão de favas <sup>(1)</sup> , mais frequente em Abril-Maio) - Agravamento até 7-8º dias - Resolução 8-10 dias (mesmo com persistência de fatores oxidativos)	Anemia hemolítica crônica não esferocítica, moderada a severa (Hb 8-10g/dL), mesmo na ausência de stress oxidativo extrínseco Icterícia intermitente, associada a exposição a factores oxidantes História de icterícia neonatal (início nas primeiras 24 horas de vida)
Fatores de Risco	Infeções Fármacos <sup>(1)</sup> (Primaquina, Cotrimoxazol, etc – Quadro 2) Favas <sup>(1)</sup> (divicine e iso-umaril) Cetoacidose diabética	
Complicações	Insuficiência renal aguda (hemoglobinúria por hemólise intravascular maciça)	Infeções recorrentes (Catalase +) <sup>(2)</sup> Litíase biliar 30% Kernicterus (associado a diminuição de atividade da UDPGT1) <sup>(3)</sup>
Tratamento	Evitar exposição a fatores desencadeantes, hidratação Se necessário, transfusão de eritrócitos no episódio agudo	Ácido fólico (1mg/dia) Evitar exposição a factores desencadeantes Se necessário, transfusões de eritrócitos Quelante de ferro, flebotomia Neonatal: Fototerapia (BrbNC>150 µmol/L) ± Exsanguíneo-transfusão (BrbNC>300 µmol/L)

**Legenda:** Brb – Bilirrubina; BrbNC – Bilirrubina não conjugada; Hb – Hemoglobina; RDW – Red cell distribution with; UDPGT1 – Uridina difosfoglucuronato glucuronosiltransferase 1, enzima responsável pela conjugação da bilirrubina a nível hepático (alterada no Síndrome de Gilbert).

<sup>(1)</sup> Pode ocorrer em lactente amamentado por Mãe que ingeriu favas ou fármaco oxidante que esteja presente no leite materno. <sup>(2)</sup> Em casos raros, o défi ce de G6PD associa-se a defeito da atividade bactericida dos neutrófi los <sup>(3)</sup> Isoladamente, nem o défi ce de G6PD nem o síndrome de Gilbert (défi ce de conjugação da bilirrubina por diminuição da síntese de glucoroniltransferase resultante da alteração no número de repetições TA na região promotora do gene *UDPGT1*) aumentam a incidência de hiperbilirrubinémia neonatal, no entanto, a sua combinação pode aumentar os níveis de bilirrubina não conjugada.<sup>28</sup>

nicos e hematológicos são normais. Mais raros são os défi ces graves de G6PD (variante I da Organização Mundial de Saúde) em que ocorre hemólise crônica, intra e extravascular, mesmo na ausência de desencadeantes externos.<sup>1,2</sup> Apresentam anemia hemolítica congênita, com reticulocitose, hiperbilirrubinémia não conjugada e elevação da desidrogenase láctica (LDH). A hiperbilirrubinémia neonatal pode ser grave, com ocorrência de kernicterus até 30% dos casos.<sup>26</sup> As infeções mais frequentemente implicadas são a hepatite vírica, a pneumonia<sup>29</sup> e a febre tifóide, e os agentes mais comuns são: Citomegalovirus, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Rickettsia*, e *Influenza A*<sup>1,3,30 31,32,33,34</sup>. O efeito da ingestão de drogas ou favas nos doentes com défi ce de G6PD depende do tipo de variante da enzima, que condiciona a severidade do défi ce, e da co-existência de outros factores promotores

de hemólise.<sup>1</sup> O efeito da ingestão de favas depende ainda da sua preparação (mais frequente se cruas) e da quantidade ingerida.

O défi ce de G6PD deve ser considerado no diagnóstico diferencial da anemia hemolítica não imune ou em recém-nascidos/lactentes com hiperbilirrubinémia não explicada. A origem familiar africana, asiática ou mediterrânica e a história familiar de episódios de hemólise aguda associados a infeção ou a exposição a substâncias causadoras de stress oxidativo, são factores sugestivos desta patologia.

O diagnóstico é suspeitado pela história clínica, pela evidência de alterações de stress oxidativo nos eritrócitos (esfregaço de sangue periférico) e pela presença de corpos de Heinz (coloração supravital). A confirmação do diagnóstico é feita pelo doseamento da atividade enzimática da G6PD. Algum tempo após o início do episódio de hemó-

**Quadro 2 • Fármacos associados a hemólise no défice de G6PD** (Adaptado de L. Luzzato, Hematology 2006; 2: 63-68 e de Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994; 84:3613).

Grupo farmacológico	Associação definida	Associação possível	Associação duvidosa
Anti-maláricos	Primaquina Pamaquina	Cloroquina	Quinino Quinacrina
Sulfonamidas	Sulfanilamida Sulfacetamida Sulfapiridina Sulfametoxazol (+Trimetoprim = Cotrimoxazol)	Sulfasalazina	Sulfisoxozole
Sulfonas	Dapsona		
Nitrofuranos	Nitrofurantoína		
Analgésicos/ Antipiréticos	Acetanilida Fenilhidrazina	Ácido acetil-salicílico (AAS)	Acetaminofeno Fenacetina
Outros	Rasburicase Ácido nalidíxico Niridazole Azul de metileno Azul de toluidina Naftaleno Trinitrotolueno	Ciprofloxacina Cloranfenicol Glibenclamida Ácido ascórbico Ácido p-aminosalicílico Análogos da vit. K	Doxorrubicina Probenecid Dimercaprol

lise o doseamento da atividade da G6PD pode ser falsamente normal devido ao aumento do número de reticulócitos, que têm uma atividade enzimática mais elevada. O doseamento deverá ser repetido fora do episódio hemolítico. A hemólise é maioritariamente intravascular, com presença de hemoglobulinemia e hemoglobinúria; alguns dias após o início da hemólise pode ser detetada hemossiderinúria através de uma coloração de Pearl. A identificação das variantes de G6PD é feita correntemente por técnicas de biologia molecular.

Existem vários tipos de testes rápidos para rastreio populacional, alguns semiquantitativos, sendo o mais frequente o teste de fluorescência.<sup>35</sup> Com esta metodologia não são identificados défices moderados, nomeadamente nas mulheres portadoras.

O tratamento nos episódios de hemólise aguda depende da gravidade do quadro clínico. Na maioria dos casos os episódios são de curta duração e auto-limitados (a anemia é corrigida por um aumento compensatório da eritropoiese). No entanto, em algumas situações mais comuns em crianças, pode haver necessidade de transfusão de eritrócitos. A hemólise deve ser prevenida evitando a exposição a substâncias oxidantes, o que implica conhecer o diagnóstico (episódio hemolítico prévio, estudo familiar ou programa de rastreio).

A hiperbilirrubinemia neonatal é tratada de forma semelhante, independentemente da causa, com fototerapia e/ou exsanguíneo-transfusão, em função da gravidade da hemólise. Apesar de existir alguma controvérsia relativamente aos valores limite (variáveis consoante os autores e em função da idade gestacional e cronológica do recém-nascido), a fototerapia está indicada para concentrações de bilirrubina não conjugada entre 150 a 300 mmol/L, e a exsanguíneo-transfusão para valores superiores a 300 mmol/L. De referir que os lactentes com défice de G6PD sob aleitamento materno podem desencadear hemólise se a mãe comer favas ou ingerir outras substâncias oxidantes que

estejam presentes no leite.

As crianças com anemia hemolítica crónica congénita por défice de G6PD devem ser observadas regularmente e fazer suplementação com ácido fólico (1 mg/dia) de forma a suprir as necessidades resultantes do aumento da eritropoiese.<sup>36</sup> Em geral, têm uma anemia compensada, mas a exposição a um factor oxidante pode provocar um agravamento súbito. O benefício da utilização de anti-oxidantes (Vitamina E e Selénio) ainda não está comprovado.<sup>37</sup> Apesar de alguns doentes desenvolverem esplenomegália, a esplenectomia não provou ser eficaz. Em alguns casos pode haver hemossiderose, que necessita ser prevenida (quelação do ferro).

Relato de Caso

Em maio de 2012, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico uma criança de 4 anos de idade, sexo masculino, com dor abdominal de início súbito. A dor era caracterizada como difusa, tipo cólica, com interferência no sono e com alívio após vômito alimentar, ocorrido à entrada do hospital. Associadamente era referida urina “cor de laranja”, sem queixas urinárias, palidez cutânea e diminuição recente do grau de atividade. Não havia referência a edema, queixas articulares ou alterações recentes de peso ou apetite. Os pais (Pai de ascendência lusa, Mãe natural das Filipinas) negavam ingestão de fármacos ou “produtos de ervanária” ou intercorrências infecciosas recentes. Tinham almoçado sopa de favas cerca de 18 horas antes do início do quadro.

A criança era descrita como saudável, sem referência a intercorrências no período neonatal, nomeadamente icterícia com necessidade de fototerapia. Havia história familiar de anemia, na Mãe e Avó materna, de etiologia desconhecida. A Mãe teria tido necessidade de transfusão de concentrado de eritrócitos após os dois últimos partos. Três irmãos

saudáveis (19 anos, duas gémeas de 18 meses), sem história de episódios sugestivos de hemólise.

À observação apresentava *facies* asiático, discreta palidez cutâneo-mucosa e subicterícia das escleróticas; bem perfundido, sem sinais de desidratação; hemodinamicamente estável (FC 126bpm, TA 89/56 mmHg), auscultação cardiopulmonar sem alterações e apirético. A palpação abdominal era indolor, sem massas ou organomegalias palpáveis, Murphy renal ausente bilateralmente. Sem adenomegalias identificadas. Hematomas de pequenas dimensões em ambos os membros inferiores, compatíveis com história de traumatismos frequentes em jogos de futebol. Sem edemas, peso de 17.8 kg.

Ainda na urgência iniciou hidratação oral fracionada e foi colhida urina, de tonalidade laranja claro. Teste rápido de urina e sumária de urina tipo II, sem alterações (densidade 1.024, pH 8.5, sem bilirrubina ou he-

moglobina, sedimento com menos de um eritrócito por campo). A avaliação analítica (Quadro 3) identificou uma anemia hemolítica (Hb 7.6 g/dL, HTC 22.9%, VGM 87.7 fL, Reticulócitos 124.8 cél./mL(4.78%), LDH 1041 UI/L (470-900UI/L)) e hiperbilirrubinemia (bilirrubina indirecta 82.8 mmol/L) confirmando a presença de hemólise.

O esfregaço de sangue periférico apresentava eritrócitos com alterações de stress oxidativo. O teste de antiglobulina directo e a pesquisa de aloanticorpos foram negativos. O doseamento da atividade da G6PD demonstrou o défice desta enzima (<1 UI/gHb, controlo de 8 UI/gHb, correspondendo a 12.5% do normal), sendo posteriormente identificada uma mutação em hemizigotia no gene G6PD (c.493A>G no exão 6; 165Asn>Asp) descrita como variante G6PD Taipei.<sup>36</sup>

A criança ficou internada com indicação de evicção de alimentos e medi-

Quadro 3 • Caso clínico de Favismo: evolução analítica

	Admissão		D2		D4	4 meses
Hb (g/dL)	7.6	Transfusão de GV	4.6	Transfusão de GV	10.3	11.9
HTC (%)	22.9		13		30.8	34.2
VGM (fL)	87.7		94.5		91.7	84.4
HGM (pg)	29.1		33.1		30.6	29.4
RDW (%)	13		13		15	11
Reticulócitos (cél./mL / %)	124.8 / 4.8		115.5 / 8.4		273.7 / 8.2	22.3 / 0.5
Leucócitos (cél./mL)	15300		9550		6170	6840
Plaquetas (cél./mL)	337000		300000		293000	243000
Creatinina (mmol/L)	29	Transfusão de GV		Transfusão de GV	34	
Ureia (mmol/L)	7.9				4.9	
Na, K, Cl (mmol/L)	138, 3.9, 104					
TGP (N 15-37 UI/L),	25					52
TGO (N 30-65 UI/L)	61					22
Brb indirecta, directa (mmol/L)	82.8, 0					
LDH (N 470-900 UI/L)	1041					
pCr (mg/dL)	1.3				<0.5	

**Legenda:** D2 e D4 – Segundo e quarto dia de internamento; Hb – Hemoglobina; HTC – Hematócrito; VGM – Volume globular médio; HGM – Hb globular média; RDW – Red cell distribution width; Na – Sódio; K – Potássio; Cl – Cloro; TGP – Transaminase glutâmica pirúvica; TGO – Transaminase oxalo-acética; Brb – Bilirrubina; LDH – Desidrogenase láctica; Col. – Colesterol; pCr – Proteína C reativa; GV – Glóbulos vermelhos; N – Normal.

camentos desencadeantes de hemólise. Fez hiperhidratação endovenosa (120% necessidades), analgesia, e iniciou suplemento de ácido fólico. Por prostração marcada realizou transfusão de concentrado eritrocitário (10ml/kg). No segundo dia de internamento apresentou um pico febril (38,3°C) com agravamento do estado geral, palidez cutânea e anemia severa (Hb 4.6 g/dL), necessitando de nova transfusão eritrocitária. Melhoria progressiva desde então, tendo tido alta ao quarto dia de internamento.

Foi posteriormente observado na consulta de hematologia e cerca de 4 meses após o episódio hemolítico apresentava parâmetros hematológicos normais, com reticulócitos de 0,5% (22.3 cél./mL).

## Discussão e conclusões

O défice de G6PD, doença hereditária com transmissão recessiva ligada ao X, é o distúrbio enzimático mais frequente a nível mundial. As variantes mais comuns apresentam-se com episódios de hemólise

aguda, desencadeados por aumento de *stress* oxidativo, na sequência de infeções ou da ingestão de alguns fármacos ou de favas. Fora dos episódios agudos não há quaisquer manifestações clínicas ou hematológicas. A hemólise resulta da ação de um factor oxidante sobre os eritrócitos com pouca atividade da enzima G6PD. É, maioritariamente, intravascular, por isso está associada a hemoglobinemia e hemoglobinúria.

Há variantes de G6PD (tipo I), muito mais raras, que cursam com anemia hemolítica crónica, com episódios de agudização. Nestes casos uma parte substancial da hemólise é extravascular, o que origina esplenomegalia.<sup>1</sup>

A associação entre a distribuição geográfica do défice de G6PD e a malária está bem documentada: em África o défice de G6PD (variante G6PD A<sup>+</sup>) está associado a uma redução de 46-58% de episódios de malária grave (tanto em homens hemizigóticos, como em mulheres heterozigóticas)<sup>37</sup> Nas mulheres heterozigóticas foi demonstrado que

há maior invasão por *P. falciparum* da linhagem de células normais do que das deficientes em G6PD.<sup>38-40</sup>

A maioria das crianças com défice de G6PD irá permanecer assintomática durante toda a vida. No entanto, algumas terão episódios de anemia hemolítica aguda que, se inadequadamente tratados, poderão ser fatais ou associar-se a lesões neurológicas permanentes. A publicação deste caso pretende lembrar esta patologia e realçar as situações em que deve ser evocada.

O défice de G6PD deve ser ponderado em recém-nascidos/lactentes com hiperbilirrubinemia não explicada, história familiar de anemia hemolítica crónica ou episódios de hemólise aguda associados a exposição a infeção, fármacos com efeito oxidativo ou ingestão de favas. É importante lembrar que os lactentes hemizigóticos sob aleitamento materno podem desencadear hemólise se a mãe ingerir substâncias oxidantes que estejam presentes no leite. A origem étnica da criança (africana, asiática ou mediterrânica) orienta para a suspeita desta patologia.

As mulheres heterozigotas podem ter uma atividade enzimática reduzida ou quase normal, dependendo do desequilíbrio de ionização do cromossoma X com o alelo normal *versus* alelo mutado. Este desequilíbrio ten-

de a acentuar-se com a idade e não é invulgar a avó e o neto terem episódios hemolíticos simultâneos, após uma refeição conjunta de favas.

O diagnóstico é suscitado pela história clínica e pelos parâmetros hematológicos que incluem a observação da morfologia do sangue periférico e é confirmado pelo doseamento da atividade enzimática da G6PD. Para o tratamento, além das medidas de suporte e da evicção de factores desencadeantes de hemólise, podem ser necessárias transfusões de eritrócitos ou exsanguíneo-transfusão (no recém-nascido).

É necessário considerar a hipótese de défice de G6PD perante clínica de hemólise, em indivíduos previamente saudáveis e assintomáticos, em especial no sexo masculino. Os doentes devem ser ensinados a reconhecer os sintomas e a evitar factores desencadeantes, como uso de fármacos com poder oxidativo ou ingestão de favas, de forma a prevenir os episódios hemolíticos. Os doentes e familiares devem ser informados do modo de transmissão da patologia e deve ser incentivado o rastreio dos familiares potenciais portadores do défice.

## Bibliografia

- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371: 64-74.
- Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D et al. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009; 884-909.
- Frank J. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. *Am Fam Physician* 2005; 72:1277-82.
- Glader B. Clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. August 2012. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency>. Accessed August 26; 2012.
- Pinto A, Dias M, Teófilo E, Brotas V, Pereira E. Variante Bética da Glucose-6-fosfato-desidrogenase: a propósito de um caso clínico. *Medicina Interna* 2006; 13: 28-32.
- Costa E, Vieira E, Cleto E, et al. Déficit de glicose-6-fosfato desidrogenase, icterícia neonatal e síndrome de Gilbert. *Acta Med Port* 2002; 15:409-12.
- Costa E, Cabeda JM, Abreu ME et al. Déficit de glicose-6-fosfato desidrogenase em duas crianças do sexo feminino. *Acta Med Port* 1999; 12: 283-6.
- Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956; 124: 484-85.
- Beutler E. The hemolytic effect of primaquine and related compounds. *Blood* 1959; 14: 103-39.
- Ruwende C, Hill A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol Med* 1998; 76: 581-8.
- Mockenhaupt FP, Mandelkow J, Till H, Ehrhardt S, Eggelte TA, Bienze U. Reduced prevalence of *Plasmodium falciparum* infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency. *Trop Med Int Health* 2003; 8:118-24.
- WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 1989; 67:601-11.
- Luzzatto L. Genetics of red cells and susceptibility to malaria. *Blood* 1979; 54:961.
- Nagel RL, Roth EF Jr. Malaria and red cell genetic defects. *Blood* 1989; 74:1213.
- Tishkoff SA, Varkonyi R, Cahinhan N, et al. Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science* 2001; 293:455.
- Orimadegun AE, Sodeinde O. Glucose-6-phosphate dehydrogenase status and severity of malarial anaemia in Nigerian children. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5:792-8.
- Carter N, Pamba A, Duparc S, Waitumbi JN. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria patients from six African countries enrolled in two randomized anti-malarial clinical trials. *Malaria Journal* 2011; 10:241.
- Martins MC, Olim G, Melo J, Magalhães HA, Rodrigues MO. Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance and control. *J Med Genet* 1993; 30: 235-239.
- Rodrigues MO, Freire AP, Martins G, Pereira J, Martins MC, Monteiro C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase Deficiency in Portugal: Biochemical and Mutational Profiles, Heterogeneity, and Haplotype Association. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2002; 28: 249-59.
- Sánchez TA, Núñez DP, Luengo MS. Anemia hemolítica por deficiência de G6PD y estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003; 22:186-91.
- Tsai KJ, Hung IJ, Chow CK, Stern A, Chao SS, Chiu DT. Impaired production of nitric oxide, superoxide, and hydrogen peroxide in glucose 6-phosphate-dehydrogenase-deficient granulocytes. *FEBS Lett* 1998; 436: 411-14.
- Glader B. Genetics and pathophysiology of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. August 2012. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/genetics-and-pathophysiology-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency>. Accessed August 26; 2012.
- Maurício CRF, Maia RD, Queiroz SMV, et al. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase: dados de prevalência em pacientes atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal – RN. *RBAC* 2006, vol. 38: 57-9.
- Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84:3613.
- Mason PJ. New insights into G6PD deficiency. *Br J Haematol* 1996; 94:585.
- Miwa S, Fujii H. Molecular basis of erythrocytopenias associated with hereditary hemolytic anemia: tabulation of mutant enzymes. *Am J Hematol* 1996; 51:122.
- Beutler E. The genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol* 1990; 27:137.
- Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997; 94: 12128-132.
- Tugwell P. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency in Nigerians with jaundice associated with lobar pneumonia. *Lancet* 1973; 1: 968-9.
- Siddiqui T, Khan AH. Hepatitis A and cytomegalovirus infection precipitating acute hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Mil Med* 1998; 163: 434-5.
- Chan TK, Chesterman CN, McFadzean AJ, Todd D. The survival of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient erythrocytes in patients with typhoid fever on chloramphenicol therapy. *J Lab Clin Med* 1971; 77:177.
- Constantopoulos A, Economopoulos P, Kandyas J. Fulminant diarrhoea and acute haemolysis due to G-6-P.D. deficiency in salmonellosis. *Lancet* 1973; 1:1522.
- [www.g6pddeficiency.org](http://www.g6pddeficiency.org)
- Whelton A, Donadio JV Jr, Elisberg BL. Acute renal failure complicating rickettsial infections in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient individuals. *Ann Intern Med* 1968; 69:323.
- Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005; 353:498.
- Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the "old" and update of the new mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2012 Mar 15;48(3):154-65.
- Glader B. Diagnosis and treatment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. August 2012. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency>. Accessed August 26; 2012.
- Hafez M, Amar ES, Zedan M, et al. Improved erythrocyte survival with combined vitamin E and selenium therapy in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and mild chronic haemolysis. *J Pediatrics* 1986; 108: 558-61.
- Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev* 2007; 21:267.
- Luzzatto L, Sodeinde O, Martini G. Genetic variation in the host and adaptive phenomena in *Plasmodium falciparum* infection. *Ciba Found Symp* 1983; 94:159.



## Urgências em pediatria - Cuidados de Saúde Primários *versus* Urgência Hospitalar

### *Pediatric Emergencies – Primary Health Care versus Emergency Department*

Rita Barreira<sup>1</sup>, Madalena Sales Luís<sup>1</sup>, Carla Ramos<sup>2</sup>,  
Mafalda Cleto<sup>2</sup>, Ana Caldeira<sup>1</sup>, Maria João Leiria<sup>1</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A excessiva utilização dos Serviços de Urgência de Pediatria (SUP) tem gerado alguma preocupação, especialmente devido ao aumento do número de doentes em situações que não o justificam. No entanto, têm sido feitos esforços de sensibilização da população para a distinção dos cuidados prestados nos Cuidados de Saúde Primários (CSP) e nos SUP.

**Objetivos:** Comparar a população pediátrica que recorre à consulta de urgência da Unidade de Saúde Familiar de S. Julião (USF-SJ) com a população observada no SUP do Hospital de São Francisco Xavier (SUP-HSFX).

**Métodos:** Estudo observacional das crianças e adolescentes que recorreram ao SUP-HSFX e à USF-SJ, com idades entre os 0 e os 17 anos e 364 dias, através do preenchimento voluntário e confidencial de um questionário, com recolha de dados sobre a criança, o acompanhante e os procedimentos efetuados antes da observação médica.

**Resultados:** Foram realizados questionários a 100 crianças/adolescentes em cada local. A maioria das crianças observadas no SUP-HSFX fazia vigilância de saúde infantil no seu Centro de Saúde (CS) e 15% desconhecia a existência de consulta de urgência no seu CS. Nos dois locais a maioria recorreu a assistência médica por iniciativa própria. A Linha Saúde 24® foi utilizada por 3% e 6% no SUP-HSFX e USF-SJ, respetivamente. A observação por um pediatra foi referida como a principal motivação de recurso ao SUP-HSFX (39%). Quanto à USF-SJ os motivos mais frequentes foram considerar que não se tratava de uma doença grave e que a USF-SJ se encontrava mais perto do domicílio (32% em ambos).

**Conclusão:** Os CSP estão inseridos nas comunidades e devem ser encarados como a primeira linha de procura de assistência médica. Para tal, torna-se fundamental planear e realizar campanhas de educação para a saúde, no sentido de elucidar a população da acessibilidade e das capacidades assistenciais dos CS/USF.

**Palavras-chave:** Centro de Saúde, Cuidados de Saúde Primários, Urgência Pediátrica

#### Abstract

**Background:** The excessive use of Pediatric Emergency Departments (PED) has generated some concerns, especially due to the increased number of patients in situations that do not justify it. However, there have been made public awareness efforts to the distinction of care in Primary Health Care and in PED.

**Aim:** Compare the pediatric population that resorted to the emergency consultation in S. Julião Family Health Unit (SJ-FHU) with the population from Hospital de São Francisco Xavier PED (HSFX-PED).

**Methods:** Observational study of children and adolescents who resorted to HSFX-PED and SJ-FHU, aged 0 to 17 years and 364 days, through a voluntary and confidential questionnaire that collect data on the child, the companion and procedures before receiving medical attention.

**Results:** Questionnaires were conducted to 100 children/adolescents at each location. Most children observed in HSFX-PED held child health consultation in its Primary Care Center (PCC) and 15% were unaware of the existence of an urgent appointment at their PCC. In both locations the majority resorted to medical care by own decision. Linha Saúde 24® was used for 3% and 6% in HSFX-PED and SJ-FHU respectively. The observation by a pediatrician was referred to as the main reason for use of HSFX-PED (39%). As for SJ-FHU the most frequent reasons were that it was not a serious illness and that the SJ-FHU was nearest home (32% in both).

**Conclusion:** Primary Health Care are embedded in communities and should be seen as the first medical search line. To this end, it is essential to plan and conduct education campaigns for health, in order to elucidate the population of accessibility and assistive abilities of the PCC.

**Keywords:** Primary Care Center, Primary Health Care, Pediatric Emergency Department

#### Introdução

Nas últimas décadas, a excessiva utilização dos Serviços de Urgência Hospitalares, mais concretamente dos Serviços de Urgência de Pediatria (SUP), tem gerado preocupação, devido ao aumento do número de doentes em situações que não o justificam.<sup>1,2</sup>

Os SUP estão vocacionados para proporcionar assistência médica pontual e objetiva, com resposta rápida e eficaz, para as situações de

maior gravidade. Os Cuidados de Saúde Primários (CSP) e o médico assistente têm a responsabilidade do seguimento regular da criança saudável, bem como da orientação das situações não urgentes<sup>3</sup> e de algumas doenças agudas.<sup>4</sup>

Têm sido implementados esforços no sentido de sensibilizar a população para a distinção de cuidados entre os CSP e os SUP, mas os SUP

**Correspondência:** Rita Barreira - rita.cruzbarreira@gmail.com

Serviço de Pediatria do Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental  
Unidade de Saúde Familiar S. Julião, ACES Oeiras e Lisboa Ocidental



continuam a ser sobrecarregados com situações não-urgentes, o que prejudica o seu funcionamento eficiente.

A reforma dos CSP tem possibilitado o alargamento dos horários de atendimento e a possibilidade do doente obter uma consulta no próprio dia, embora não se saiba ainda o real impacto destas medidas.<sup>5</sup> O recurso adequado a este serviço permitiria evitar a sobrecarga dos SUP,

limitando a sua utilização a doentes graves ou aqueles cuja situação não pôde ser resolvida nos CSP.

A Linha Saúde 24® foi também criada com o principal objetivo de triar os doentes através do contacto telefónico e a partir daí encaminhá-los para o nível de cuidados de saúde mais adequado, contribuindo assim para o descongestionamento das Urgências Pediátricas.

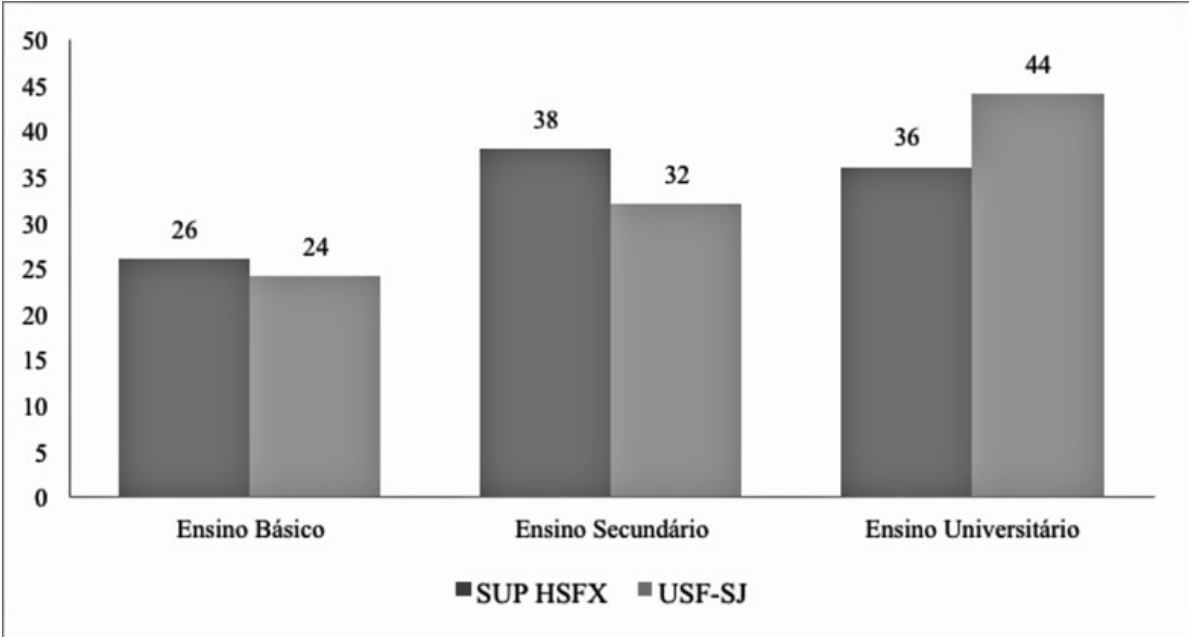


Figura 1 • Formação académica dos acompanhantes das crianças/adolescentes observadas nas consultas de urgência do SUP-HSFX e da USF-SJ

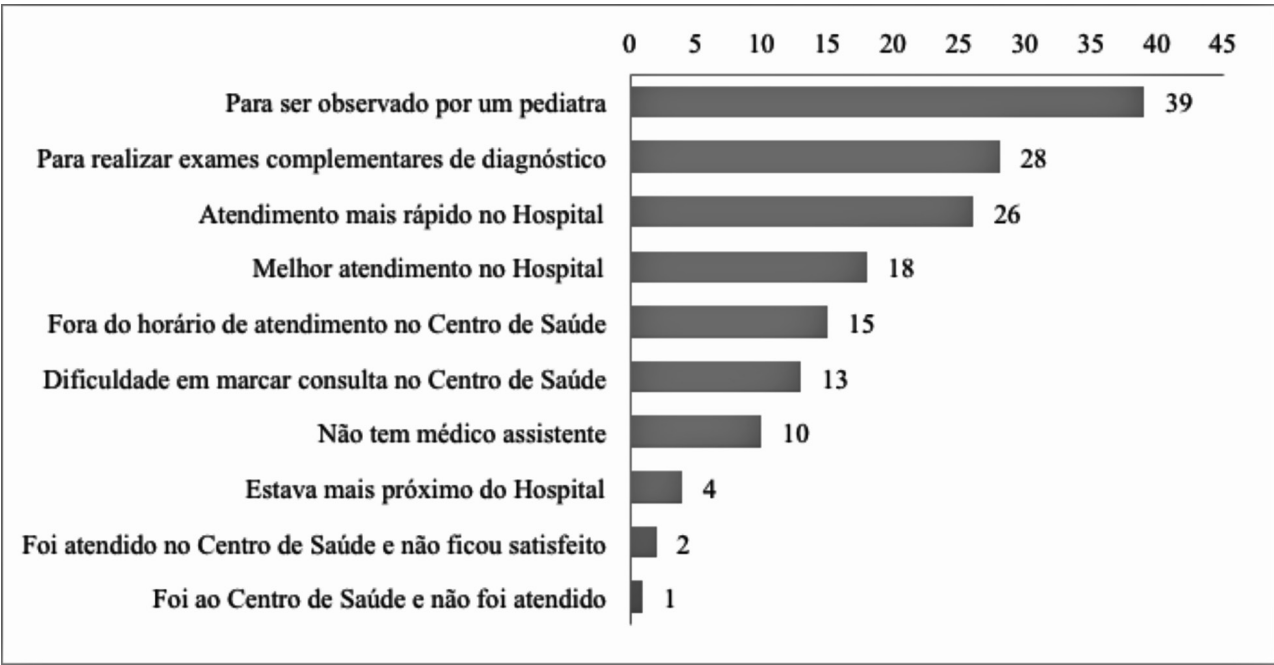


Figura 2 • Motivos de recurso ao SUP-HSFX

Tabela I • Diagnósticos das crianças/adolescentes que recorreram ao SUP-HSFX

Classificação CID-10®	n	Diagnósticos
Doenças do aparelho respiratório	43	Nasofaringite aguda, amigdalite aguda, bronquiolite aguda, pneumonia, agudização de asma, agudização de sibilância
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	23	Gastroenterite aguda, varicela, febre, eritema infeccioso
Lesões, intoxicações e outras consequências de causas externas	10	Traumatismo crâneo-encefálico, entorse do pé, pronação dolorosa
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	6	Tosse, dor abdominal, vômitos, cefaleias, síncope
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	5	Adenite cervical, estrófulo
Doenças do aparelho digestivo	3	Obstipação
Doenças do aparelho genito-urinário	3	Pielonefrite aguda, cistite aguda
Doenças do olho e anexos	2	Conjuntivite aguda, episclerite
Doenças do ouvido e da apófise mastóide	2	Otite externa
Doenças do aparelho circulatório	1	Adenite mesentérica
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	1	Torcicolo
Algumas afeções originadas no período perinatal	1	Eritema tóxico

Tabela II • Diagnósticos das crianças/adolescentes que recorreram à USF-SJ

Classificação CID-10®	n	Diagnósticos
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	31	Varicela, gastroenterite aguda, febre, doença mão-pé-boca, exantema viral, eritema infeccioso, candidíase oral, candidíase cutânea
Doenças do aparelho respiratório	28	Amigdalite aguda, nasofaringite aguda, pneumonia, laringite aguda, bronquiolite aguda
Doenças do ouvido e da apófise mastoide	9	Otite média aguda
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	9	Tosse, vômitos, cefaleias
Doenças do aparelho digestivo	5	Prurido anal, odontalgia, hemorróidas, dor abdominal, afta
Doenças do olho e anexos	4	Conjuntivite aguda, hordéolo, blefarite
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	4	Artralgia da articulação temporo-mandibular, dor osteomuscular
Lesões, intoxicações e outras consequências de causas externas	4	Traumatismo dos membros inferiores, traumatismo crâneo-encefálico, traumatismo do pavilhão auricular
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	3	Hematoma ungueal, urticária
Doenças do aparelho geniturinário	2	Fimose, dor escrotal
Algumas afeções originadas no período perinatal	1	Dificuldade na amamentação

O estudo Soares *et al* realizado em 2006 avaliou a efetividade da triagem telefónica efetuada pela Linha Saúde 24® no Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital São Francisco Xavier (SUP-HSFX). Neste estudo, este serviço parece ter contribuído para o descongestionamento dos SUP ao referenciar apenas uma pequena percentagem de crianças triadas, ainda assim, grande parte dos doentes referenciados não apresentou patologia que justificasse a sua ida ao SUP-HSFX.<sup>6</sup>

Têm sido implicados vários fatores na utilização inadequada dos SUP, nomeadamente: acessibilidade ao hospital, deficiente resposta por parte dos CSP nomeadamente na limitação de horários, possibilidade de realização de exames complementares de diagnóstico, escassa educação para a saúde e uma atitude cada vez mais exigente e consumista face aos cuidados de saúde.<sup>7</sup>

O objetivo deste trabalho é comparar a população pediátrica (0 aos 17 anos e 364 dias) que recorre à consulta de urgência da Unidade de Saúde Familiar de S. Julião (USF-SJ) com a população observada no SUP-HSFX.

A USF-SJ funciona de acordo com o Modelo B das USF e serve a população residente nas freguesias de São Julião da Barra e de Porto Salvo do Concelho de Oeiras, sem prejuízo dos utentes que, não sendo residentes naquelas freguesias, estão inscritos nos ficheiros dos médicos assistentes. A consulta de urgência da USF-SJ realiza-se de 2ª a 6ª feira, das 8 às 20 horas e a atividade assistencial é realizada pelos médicos de família da USF-SJ, que estão previamente escalados para cada um dos dias.

O HSFX integra o Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (CHLO) sendo um hospital grupo II. O SUP-HSFX admite crianças dos 0 aos 17 anos e 364

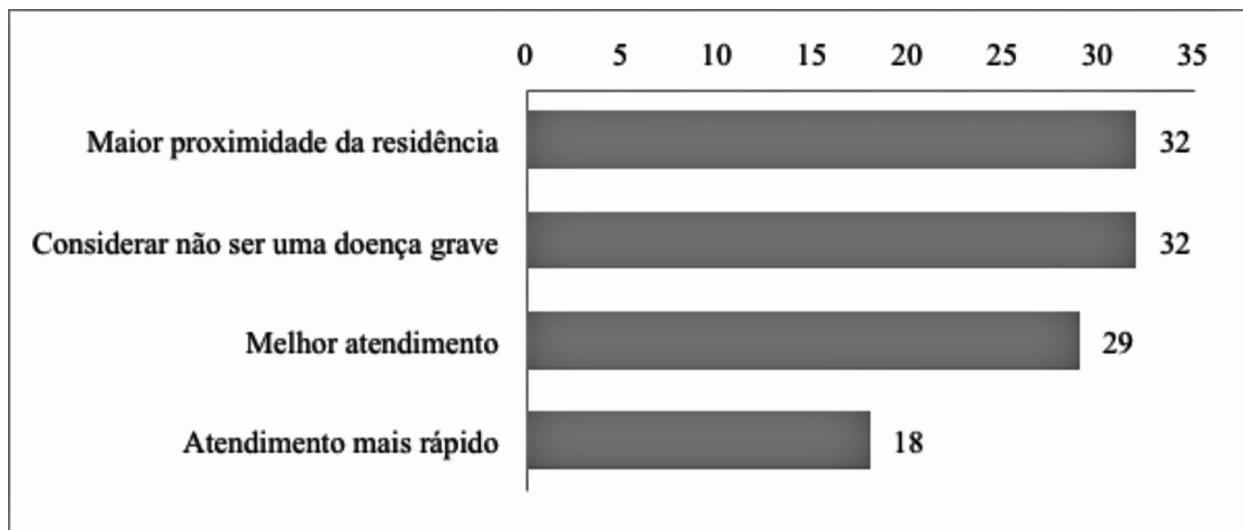


Figura 3 • Motivos de recurso à consulta de urgência da USF-SJ

dias de idade. A área de influência do Hospital é constituída por todo o Concelho de Oeiras e pelas freguesias de São Francisco Xavier, Santa Maria de Belém, Ajuda, Alcântara e Santo Condestável do Concelho de Lisboa, para cuja população é o hospital de primeira linha.

## Métodos

Realizou-se um estudo observacional que incluiu crianças e adolescentes que recorreram ao SUP-HSFX e à USF-SJ, com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos e 364 dias. A amostra foi selecionada, no período entre Março e Abril de 2015, até perfazer um total de 200 crianças/adolescentes (100 no SUP-HSFX e 100 na USF-SJ). Foi solicitado o preenchimento voluntário e confidencial de um questionário, durante os períodos semanais de urgência das investigadoras no SUP-HSFX (Anexo 1) e nas consultas de urgência (Consultas do dia/Intersubstituição) na USF-SJ (Anexo 2). Analisaram-se as seguintes variáveis: idade, sexo, local de vigilância habitual de saúde, doenças conhecidas, grau de parentesco, escolaridade e situação profissional do acompanhante, o procedimento antes da ida ao SUP-HSFX/USF-SJ e o motivo de ida. Os questionários foram entregues ao médico que observou a criança/adolescente, tendo este registado o diagnóstico e a necessidade de referência ou de internamento. Foi utilizada a Classificação Internacional de Doenças – décima revisão (CID-10®) para agrupar os diagnósticos. A base de dados e a análise estatística dos dados obtidos foram realizadas com recurso ao programa informático Microsoft® Office Excel® 2010.

## Resultados

Das 100 crianças/adolescentes observadas em cada local do estudo, 56% no SUP-HSFX e 52% na USF-SJ, eram do sexo feminino.

A distribuição de idades foi semelhante nos dois locais, sendo a faixa

etária mais frequente a compreendida entre os 12 meses e os 5 anos (44% em ambos os serviços).

Em relação à vigilância de saúde infantil, a maioria (59%) das crianças observadas no SUP-HSFX era seguida habitualmente no seu CS/USF, 34% em médico particular, 4% eram seguidos quer no seu CS/USF quer por médico particular e 3% não tinham vigilância de saúde infantil. Nesta amostra 23% afirmava não ter médico de família e 15% desconhecia a existência de consulta de urgência no seu CS. Na USF-SJ todas as crianças/adolescentes observadas apresentavam vigilância de saúde infantil, 87% realizavam-na nos Cuidados de Saúde Primários, 8% em médico particular e 5% em ambos.

Relativamente a doenças conhecidas, a maioria das crianças/adolescentes eram saudáveis (92% no SUP-HSFX e 91% na USF-SJ). O principal grupo de patologias referido foram as doenças do foro alérgico, 7% nos dois locais do estudo.

Quanto às informações relativas aos acompanhantes, a maioria das crianças/adolescentes foram acompanhadas pela mãe e/ou pai (96% no SUP-HSFX e 93% na USF-SJ) e no que diz respeito à formação académica, na USF-SJ a maioria tinha frequência universitária e no SUP-HSFX, frequência do ensino secundário (figura 1). Em relação à situação profissional dos acompanhantes, 18% no SUP-HSFX e 14% na USF-SJ estavam desempregados.

A ida ao SUP-HSFX e à USF-SJ foi na maioria dos casos (79% e 89%, respetivamente) por iniciativa própria. A Linha Saúde 24® foi utilizada por uma minoria (3% no SUP-HSFX e 6% na USF-SJ).

A observação por um pediatra foi referida como a principal motivação de recurso ao SUP-HSFX (39%) (figura 2). Quanto aos motivos de ida à USF-SJ, os mais frequentes foram considerar que não se tratava de uma doença grave (32%) e que a USF-SJ se encontrava mais perto do domicílio (32%) (figura 3).

De acordo com a CID-10®, os grupos de diagnósticos mais frequentes em ambos os locais do estudo foram “doenças do aparelho respiratório” e “algumas doenças infecciosas e parasitárias” (tabela I e II).

Nenhuma das crianças/adolescentes observadas na USF-SJ foi referenciada ao SUP e nenhuma das crianças/adolescentes observadas no SUP-HSFX teve necessidade de internamento.

## Discussão

A utilização inadequada dos SUP tem sido alvo de diversos estudos nas últimas décadas com a finalidade de detetar os fatores associados, de forma a delinear estratégias que solucionem este problema. Nos estudos já desenvolvidos, verifica-se que fatores sociais, culturais e organizativos dos serviços de saúde são tão ou mais importantes do que a gravidade da doença para a decisão do local de assistência das crianças.<sup>1</sup>

Tal como em estudos anteriores, também neste a distribuição por sexo e grupo etário das crianças que recorreram ao SUP-HSFX e à USF-SJ foi semelhante.<sup>5,9,10</sup>

Em ambos os locais verificou-se que as crianças mais novas são as que mais recorrem aos serviços de saúde, o que pode evidenciar a preocupação dos pais relativamente à maior gravidade das patologias nesta faixa etária.<sup>1,11</sup>

À semelhança de outros estudos, a maioria dos doentes faz a sua vigilância de saúde nos CSP.<sup>12</sup> No entanto, no grupo observado no SUP-HSFX 23% das crianças não tinha médico de família atribuído. A vigilância de saúde infantil descontinuada ou inexistente poderá ser um dos fatores que justifica a utilização inadequada dos SUP.<sup>1</sup> Por sua vez, a procura inadequada de assistência médica nos SUP mesmo em doentes que realizam a vigilância de saúde nos CSP, pode talvez ser explicada pelo desconhecimento por parte dos doentes das atividades assistenciais existentes no CS respetivo, fato que é corroborado pela percentagem (15%) de doentes no SUP-HSFX que desconhecia a existência de consulta de urgência no seu CS.

A maior parte dos doentes no SUP-HSFX e na USF-SJ foram acompanhados pelo pai ou mãe, que na maioria dos casos tinham formação universitária/ensino secundário e encontravam-se empregados. Assim, tal como em estudos anteriores, não foi possível estabelecer uma comparação entre a escolaridade e empregabilidade e a utilização dos SUP *versus* CSP.<sup>11</sup>

Também em concordância com outros estudos, a maioria dos doentes observados no SUP-HSFX decidiu recorrer aos serviços de saúde por iniciativa própria sem observação prévia ou aconselhamento telefónico. Este fato pode estar relacionado com uma relação pouco próxima no seguimento habitual destas crianças nos CSP,<sup>1,11</sup> bem como com as limitações de acesso às consultas de urgência, nomeadamente do horário de funcionamento.<sup>1,11,3,4,13</sup> Outro dado importante é que apenas 3% e 6% dos doentes no SUP-HSFX e USF-SJ respetivamente, utilizaram a Linha Saúde 24®. A educação da população sobre a existência e funcionamento desta linha de apoio, nomeadamente através de campanhas informativas, poderia diminuir a utilização inadequada dos SUP.<sup>6</sup>

No que diz respeito ao motivo de ida ao SUP-HSFX, a procura de uma observação mais “especializada” e a possibilidade de realizar exames complementares de diagnóstico assumem-se como os principais motivos de recurso diretamente ao SUP, tendo este último fator já sido

descrito em estudos semelhantes.<sup>2</sup> Em relação aos motivos de ida à USF-SJ, os motivos principais foram a menor gravidade da doença e a proximidade à residência. Para tal pode ter contribuído o fato de a USF onde foi realizado o estudo ser uma USF Modelo B, onde o acesso às consultas de urgência é fácil, o que naturalmente se reflete numa maior acessibilidade e satisfação por parte dos doentes e das suas famílias e onde se tem investido na educação para a saúde e para uma procura equilibrada e racional dos cuidados nesta área.

Em ambos os grupos, as patologias mais frequentes foram do foro infeccioso e respiratório. Não se verificaram diferenças nas patologias observadas nos dois locais, o que evidencia a importância de outros fatores na decisão do local a que os familiares recorrem para observação da criança/adolescente.<sup>1</sup>

## Limitações do estudo

Uma limitação deste estudo prende-se com o fato de se tratar de uma amostra de conveniência, sem intenção de representatividade. Uma vez que a análise abrangeu um período de tempo restrito (2 meses), isto refletiu-se numa amostra de pequena dimensão, o que limita as conclusões retiradas.

Além disso, o fato de se ter estudado apenas a USF-SJ não é suficientemente representativo dos CSP, pois na área geográfica do SUP-HSFX existem diversos níveis organizacionais de CSP (Centros de Saúde, Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados, Unidades de Saúde Familiar modelo A e modelo B), que se refletem em diferenças no tipo de atendimento prestado à população.

## Conclusão

À semelhança de estudos anteriores, também neste se concluiu que a maioria das crianças que recorre aos SUP não apresenta situações clínicas que constituam verdadeiras urgências hospitalares, podendo ser assistidas ao nível dos CSP.

Os CSP estão inseridos nas comunidades e devem ser encarados como a primeira linha de procura de assistência médica. Para tal, torna-se fundamental planejar e realizar campanhas de educação para a saúde, no sentido de elucidar a população da acessibilidade e das capacidades assistenciais dos respetivos CS/USF.<sup>1</sup>

A elaboração de estudos semelhantes poderá melhorar a articulação entre os CSP e hospitais, de forma a assegurar uma melhoria na prestação de cuidados de saúde.<sup>14</sup>

**Anexo 1 – Questionário aplicado no SUP-HSFX****Questionário**

Este questionário é realizado no âmbito de um estudo realizado por médicos e pretende analisar os fatores que motivam os pais ou cuidadores a recorrer ao Centro de Saúde ou ao Serviço de Urgência hospitalar quando a criança/adolescente se encontra doente. O preenchimento deste questionário é anónimo e confidencial. Agradecemos desde já a sua participação.

Data \_\_\_\_\_ / Hora \_\_\_\_\_

**Informações relativas à CRIANÇA/ADOLESCENTE:**

1 • Idade: \_\_\_\_\_ (data de nascimento: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_)

2 • Sexo: Feminino ☐ Masculino ☐

3 • Tem Médico de Família: Sim ☐ Não ☐

4 • NOME e LOCAL do Centro de Saúde: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5 • O Centro de Saúde tem consultas de urgência? Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐

6 • Trouxe o Boletim de Saúde Infantil e Juvenil? Sim ☐ Não ☐

7 • A vigilância de saúde habitual é feita no:

Centro de Saúde ☐ Médico Particular ☐ Não é seguido ☐

8 • Tem alguma doença conhecida? Não ☐ Sim ☐

Se SIM, Qual? \_\_\_\_\_

**Informações relativas ao ACOMPANHANTE:**

9 • Grau de parentesco do acompanhante:

Pai/mãe ☐ Avô/avó ☐ Outro ☐ Qual? \_\_\_\_\_

10 • Grau de escolaridade do acompanhante:

Ensino básico (até ao 9º ano) ☐

Ensino secundário (até ao 12º ano) ☐

Ensino universitário (licenciatura, mestrado, doutoramento) ☐



**11 • Situação perante o trabalho do acompanhante:**

Trabalhador por conta própria ☐

Trabalhador por conta de outrem ☐

Reformado ☐

Desempregado ☐

Estudante ☐

**12 • Procedimento antes da vinda ao Serviço de Urgência:**

Telefonou à Saúde 24 ☐

Foi a um Centro de Saúde ☐

Telefonou a um Médico ☐

Foi a uma Farmácia ☐

Iniciativa própria ☐

**13 • Porque veio ao Serviço de Urgência:**

Não tem médico assistente ☐

Fora do horário de atendimento do Centro de Saúde ☐

Dificuldade em marcar consulta no Centro de Saúde ☐

Foi ao Centro de Saúde e não foi atendido ☐

Foi atendido no Centro de Saúde e não ficou satisfeito ☐

Estava mais próximo do Hospital que do Centro de Saúde ☐

Acha que o atendimento no Hospital é mais rápido ☐

Acha que o atendimento no Hospital é melhor ☐

Para ser observado por um pediatra ☐

Pela possibilidade de realizar exames ☐

**◇ A preencher pelo MÉDICO:**

Diagnóstico Principal: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Necessidade de internamento: Sim ☐ Não ☐

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Anexo 2 – Questionário aplicado na USF-SJ****Questionário**

Este questionário é realizado no âmbito de um estudo realizado por médicos e pretende analisar os fatores que motivam os pais ou cuidadores a recorrer ao Centro de Saúde ou ao Serviço de Urgência hospitalar quando a criança/adolescente se encontra doente. O preenchimento deste questionário é anónimo e confidencial. Agradecemos desde já a sua participação.

Data \_\_\_\_\_ / Hora \_\_\_\_\_

**Informações relativas à CRIANÇA/ADOLESCENTE:**

1 • Idade: \_\_\_\_\_ (data de nascimento: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_)

2 • Sexo: Feminino ☐ Masculino ☐

3 • Trouxe o Boletim de Saúde Infantil e Juvenil? Sim ☐ Não ☐

4 • A vigilância de saúde habitual é feita no:

Centro de Saúde ☐ Médico Particular ☐ Não é seguido ☐

5 • Tem alguma doença conhecida? Não ☐ Sim ☐

Se SIM, Qual? \_\_\_\_\_

**Informações relativas ao ACOMPANHANTE:**

6 • Grau de parentesco do acompanhante:

Pai/mãe ☐ Avô/avó ☐ Outro ☐ Qual? \_\_\_\_\_

7 • Grau de escolaridade do acompanhante:

Ensino básico (até ao 9º ano) ☐

Ensino secundário (até ao 12º ano) ☐

Ensino universitário (licenciatura, mestrado, doutoramento) ☐

8 • Situação perante o trabalho do acompanhante:

Trabalhador por conta própria ☐

Trabalhador por conta de outrem ☐

Reformado ☐

Desempregado ☐

Estudante ☐

**9 • Procedimento antes da vinda ao Centro de Saúde:**

Telefonou à Saúde 24 ☐

Telefonou a um Médico ☐

Foi a uma Farmácia ☐

Iniciativa própria ☐

**10 • Porque veio ao Centro de Saúde:**

Acha que o atendimento no Centro de Saúde é melhor ☐

O Centro de Saúde é mais perto de casa ☐

Acha que o atendimento no Centro de Saúde é mais rápido ☐

Acha que não é uma doença grave ☐

**♦ A preencher pelo MÉDICO:**

Diagnóstico Principal: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Necessidade de referenciação ao hospital: Sim ☐ Não ☐

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Bibliografia

1. Caldeira T, Santos G, Pontes E, Dourado R, Rodrigues L. O dia-a-dia de uma Urgência Pediátrica. *Acta Pediatr Port* 2006;1(37):1-4.
2. Pérez LS, Escolá TO, Font SJ, Hernández MB, Casanova JT. Frecuentación a los servicios de urgencias hospitalarios: motivaciones y características de las urgencias pediátricas. *An Esp Pediatr* 1996;44:97-104.
3. Mixão ML. Dissertação de Mestrado em Psicologia da Saúde: Comportamentos Parentais e Recurso às Urgências Pediátricas: Estudo de Stress Parental, Percepção de Vulnerabilidade Infantil e Esforço Económico Familiar. Lisboa, 2007.
4. Pinheiro AP. Referenciação à Urgência Pediátrica do Hospital S. Teotónio – Viseu. *Rev Port Clin Geral* 2008;24:671-8 .
5. Escoval A, Fernandes AC, *et al.* Plano Nacional de Saúde 2011-2016 – Cuidados Hospitalares. Ministério da Saúde. Outubro de 2010.
6. Soares S, Aidos, Rodrigues M, Guimarães J. Efectividade do sistema de triagem telefónica Saúde 24 Pediatria num serviço de urgência pediátrica. *Rev Port Clin Geral* 2006;22:433-42.
7. Armentia SLL, Celada SR, Rabanal MG, Fernández MG, Abdallah I, Aparicio HG. Estudio epidemiológico de la urgencias pediátricas en un hospital general. Factores implicados en una demanda inadecuada. *An Esp Pediatr* 1996;44:121-5.
8. Sharma V, Simon SD, Bakewell JM, Ellerbeck EF, Fox MH, Wallace D. Factors Influencing Infant Visits to Emergency Departments. *Pediatrics* 2000; 106:1031-9.
9. Barber JW, King WD, Monroe KW, Nichols MH. Evaluation of emergency department referrals by telephone triage. *Pediatrics* 2000; 105: 819-21.
10. Melzer SM, Poole SR. Computerized pediatric telephone triage and advice programs at children's hospitals: operating and financial characteristics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153 (8): 858-63.
11. Barroso MJ, Ferreira G, Machado MC, Lemos P. Referenciação Pediátrica – Que Realidade? *Acta Pediatr Port* 2003;2(34):89-93.
12. Entidade Reguladora da Saúde. Caracterização do Acesso dos Utentes a Cuidados de Saúde Infantil e Juvenil e de Pediatria. Porto, Março de 2011.
13. Fernández JB. Urgencias de pediatria: Buscando una atención más especializada. *An Esp Pediatr* 1996;44:312-6.
14. Chaves M, Caldeira A, Esteves A. As crianças no Atendimento Complementar: experiência do Centro de Saúde de Oeiras. *Saúde Infantil* 2006; 28/3:41-6.

## Emergências médicas na aviação comercial

### *In-flight medical emergencies in commercial airlines*

Mônica Cró Braz<sup>1</sup>, Ana Serrão Neto<sup>1</sup>

#### Resumo

**Introdução:** O aumento de passageiros aéreos tem conduzido a um crescimento de incidentes médicos a bordo, precipitados pelo ambiente particular da cabine de voo. As alterações da pressão parcial de oxigênio, de pressão e de humidade são os principais potenciadores destes episódios. A verdadeira incidência dos eventos é desconhecida pois não existe um registo padronizado dos mesmos. **Objetivos:** Este artigo pretende rever a literatura existente sobre a incidência e tipo de eventos médicos a bordo e sugerir formas de atuação nas situações clínicas mais frequentes. **Material e métodos:** procedeu-se a uma revisão sistemática na MEDLINE de artigos sobre incidentes médicos a bordo na aviação comercial, no período de Janeiro de 1989 a Dezembro de 2015. **Resultados:** a incidência estima-se entre 15-100 por milhão de passageiros. As emergências cardíacas, neurológicas e respiratórias são as causas mais frequentes, tanto de pedido de ajuda a bordo, como de desvio de rota, sendo as primeiras as que se associam a maior mortalidade. Sugerem-se formas de abordagem nas situações clínicas mais frequentes. **Conclusões:** mais estudos de incidência são necessários para conhecer a verdadeira prevalência destes eventos. As companhias aéreas devem realizar registos padronizados, de acordo com as recomendações existentes, o que permitirá a otimização de cuidados médicos e dos recursos disponíveis a bordo. A uniformização de linhas orientadoras defenderia a atuação dos médicos e reforçaria a segurança dos passageiros.

**Palavras-chave:** Emergências médicas a bordo, protocolo de atuação

#### Abstract

**Introduction:** The growth of passengers has led to an increasing number of in-flight medical emergencies, enhanced by cabin special environment. The real incidence is unknown because common methodology data collection is lacking. Oxygen, pressure and humidity changes are the main triggers of medical events. **Objectives:** this article aims to review literature about incidence and type of in-flight medical emergencies and suggests an approach for the most frequent clinical conditions. **Material and methods:** we proceed to a systematic review in MEDLINE of articles about in-flight medical emergencies in commercial airlines, published from January 1989 until December 2015. **Results:** This incidence varies between 15 and 100 per million passengers. The cardiac, neurologic and respiratory emergencies are the principal causes for both ground medical support calls and flight diversions, and the first one is the major responsible for mortality. We suggest clinical approach in the most common situations on board. **Conclusions:** more studies are needed to know the real prevalence of these events. The airlines must collect data properly, according to the existing recommendations, which would allow the correct adjustment of health care and resources aboard. The uniformisation of guidelines would be helpful for doctors and would ensure safety of passengers.

**Keyword:** In-flight medical emergencies, guidelines.

#### Introdução

O aumento do número de passageiros em aviões comerciais, estimado em mais de 2.000 milhões/ano<sup>1,2,3</sup>, associados ao envelhecimento da população e à facilidade na mobilidade de pessoas com doença aguda e/ou crónica, tem conduzido a um aumento de eventos médicos a bordo, incluindo em idade pediátrica.<sup>4-7</sup>

A incidência destes acontecimentos é desconhecida, pois não existe um registo padronizado<sup>4,5</sup>, mas a sua ocorrência é diária e maioritariamente solucionada pela tripulação. A morte é um evento raro.<sup>2,8</sup>

O avião é o meio de transporte público mais seguro do mundo<sup>4</sup>, no entanto, as alterações fisiológicas que se vivem na cabine de voo podem desencadear emergências médicas, apesar do ambiente filtrado reduzir o risco de eventos infecciosos.<sup>2,5</sup>

A pressão parcial de oxigénio disponível num avião encontra-se diminuída conduzindo a uma hipoxemia relativa que leva a um aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da frequência respiratória e do volume respiratório.<sup>3,5,7,9-11</sup> Em doentes com patologia cardiopul-

monar, as reservas podem ficar comprometidas e precipitar-se uma emergência como isquemia coronária ou dificuldade respiratória.<sup>5,10,11</sup> A baixa pressão conduz ainda à expansão de gás comprimido em cavidades do corpo humano causando otalgia, vertigem, perfuração do tímpano, sinusite, pneumotórax, odontalgia, dor abdominal, entre outros.<sup>3,5,7,11,12</sup>

Por outro lado, a humidade reduzida condiciona a secura da córnea, da pele e da via aérea, o que pode implicar aumento de perdas insensíveis e dispneia.<sup>1,5,7,11</sup> Outros fatores que devem ser considerados são a alteração dos ritmos circadianos, o esquecimento na toma de medicamentos e a imobilização prolongada.<sup>5,8-11</sup>

Independentemente da sua especialidade, qualquer técnico de saúde pode ser chamado a prestar assistência, num ambiente desconhecido, perante equipamento não familiar, sob a expectativa de passageiros e da tripulação e sem protocolos que guiem a sua atuação.

**Correspondência:** Mônica Cró Braz - mocabraz@gmail.com

<sup>1</sup>Centro da Criança e do Adolescente, CUF Descobertas Hospital



## Objetivos

Este artigo pretende rever a literatura existente sobre a incidência de eventos médicos a bordo, rever os principais tipos de incidentes médicos registados a bordo e sugerir formas de atuação clínica nas situações mais frequentes a bordo.

## Métodos

Procedeu-se a uma revisão sistemática na MEDLINE de artigos sobre incidentes médicos a bordo na aviação comercial, pesquisando através das palavras-chave “in-flight medical emergencies”, “medical emergencies in commercial flights”, “in-flight medical events”, “pediatric emergencies in commercial flights” no período de Janeiro de 1989 a Dezembro de 2015. Apesar destes conceitos não se encontrarem incluídos no MeSH, são os títulos utilizados nos artigos sobre este tema, em revistas internacionais, com alto fator de impacto.

## Resultados

### Incidência de eventos médicos

A verdadeira incidência de eventos médicos a bordo é desconhecida pois não existe um registo centralizado, apesar das recomendações da Conferência Europeia de Aviação Civil de 2005.<sup>11,13</sup> Sabemos que pequenos incidentes, como cefaleias ou vômitos, não são geralmente reportados. De acordo com os artigos existentes, estimam-se entre 15 a 100 eventos por milhão de passageiros.<sup>14-18</sup> Salientamos o estudo de Peterson *et al* de 2013<sup>2</sup>, envolvendo cinco companhias aéreas dos EUA e 11.920 episódios, que considerou 16 incidentes por milhão de passageiros ou uma emergência por 604 voos. Destacamos ainda o maior estudo europeu publicado por Sand *et al* em 2009 e envolvendo 10.189 passageiros, em que o total de acontecimentos foi de 14 por bilhão rpk (medida que totaliza número de km que passageiros percorrem).<sup>4</sup> No único estudo pediátrico, realizado nos EUA, 9% do total de eventos médicos a bordo ocorreu em crianças, estimando uma incidência de uma emergência para cada 20.775 voos.<sup>19</sup>

Na sua grande maioria, os episódios são resolvidos pela tripulação.<sup>2,8,11</sup> e estimam-se que estejam técnicos de saúde presentes entre 40 a 86% dos casos.<sup>2,4,17</sup> Estes incidentes obrigam ao desvio de rota entre 1-8% dos voos<sup>2,4,17-22</sup> e a sua taxa de mortalidade é de 0.1-1.3 por milhão de passageiros.<sup>2,14,15,17,18,21-24</sup>

### Tipo de emergências médicas

As emergências cardíacas, neurológicas e respiratórias são as causas mais frequentes tanto de pedido de ajuda a bordo como de desvio de rota.<sup>1,6,8,22,23</sup> A dor torácica ou a angina, correspondem a 5-30% das queixas e são a principal causa de desvio de rota e de morte.<sup>2,4,10,17,18,20-24</sup> As manifestações neurológicas, como a síncope ou convulsão, correspondem a 10-54% das queixas e são a segunda causa de desvio de rota.<sup>2,4,6,10,14,15,17,20,25</sup> As queixas respiratórias corres-

pondem a 5-15% dos eventos sobretudo por exacerbações de asma ou de doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>8</sup> e são a segunda causa de morte.<sup>2,4,10,14,17,20,23-25</sup> As manifestações gastrointestinais são muito frequentes: dor abdominal, vômitos, náuseas ou diarreia surgem assiduamente, mas raramente causam desvio de rota.<sup>2,4,10,14,17,20,25</sup> As reações alérgicas têm gravidade variável: desde urticária ligeira até reações anafiláticas.<sup>2,4,10,14,19,25</sup> Os doentes diabéticos podem sofrer crises de hipoglicemia, quer por excesso de medicação quer por modificação dos ritmos circadianos.<sup>2,4,7,10,14,17,20,25,26</sup> Os traumatismos podem resultar de turbulência e os cranianos ocorrem, tanto por queda de objetos dos compartimentos de bagagem de mão, como por queda da própria cabeça sobre a mesa.<sup>2,4,10,14,17,20,24</sup> O aumento de alterações de comportamento tem sido verificado e descrito em alguns estudos, sobretudo desde o 11 de setembro de 2001.<sup>1,2,4,7,9,10,14,17,20</sup> A dor abdominal ou a hemorragia vaginal numa grávida, podem resultar de um aborto ou parto antecipado, mas são episódios raros pelo que continua a advogar-se ser seguro voar até às 36 semanas.<sup>2,4,7,10,14,16,17,20,22,25,26</sup> Existe um único estudo exclusivamente pediátrico realizado durante oito anos numa companhia aérea americana. As cinco patologias mais frequentes foram as infecciosas (27%), neurológicas (15%), respiratórias (13%), gastrointestinais (10%) e as reações alérgicas (9%), sendo as causas neurológicas e respiratórias os maiores motivos de aterragem de emergência.<sup>19</sup>

## Discussão

### Abordagem geral de emergências médicas a bordo

Perante um evento médico, a tripulação é notificada e pede assistência a técnicos de saúde que estejam a bordo. Estes deverão identificar-se e especificar a sua profissão e especialidade, tratar o doente preferencialmente no seu lugar, após autorização do mesmo, se possível. Como em todas as situações clínicas, deve ser colhida uma breve história fornecida pelo doente ou por acompanhantes (recorrer a tradutor, se necessário) focando os sintomas atuais e sua duração, os antecedentes pessoais relevantes e medicação habitual. Os sinais vitais devem ser avaliados, bem como o estado de consciência e presença de défices neurológicos focais.<sup>2</sup>

A Agência Europeia para a Segurança da Aviação (AESA).<sup>27,28</sup> prevê, de acordo com os estatutos europeus, que todos os aviões devem transportar uma mala de primeiros socorros por cada 100 passageiros.<sup>29</sup> Os aviões com mais de trinta passageiros e que distem mais de uma hora de um aeroporto com assistência médica qualificada, devem ter ainda uma mala de emergência médica, para além de desfibrilhador automático externo (DEA).<sup>30</sup> O avião dispõe também de oxigénio suplementar a um débito até 4L/minuto. A tripulação está treinada em suporte básico de vida e utilização de DAE. Alguns países disponibilizam ainda, através de empresas, aconselhamento médico via satélite.<sup>3,14,15,25</sup>

A mala de emergência médica pode ser requisitada, se necessária, bem como o DAE. O DAE pode ser usado em caso de paragem cardiorrespiratória, mas também para monitorização de ritmos cardíacos.<sup>2</sup> A administração de oxigénio e a redução da altitude do avião, quando

possível, podem melhorar a oxigenação e aliviar sintomas cardiorrespiratórios.<sup>1</sup>

O profissional de saúde deve ainda documentar tratamentos instituídos e coordenar a sua atuação com a tripulação e os recursos em terra.<sup>1</sup> Contudo, a decisão final de desvio de rota cabe ao comandante que, para além das condições médicas do doente em questão, tem de garantir a segurança dos outros passageiros e da tripulação e gerir questões operacionais.<sup>1,2</sup>

Compreende-se que as alterações persistentes de consciência ou a suspeição de enfarte agudo de miocárdio ou de acidente vascular cerebral devem conduzir a uma aterragem de emergência.<sup>2</sup>

O sucesso da cadeia de prestação de cuidados de saúde a bordo depende da coordenação entre tripulação, técnicos de saúde a bordo, apoio médico por satélite e assistência diferenciada no aeroporto.<sup>11</sup>

Em Portugal, ao contrário do que ocorre nos EUA, o médico tem obrigação legal em prestar auxílio em qualquer situação de risco para o doente, independentemente da sua formação, e tem ainda responsabilidade criminal.<sup>1,31,32,33,34</sup>

Abordagem de condições médicas específicas

Tal como foi referido anteriormente, o pedido de ajuda a bordo e o desvio de rota associam-se sobretudo a doentes com patologia cardíaca, neurológica ou respiratória, apesar de muitas outras situações clínicas poderem ocorrer a bordo.

A tabela 1 resulta de uma adaptação de diversos autores sobre a abordagem clínica sugerida nas principais emergências médicas a bordo, adequada à idade pediátrica e adultos.<sup>16,35</sup>

Tabela 1 • Abordagem das situações clínicas mais frequentes

Paragem cardíaca (PCR)	Sinais vitais. Reconhecimento de PCR. Compressões torácicas. Desfibrilhação. <b>Recomendar aterragem.</b> Suspende reanimação após 20/30 min.
Síndromes coronários agudos	Administrar aspirina (exceto se hemorragia ou alergia), nitroglicerina sublingual (exceto se hipotensão), soro fisiológico (SF) IV se hipotensão. Administrar oxigénio e reduzir altitude, se possível. <b>Recomendar aterragem</b> se arritmia, instabilidade de sinais vitais ou suspeita de enfarte agudo do miocárdio
Alteração do estado de consciência	Avaliar sinais neurológicos focais. Administrar oxigénio, SF IV se hipotensão e/ou glucose hipertónica se hipoglicémia. <b>Recomendar aterragem</b> se suspeita de AVC
Convulsão	Criar espaço a volta do passageiro. Administrar oxigénio e sedativo/anti-convulsivante, terapêutica de suporte no pós-crítico. <b>Recomendar aterragem</b> se estado de mal-epilético
Dispneia	Administrar broncodilatadores inalados e oxigénio. Reduzir altitude se possível. Considerar corticoide IV se sintomas moderados/graves e adrenalina 1:1000 IM (0.15-0.5mL) se sintomas graves. Realizar toracocentese de emergência se suspeita de pneumotórax hipertensivo e <b>recomendar aterragem</b>
Patologia infecciosa	Isolar doente. Proteção do profissional (luvas). Eventual quarentena dos passageiros se doença altamente contagiosa.
Patologia gastrointestinal	Antieméticos se vômitos. Se desidratação, administrar SF IV
Traumatismo	Limpeza e desinfeção de feridas. Imobilização de fraturas. Analgesia. Vigilância de estado de consciência, se TC
Reação alérgica	Se ligeira, administrar anti-histamínico e corticoide. Se grave/anafilaxia, administrar adrenalina 1:1000 IM (0.15-0.5 mL)
Alterações psiquiátricas	Se hipoglicémia, glucose hipertónica. Sedativo. Medidas de contenção física
Gravidez	Administrar SF. <b>Recomendar aterragem</b> se dor abdominal ou hemorragia vaginal importantes

Conclusões

Numa viagem, de lazer ou trabalho, descansados dentro de um avião, desejamos nunca ouvir a pergunta “há algum médico a bordo?” Mas se a ouvir dirija-se à tripulação.

A facilidade de mobilidade e o aumento do número de viajantes tem conduzido a mais incidentes médicos. Eles são maioritariamente benignos, mas em alguns casos é necessária a atuação e cooperação médica em decisões importantes que têm de ser prudentemente ponderadas pois envolvem questões operacionais e de segurança. Consideramos relevante a educação médica do passageiro com patologia crónica que, pelas condições inóspitas de voo, pode descompen-

sar. Os passageiros devem transportar sempre na bagagem de mão, a medicação habitual (ex. insulina, aspirina, varfarina).

Existindo um regulamento na UE, é importante todas as companhias aéreas desenvolverem registos padronizados dos incidentes médicos a bordo, por forma a otimizar a prestação de cuidados médicos e a adequação de recursos, nomeadamente do conteúdo da mala de emergência médica e da formação periódica das tripulações. Sugere-se a criação de linhas orientadoras uniformizadas, que guiem a atuação de médicos que, em Portugal, têm responsabilidade legal e criminal.

## Bibliografia

- Gendreau MA, DeJohn C. Responding to medical events during commercial airline flights. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1067-73.
- Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, Tobias AI. Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2075-83.
- Cocks R, Liew M. Commercial aviation in-flight emergencies and the physician. *Emerg Med Australas*. 2007; 19: 1-8.
- Sand M, Bechara FG, Sand D, Mann B. Surgical and medical emergencies on board European aircraft: a retrospective study of 10189 cases. *Crit Care*. 2009; 13: 1-6.
- Goodwin T. In-flight medical emergencies: an overview. *BMJ*. 2000; 321: 1338-41.
- Sirven JI, Claypool DW, Sahs KL, et al. Is there a neurologist on this flight? *Neurology*. 2002; 58: 1739-44.
- Medical Guidelines Task Force AMA: Medical guidelines for airline travel, 2nd ed. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74: A1-A19.
- Dowdall N. "Is there a doctor on the aircraft?" Top 10 in-flight medical emergencies. *BMJ*. 2000; 321: 1336-7.
- DeHart RL. Health issues of air travel. *Annu Rev Public Health*. 2003; 24: 133-51.
- Qureshi A, Porter KM. Emergencies in the Air. *Emerg Med J*. 2005; 22: 658-9.
- Recommendation ECAC/28-1: On Air Passenger Health Issues, European Civil Aviation Conference 2005.
- Wallace TW, Wong T, O'Bichere A, Ellis BW. Managing in flight emergencies. *BMJ*. 1995; 311: 374-6.
- Ruskin K. In-flight medical emergencies: time for a registry? *Crit Care* 2009;13: 1-2.
- Siedenburg J The actual development of European Aviation Safety Requirements in Aviation Medicine: Prospects of Future EAS Requirements *Hippokratia*. 2009; 13: 106-9.
- DeJohn CA, Wolbrink AM, Veronneau SJ, et al. An evaluation of in-flight medical care in the U.S. *Aviat Space Environ Med*. 2002; 73: 580-6.
- Chandra A, Conry S. In-flight Medical Emergencie. *West J Emerg Med*. 2013; 14: 499-504.
- Cummins RO, Schubach JA. Frequency and types of medical emergencies among commercial air travelers. *JAMA*. 1989; 261: 1295-9.
- Lyznicki JM, Williams MA, Deitchman SD, et al. Inflight medical emergencies. *Aviat Space Environ Med*. 2000; 71: 832-8.
- Moore BR, Ping JM, Claypool DW. Pediatric Emergencies on a US-based commercial airline. *Pediatr Emerg Care*. 2005; 21: 725-9.
- Baltsezak S. Clinic in the air? A retrospective study of medical emergency calls from a major international airline. *J Travel Med*. 2008; 15: 391-4.
- Valani R, Cornacchia M, Kube D. Flight diversions Due to Onboard Medical Emergencies on an International Commercial Airline. *Aviat Space Environ Med* 2010; 81: 1037-40.
- Hung KK, Chan EY, Cocks RA, et al. Predictors of flight diversions and deaths for in-flight medical emergencies in commercial aviation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1401-2.
- Chan SB, Hogan TM, Silva JC. Medical emergencies at a major international airport: in-flight symptoms and ground-based follow-up. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 1021-4.
- DeJohn, C, Veronneau, SJ, Wolbrink, AM. The evaluation of inflight medical care aboard selected US air carriers: 1996-1997. Federal Aviation Administration, Technical report no. DOT/FAA/AM-0013, Office of Aviation Medicine, Washington DC. 2000.
- Szmajer M, Rodriguez P, Sauval P, Charetteur MP, Derossi A, Carli P. Medical assistance during commercial airline flights: analysis of 11 years experience of the Paris Emergency Medical Service (SAMU) between 1989 and 1999. *Resuscitation*. 2001; 50: 147-51.
- Bettes TN, McKenas DK. Medical advice for commercial air travelers. *Am Fam Physician*. 1999; 60: 801-10.
- Delaune EF 3rd, Lucas RH, Illig P. In-flight medical events and aircraft diversions: one airline's experience. *Aviat Space Environ Med*. 2003;74:62-8.
- Regulamento CE Nº 216/2008 do Parlamento Europeu e Conselho. *Jornal Oficial da União Europeia*. 2008
- First Aid Kit. CAT.IDE.A.220. Commission Regulation Nº 965/2012.
- Emergency Medical Kit. CAT.IDE.A.225. Commission Regulation Nº 965/2012.
- Newson-Smith MS. Passenger doctors in civil airliners-obligations, duties and standards of care. *Aviat Space Environ Med*. 1997; 68: 1134-8.
- Public law 105-170 Aviation Medical Assistance Act of 1998, US Government.
- Artigo 7º, Deveres dos Médicos, Capítulo II, Código Deontológico Médico Português.
- Artigo 284º, Recusa do Médico, Código Penal Português.
- Nable J, Tupe C, Gehle B, Brady W. In-flight medical emergencies during commercial travel. *NEJM*. 2015; 373: 939-45.

# Hematoma subgaleal neonatal: 22 anos de experiência de um serviço de cuidados intensivos pediátricos

## Neonatal subgaleal hematoma: 22 years of experience in a paediatric intensive care unit

Mariana Domingues, Carla Pinto, Teresa Dionísio, Alexandra Dinis, Andrea Dias, Leonor Carvalho, José Filipe Farela Neves

### Resumo

**Introdução:** O hematoma subgaleal neonatal (HSGN), apesar de raro, é uma causa importante de anemia aguda, potencialmente fatal, habitualmente associado a um parto difícil e instrumentado. **Objetivo:** Descrever a experiência de um serviço de cuidados intensivos (CIPE) de um hospital de apoio perinatal altamente diferenciado. **Métodos:** Estudo observacional descritivo através da análise retrospectiva dos registos clínicos de 22 anos (1993-2014). Definiu-se HSGN como hemorragia extracraniana associada a anemia com ou sem coagulopatia de consumo consequente a um parto traumático. **Resultados:** Incluídos 25 casos. As admissões por HSGN na segunda metade do estudo foram significativamente superiores (1,8 vs 0,5%,  $p=0,002$ ). Corresponderam a parto instrumentado 22 (ventosa 19) e eram de termo 21 recém-nascidos (RN's). A sintomatologia surgiu em mediana na primeira hora de vida ( $P_{25}$ : 0;  $P_{75}$ : 10): tumefação craniana (25), palidez (17), hipotonia (15). Apresentaram coagulação intravascular disseminada oito RN's. Foram administrados hemoderivados a 21 RN's. Ocorreram nove óbitos e dois dos sobreviventes tiveram sequelas graves do neurodesenvolvimento. **Conclusões:** Nos últimos anos, verificou-se um aumento do número de admissões por HSGN. A sua mortalidade elevada, apesar da melhoria global dos cuidados neonatais, é relevante. A presença de uma coleção craniana com flutuação nas primeiras horas de vida, sobretudo após um parto por ventosa, deve fazer pensar em HSGN e levar à instituição de um programa de vigilância apertada do RN, para um reconhecimento e tratamento precoces, evitando as suas potenciais consequências.

**Palavras-chave:** recém-nascido; hematoma subgaleal; ventosa; parto traumático; coagulopatia; choque.

### Abstract

**Background:** Neonatal subgaleal hematoma (NSGH), although rare, is an important cause of acute anaemia, potentially fatal, that usually occurs after an instrumental vaginal delivery. **Aim:** To describe the intensive care experience from a referral paediatric hospital. **Methods:** A descriptive study through retrospective analysis of all medical records of NSGH over the last 22 years (1993-2014). HSG was defined as extracranial haemorrhage resulting from traumatic delivery, associated to anaemia or consumption coagulopathy. **Results:** The study included 25 cases of NSGH. The admissions due to NSGH increased significantly in the second half of the study period (1,8 vs 0,5%,  $p=0,002$ ). There was an instrumental delivery in 22 newborns (vacuum extraction: 19) and 21 were term babies. Symptoms had started, in median, in the first hour of life ( $P_{25}$ : 0;  $P_{75}$ : 10): extracranial collection (25), pallor (17), hypotonia (15). Eight had disseminated intravascular coagulopathy. Blood products were given to 21 newborns. Nine newborns died and two developed severe neurodevelopmental sequelae. **Conclusions:** In the last years, there was an increasing incidence of NSGH. Despite the improving in neonatal care, its mortality is relevant. A floating extra-cranial collection during the first hours of life, especially after a vacuum extraction delivery, should make the physician aware of the possibility for NSGH, by monitoring the newborn. The early recognition and timely institution of appropriate treatment can improve the outcomes.

**Keywords:** newborn; subgaleal haematoma; vacuum extraction; birth trauma; coagulopathy; shock.

### Introdução

O parto é um evento potencialmente traumático para o recém-nascido (RN). A sua instrumentação através de ventosa e fórceps, pode potenciar os riscos já inerentes ou induzir lesões. Embora a evolução científica tenha permitido tornar o momento do parto mais seguro, sendo a maioria das complicações associada a partos traumáticos de resolução espontânea e de prognóstico favorável, é necessário estar alerta para a ocorrência de lesões significativas, como é o caso do hematoma subgaleal (HSG) <sup>[1]</sup>. Trata-se de uma hemorragia extracraniana relativamente rara mas, muitas vezes, subdiagnosticada, potencialmente fatal.

O HSG ou subaponevrótico ocorre no espaço homónimo, ou seja, em localização extracraniana, entre a aponevrose galeal/ epicraniana e o

periósteo. A aponevrose galeal é um tecido fibroso denso que adere firmemente às camadas superiores (pele e tecido subcutâneo); o periósteo é também muito aderente à superfície do crânio. Ao contrário destes, o espaço subgaleal é composto por tecido fibroareolar laxo, que permite a mobilidade das camadas superiores do couro cabeludo e que é atravessado pelas veias emissárias avalvuladas (conexões entre os seios durais e as veias superficiais do couro cabeludo), estendendo-se ao longo do crânio, desde a região frontal até à nuca e lateralmente até aos temporais <sup>[2-4]</sup>. Em condições normais, é virtual; em situação de trauma, neste caso o do parto, pode haver preenchimento do espaço com sangue, por rotura dos vasos que o atravessam e hemorragia subsequente. Pelas características estruturais do espaço

**Correspondência:** Carla Pinto - carla.regina.pinto@gmail.com

Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos (CIPE) do Hospital Pediátrico de Coimbra (HP), Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Entidade Pública Empresarial (EPE)



subgaleal, pode acumular-se uma quantidade maciça de sangue (até 250 mL), o que pode representar cerca de uma volêmia [2,4-6].

A apresentação clínica do HSGN pode ser relativamente inespecífica e variar de início sutil e insidioso a rapidamente progressivo com um desfecho desfavorável, o que torna este diagnóstico difícil e o seu reconhecimento tardio. A nível local, o principal sintoma é a tumefação do couro cabeludo, flutuante e que ultrapassa as suturas. Pode ainda obscurecer a fontanela anterior. Com a evolução e dependendo da gravidade, pode envolver as pálpebras e a região periauricular com afastamento dos pavilhões auriculares do crânio e aumento efetivo do perímetro cefálico (PC). Habitualmente, verifica-se irritabilidade e noção de dor à manipulação do couro cabeludo. O envolvimento sistémico relaciona-se com a perda sanguínea e a instabilidade hemodinâmica; pode manifestar-se imediatamente após o parto (considerar em RN com IA  $\leq 7$  aos cinco minutos em caso de parto traumático) ou mais tardiamente se progressão mais lenta (taquicardia, taquipneia, palidez, hipotonia, anemia, coagulopatia, hipotensão, acidose, falência multiorgânica e morte) [4,5,7,8]. A elevada morbimortalidade pode ser reduzida quando o seu reconhecimento é precoce e o seu tratamento é adequado.

Não se conhece até ao momento nenhum estudo português onde se descreva a experiência de um serviço na abordagem desta patologia, pelo que o objetivo deste estudo é caracterizar os casos de HSG em RN's internados ao longo de 22 anos num Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos (CIPE) de um hospital com apoio perinatal altamente diferenciado, de forma a chamar a atenção para o seu reconhecimento precoce.

## Métodos

Estudo observacional, descritivo, cujo método de colheita de dados foi retrospectivo através da consulta dos registos clínicos inseridos na base de dados do serviço de todos os casos de HSG em RN's admitidos no CIPE, entre 1 de janeiro de 1993 e 31 de dezembro de 2014. Definiu-se HSGN como hemorragia extracraniana associada a anemia com ou sem coagulopatia de consumo consequente a um parto traumático.

Foram analisadas as seguintes variáveis: local e data de nascimento, idade gestacional (IG), peso de nascimento (PN), género, intercorrências durante o parto, sua duração e tipo, Índice de Apgar (IA), manobras de reanimação, idade materna, número de gestações completas da mãe, antecedentes familiares, início da sintomatologia e sua descrição, sinais vitais à entrada, exames complementares de diagnóstico realizados e seus resultados (com particular relevo para os valores extremos), terapêutica instituída e evolução.

Classificou-se a gravidade do HSG em ligeira, moderada e grave, de acordo com o grau de hipovolêmia e repercussão na estabilidade hemodinâmica [5,9]. Foi considerada hipotensão arterial se pressão arterial média  $<40$  mmHg nos RN's de termo e de acordo com a IG nos restantes [10].

O diagnóstico de coagulopatia intravascular disseminada (CID) foi baseado num *score*, que tem em conta o número de plaquetas, a elevação dos D-dímeros, o prolongamento do tempo de protrombina (TP) e o nível sérico de fibrinogénio, e que é considerado positivo quando é igual ou superior a 5 [11].

Com base nos critérios da Academia Americana de Pediatria e do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, foi considerado o diagnóstico de asfixia perinatal nos RN's com acidose metabólica ou mista ( $\text{pH} < 7,0$  ou déficit de bases  $\leq -12$  mmol/L nos primeiros 60 minutos após o nascimento), IA  $\leq 3$  ao 5º minuto ou  $\leq 5$  ao 10º minuto ou com necessidade contínua de reanimação [12].

A caracterização de encefalopatia teve como base o Índice de Thompson ou Modificado de Samat [13].

Foram calculadas as frequências das variáveis categóricas e as médias e desvio-padrão (DP) das variáveis quantitativas com distribuição normal e as medianas e percentis 25 e 75 ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) das restantes. Foi realizada análise inferencial dos dados através da ferramenta SPSS versão 22.0: teste Qui-quadrado ou teste de Fisher para comparação entre variáveis categóricas. Considerou-se significância estatística quando  $p < 0,05$ .

Este estudo foi conduzido em concordância com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Resultados

No período de estudo, foram admitidos no CIPE 2384 RN's, 25 dos quais cumpriram critérios de inclusão, 19 dos casos entre 2004 e 2014. As admissões por HSGN na segunda metade do estudo foram significativamente superiores (1,8% vs 0,5%;  $p=0,002$ ; teste Qui-quadrado). Relativamente aos HSGN incluídos, 11 eram provenientes de hospitais de apoio perinatal diferenciado e 14 de hospitais com apoio perinatal. Não pertenciam à região centro do país quatro RN's, tendo sido solicitada a sua admissão por falta de vagas na sua área de residência.

A mediana da IG foi 39 semanas ( $P_{25}$ :37;  $P_{75}$ :40) e quatro eram prematuros (todos com IG  $\geq 34$  semanas). O PN médio foi 3395 g ( $\pm 468$  g). Eram macrossômicos três RN's. Eram grandes para a idade gestacional (GIG) oito RN's e os outros tinham peso adequado à idade gestacional (AIG). Eram do género masculino 18.

Foi descrita extração difícil e prolongada em 19 casos. Dois terços eram filhos de primíparas. Dos 25 partos, 12 tiveram o auxílio de ventosa, três de fórceps e sete de ventosa e fórceps, tendo quatro destes 22 partos distócicos culminado em cesariana. O parto foi eutócico em duas das situações e houve uma cesariana sem tentativa prévia de parto por via vaginal.

O IA foi  $\leq 3$  aos cinco minutos em cinco e  $\leq 5$  aos 10 minutos em quatro. Necessitaram de algum tipo de manobras de reanimação 18 RN's. As manifestações clínicas surgiram ao nascimento em 11 dos RN's, sendo a mediana de apresentação de uma hora após o nascimento ( $P_{25}$ : 0;  $P_{75}$ : 10 horas de vida). A palidez e a hipotonia foram os sinais mais frequentes, cada um presente em 17 e 15 casos, respetivamente. Ao exame objetivo, 22 RN's tiveram descrição de bossa serohemática ou hematoma, e três de HSG. Manifestaram hipotensão arterial na admissão 11 RN's. Cumpriram critérios de asfixia perinatal 20 RN's, todos com encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI).

Da investigação laboratorial, destacou-se hemoglobina mínima (Hb min) inferior ou igual a 13 g/dL em 17 RN's, com Hb min média de 10 g/dL ( $\pm 4,2$ ), e plaquetas mínimas inferiores a  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  em 16, com mediana de  $94 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $P_{25}$ :  $42 \times 10^3$ ;  $P_{75}$ :  $168 \times 10^3$ ). Os tempos de coagulação, incluindo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa),



TP e *International Normalized Ratio* (INR), encontravam-se alterados em 20 casos. Foi estabelecido o diagnóstico de hemofilia A em dois RN's. Cumpriram critérios de diagnóstico de CID oito RN's.

Quanto à terapêutica instituída, foi realizada expansão da volêmia com soro fisiológico em 11, foi administrada pelo menos uma vez concentrado de glóbulos vermelhos (GV) a 20 dos RN's e foi necessário suporte inotrópico e/ou vasopressor em 17. Receberam transfusão de plaquetas três dos sete casos com trombocitopenia  $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Fizeram transfusão de plasma 16 RN's, fibrinogênio três e fator VII ativado dois. Aos dois casos de hemofilia A foi administrado fator VIII. Fizeram hipotermia induzida sete RN's, todos após 2011. Foi necessária fototerapia em quatro doentes.

O diagnóstico de HSG teve confirmação imagiológica em todos os RN's que realizaram tomografia computadorizada ou ressonância magnética cranio-encefálicas (14). Apresentaram fraturas cranianas associadas 11 RN's. Ocorreram nove óbitos por HSGN. A mortalidade por HSGN (36%) foi significativamente superior quando comparada com a mortalidade neonatal, no mesmo período, por outras causas (7,2%;  $p < 0,001$ ; teste exato de Fisher). A mediana da hora de morte foi às 22 horas de vida ( $P_{25}$ : 14;  $P_{75}$ : 67 horas). Os motivos de óbito foram choque refratário, coagulopatia incontrolável e falência multiorgânica.

O seguimento ocorreu em 13 dos 16 sobreviventes, com mediana de tempo de seguimento de 2 anos ( $P_{25}$ : 2;  $P_{75}$ : 4). Verificaram-se sequelas graves do neurodesenvolvimento em dois doentes (paralisia cerebral e atraso global do desenvolvimento psicomotor), ambos com relato imagiológico compatível com EHI grave, e dois casos de sequelas ligeiras (hipertonia ligeira dos membros inferiores e atraso de linguagem).

## Discussão

Nos vários estudos internacionais existentes, a incidência reportada de HSGN é muito variável e, tendo em conta a dificuldade em estabelecer o diagnóstico, é provavelmente subestimada [4]. Pode ocorrer após um parto eutócico, em aproximadamente um caso por cada 2500 partos [14]. Porém é mais frequentemente associado aos partos distócicos, em particular ao uso de ventosa.

Neste estudo, cujos casos correspondem apenas aos com necessidade de cuidados diferenciados, não é possível estimar uma incidência real. Ocorreu um aumento das admissões por HSGN na segunda metade do estudo, que poderá ser explicado pelo maior número de casos referenciados ou representar um verdadeiro aumento na sua frequência. Este facto é sugerido na literatura como resultado do maior número de partos por ventosa, justificado pelo advento de ventosas mais modernas, tecnicamente mais simples e condicionando menos lesões no pavimento pélvico da mãe [9,15]. Embora se saiba que os trabalhos de parto mais prolongados e difíceis (habitualmente os que são instrumentados) favoreçam o desenvolvimento de HSGN, parece haver uma real contribuição do instrumento utilizado, uma vez que é mais frequente a sua ocorrência após a ventosa do que após o uso de fórceps [9]. A literatura refere que 50 a 90% dos HSGN surge na sequência de um parto por ventosa, estimando-se uma incidência de zero a 50 HSGN clinicamente significativos por cada 1000 partos por ventosa [5,7,16], sendo tanto mais provável quanto mais indevida tiver sido a sua utilização (prolongada, repetida ou malposicionada) [17,18]. Neste estudo também se verificou.

São descritos outros fatores de risco para o HSGN [5,8,15], alguns dos quais presentes em mais de metade do grupo analisado, nomeadamente: primiparidade, macrosomia, sexo masculino, uso de fórceps, sofrimento fetal agudo, baixo IA e necessidade de reanimação neonatal. As alterações da coagulação são também consideradas fator predisponente, devendo ser investigadas. Neste trabalho, foram constatados dois casos de hemofilia A.

Na maioria das vezes, a coagulopatia pode ser consequência do HSG, já que a rotura das veias emissárias, a hemorragia subsequente e o próprio trauma do parto ativam a cascata da coagulação, com consumo esgotável dos fatores envolvidos e potencial desenvolvimento de uma CID [2]. Oito doentes deste estudo reuniram critérios laboratoriais de CID [11]. Esse valor pode ser na realidade maior, uma vez que nem todos tiveram doseamento de fibrinogênio e/ou D-dímeros, essenciais ao preenchimento do score de risco de CID.

O espectro clínico é alargado, variando de acordo com a gravidade da hemorragia, desde mínima e assintomática até à perda sanguínea maciça com coagulopatia de consumo que pode condicionar a morte do RN [2]. À semelhança de outras casuísticas, neste estudo a sintomatologia surgiu até às primeiras três horas de vida na maioria dos casos (19). De facto, o tempo médio para o diagnóstico de HSGN é referido na literatura como entre uma a dez horas [5,18,19].

De acordo com o grau de hipovolémia, o HSGN foi considerado grave na maioria dos casos (23). Segundo alguns autores, devem também integrar os critérios de classificação o aumento do PC e a icterícia, que neste estudo não foram utilizados de forma consistente [5,9]. A medição do PC pode subestimar o volume de sangue perdido pela sua fácil dispersão pela cabeça e eventualmente região cervical. Apesar de a icterícia só ter valor retrospectivamente, os mais recentes protocolos de atuação da Austrália, Nova Zelândia e Canadá sugerem a sua valorização, particularmente fora do contexto de cuidados intensivos [4,8,20].

A hipótese de HSGN só foi evocada no exame objetivo de três dos 25 RN's. Nos restantes era descrita na maioria dos casos como bossa serohemática, o que deixa bem patente a dificuldade na distinção entre as várias coleções de fluidos extracranianas. Para o reconhecimento do HSG é muito importante saber diferenciá-lo das outras coleções, cuja fisiopatologia é diferente e o prognóstico geralmente mais benigno. À semelhança da bossa serohemática e ao contrário do cefalohematoma, o HSG pode ultrapassar suturas e surgir imediatamente após o parto. Um dado que pode facilitar o diagnóstico diferencial é a palpação distinta do HSGN, flutuante, em que o couro cabeludo fica móvel em relação à calote craniana. Para além disso, a bossa serohemática e o cefalohematoma não se associam a anemia nem a coagulopatia. Habitualmente, tem um tempo de resolução intermédio (bossa, até 72 horas e cefalohematoma, em duas semanas a três meses, muitas vezes com calcificação da coleção) [5,8,19].

O diagnóstico de HSG foi confirmado imagiológicamente em 14 RN's, embora quase sempre descrito como hematoma/ tumefação epicraniano/ extracraniano. Apesar de o diagnóstico de HSGN ser essencialmente clínico, a realização de um exame imagiológico, nomeadamente a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética, está indicada desde que haja estabilidade hemodinâmica ou não haja outras contraindicações ou dificuldades na sua execução, como por exemplo durante a terapêutica com hipotermia induzida [11].

De acordo com protocolos recentes, a estratificação do risco de cada RN para desenvolver HSGN, o seu reconhecimento precoce, a vigilância clínica seriada e, quando indicado, a avaliação laboratorial são essenciais. Estes fatores permitem prever a ocorrência de choque hipovolémico e/ou de CID que ocorre nas formas mais graves, prevenindo o desenvolvimento de sequelas ou mesmo a morte. Embora não exista consenso quanto à melhor estratégia terapêutica, a sua abordagem deve ser atempada e vigorosa [5,15]. Deve instituir-se um programa estruturado de vigilância e monitorização, que deve ser tanto mais intensificado quanto maior o risco, e que passa pela avaliação da coleção extracraniana e sinais vitais a cada uma ou duas horas nas primeiras oito a 12 horas de vida e verificação da Hb em função da sintomatologia [11].

Os doentes incluídos neste estudo são os de maior gravidade e complexidade. Muitas vezes apresentam complicações do parto concomitantes, em particular asfixia perinatal [2]. Esta, quando presente, torna o diagnóstico de HSGN mais difícil, porque a sua apresentação clínica se sobrepõe e agrava a evolução. Note-se que neste grupo de doentes mais de dois terços apresentaram asfixia. Isto tem implicações, nomeadamente no tipo de vigilância e terapêutica utilizadas e no prognóstico [4,8,20], podendo justificar parte da mortalidade constatada (36%), ainda que esta esteja dentro dos valores descritos na literatura (20-60% [21]). Esta mortalidade é relevante, se considerarmos a mortalidade neonatal do serviço por outras causas e a melhoria generalizada dos cuidados neonatais prestados, que se tem traduzido pela redução da taxa da mortalidade neonatal [22].

Estudos mais recentes, com abordagens terapêuticas mais agressivas (transfusão de concentrado de eritrócitos quando Hb  $\leq 14$ g/dL ou trans-

fusão de plasma se INR de  $\geq 1,5$ ), apontam para mortalidades mais baixas (2,8 a 25%) [5,8]. À semelhança de outros trabalhos, os sobreviventes tiveram uma evolução favorável, com exceção de dois casos (sequelas graves do neurodesenvolvimento). Esta morbilidade não é desprezível, embora não possa ser totalmente atribuível ao HSGN, uma vez que estes também apresentavam EHI.

Apesar de se tratar de um estudo retrospectivo, com limitações na recolha de dados e relativo a uma amostra pequena que incluiu casos selecionados de gravidade este é, tanto quanto se sabe, o primeiro trabalho português a descrever uma casuística de HSGN. A existência de uma base de dados do serviço disponível desde 1993 permitiu a obtenção de dados de um período alargado de 22 anos e a visualização do panorama dos casos referenciados na região centro. Consideramos que é de extrema importância a divulgação destes resultados no sentido de alertar para o reconhecimento e para a necessidade de vigilância clínica dos RN's com risco de HSGN.

## Conclusões

Neste estudo, a frequência do HSGN aumentou nos últimos anos, eventualmente associada à maior utilização da ventosa nos partos. A presença de uma coleção extracraniana flutuante num RN com poucas horas de vida deve fazer pensar em HSGN e conduzir à instituição de um programa de vigilância apertada, incluindo a monitorização dos sinais vitais, evolução da coleção e avaliação da Hb. O reconhecimento precoce do HSGN permite o tratamento atempado e pode evitar uma evolução potencialmente desfavorável.

## Bibliografia

1. Birth Trauma. Medscape - drugs and diseases. <http://emedicine.medscape.com/article/980112-overview#aw2aab6b3>. Accessed in March 18<sup>th</sup> 2015.
2. Schierholz E, Wlaker SR. Responding to Traumatic Birth: Subgaleal Hemorrhage, Assessment, and Management During Transport. *Adv Neonatal Care* 2010;10(6):311-5. doi: 10.1097/ANC.0b013e3181fe9a49.
3. Colditz MJ, Lai MM, Cartwright DW, Colditz PB. Subgaleal haemorrhage in the newborn: A call for early and aggressive management. *J Paediatr Child Health* 2015;51(2):140-7. doi:10.1111/jpc.12698.
4. Swanson AE, Veldman A, Wallace EM, Malhotra A. Subgaleal hemorrhage: risk factors and outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(2):260-3.
5. Disseminated Intravascular Coagulation Workup. Medscape - drugs and diseases. <http://emedicine.medscape.com/article/199627-workup#aw2aab6b5b3>. Accessed in April 22<sup>nd</sup> 2015.
6. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, Neira-Pena T, Gutiérrez-Hernández MA, Allende-Castro C *et al*. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA J* 2011;2:211-230. doi: 10.1007/s13167-011-0100-3.
7. Mwakyusa SD, Manji KP, Massawe AW. The Hypoxic Ischaemic Encephalopathy Score in Predicting Neurodevelopmental Outcomes Among Infants with Birth Asphyxia at the Muhimbili National Hospital, Dar-es-Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr* 2009;55(1):8-14. doi: 10.1093/tropej/fmn061.
8. Christensen RD, Baer VL, Henry E. Neonatal subgaleal hemorrhage in a multihospital healthcare system: prevalence, associations, and outcomes. *eJNR* 2011;1(1):1-8. pii: eJNR-21606072v1i1p2y2011.
9. RANZCOG College Statement: Subgaleal Haemorrhage in the Newborn, Prevention Detection and Management of (C-Obs 28). 1<sup>st</sup> Endorsed: 2009, Review: 2015; 1-7. <https://www.ranzcog.edu.au/college-statements-guidelines.html>. Accessed in March 21<sup>st</sup> 2015.
10. Hipertensão arterial neonatal. Consenso clínico. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. <http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/consensos/2014-HTA.pdf>. Accessed in December 21<sup>st</sup> 2015.
11. Davis DJ. Neonatal subgaleal hemorrhage: diagnosis and management. *JAMC* 2001;164(10):1452-3.
12. McDuffie C. A Heads UP on Subgaleal Hemorrhage. In Kaleidoscope 2014 - Right Here Right Now: Perinatal, Neonatal and Women's Health Nursing. Children's Memorial Hermann Hos-
- pital: 2014 Feb 20-21; Galveston, Estados Unidos da América. In [http://childrens.memorialhermann.org/uploadedFiles/\\_Library\\_Files/Childrens/Kaleidoscope-Cheryl%20McDuffie%20Feb%2021%20Subgeal%20Hemorrhage.pdf](http://childrens.memorialhermann.org/uploadedFiles/_Library_Files/Childrens/Kaleidoscope-Cheryl%20McDuffie%20Feb%2021%20Subgeal%20Hemorrhage.pdf). Accessed in March 22<sup>nd</sup> 2015.
13. Uchil D, Arulkumaran S. Neonatal Subgaleal Hemorrhage and Its Relationship to Delivery by Vacuum Extraction. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58(10):687-93.
14. Birth Trauma. Medscape - drugs and diseases. <http://emedicine.medscape.com/article/980112-overview#aw2aab6b5>. Accessed in March 21<sup>st</sup> 2015.
15. Vacuum Extraction. Medscape - drugs and diseases. <http://emedicine.medscape.com/article/271175-overview#aw2aab6b8>. Accessed in March 21<sup>st</sup> 2015.
16. Yarrow C, Benoit AG, Klein MC. Outcomes after vacuum-assisted deliveries. *Can Fam Physician* 2004;50:1109-14.
17. Ali UA, Norwitz ER. Vacuum-Assisted Vaginal Delivery. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2(1):5-17.
18. Subgaleal Haemorrhage: Observation of the Newborn following Vacuum Assisted Birth. RPA Newborn Care Clinical Practice Guidelines 2009. <http://www.sswahs.nsw.gov.au/rpa/neonatal%5Ccontent/pdf/guidelines/Subgaleal.pdf>. Accessed in March 21<sup>st</sup> 2015.
19. Modanlou HD. Subgaleal Hemorrhage Following Vacuum Extraction Vaginal Delivery: A Frequently Undiagnosed Problem. *Neonatology Today* 2010;5(10):6-8.
20. Royal University Hospital Saskatoon, Saskatchewan. Subgaleal Hematoma in Newborn (Assessment for). In Postpartum and Newborn Observation Area. Policy and Procedure Manual Labour & Delivery Policy and Procedure Manual. 1<sup>st</sup> Endorsed: 2013, Review: 2014; 422. [https://www.saskatoonhealthregion.ca/locations\\_services/Services/Maternal-Newborn-Care/Documents/Subgaleal%20hematoma.pdf](https://www.saskatoonhealthregion.ca/locations_services/Services/Maternal-Newborn-Care/Documents/Subgaleal%20hematoma.pdf). Accessed in April 26<sup>th</sup> 2015.
21. Amar AP, Aryan HE, Meltzer HS, Levy ML. Neonatal subgaleal hematoma causing brain compression: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery* 2003;52(6):1470-4.
22. Taxa de mortalidade perinatal e neonatal. Dados obtidos em [www.pordata.pt](http://www.pordata.pt). Accessed in September 9<sup>th</sup> 2015.

## AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Nacional de Estatística e ao neurorradiologista Dr. Rui Pedro Faria Pais pela colaboração e disponibilidade.

## Massa pélvica por divertículos vesicais

### *Pelvic mass caused by urinary bladder diverticula*

Alves N, Noruegas MJ,  
Coutinho S, Sanches C.

#### Resumo

**Introdução:** Os autores descrevem um caso clínico do Hospital Pediátrico em Coimbra (HPC), com enfoque nos achados imagiológicos.

**Caso clínico:** Doente do sexo feminino com antecedentes de obstrução intestinal que recorreu ao serviço de urgência com quadro clínico de abdómen agudo. Portadora de uma doença rara – *Cútis Laxa*, o que já conduziu a múltiplas complicações e motivou diversas cirurgias prévias.

**Discussão:** Procede-se a uma curta revisão teórica sobre a patologia de base e as suas implicações na clínica e particularmente os achados imagiológicos encontrados neste episódio de urgência.

**Conclusão:** O conhecimento das formas de apresentação e complicações desta patologia rara permitem prever quadros clínicos e fazer diagnósticos atempados com recurso à imagiologia, e devem estar presentes aquando da requisição, planeamento, execução e interpretação de qualquer estudo imagiológico nestes doentes.

**Palavras-chave MeSH:** *Cútis Laxa* [C17.300.230]; Bexiga [A05.810.161]; Divertículo [C23.300.415]

#### Abstract

**Introduction:** The authors describe a clinical case of the Hospital Pediátrico - Coimbra (HPC), focusing on the imaging findings.

**Clinical case:** Female patient with previous intestinal obstruction presents to the emergency department with the clinical setting of acute abdomen. She has a rare disease – *Cutis Laxa* that has led to previous complications and caused several surgeries.

**Discussion:** The authors present a short revision of the pathology and its implications: both clinical and particularly on the imaging findings of this emergency episode.

**Conclusion:** The knowledge of the presentations and complications of this rare pathology allow the prediction of clinical settings and the timely diagnosis with recourse to imaging and should be kept in mind when any imaging studies are ordered, planned out, executed and interpreted.

**MeSH Keywords:** *Cútis Laxa* [C17.300.230]; Bladder [A05.810.161]; Diverticulum [C23.300.415].

#### Introdução

Adolescente do sexo feminino de 14 anos recorreu ao serviço de urgência do Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) com grave abdómen agudo. Doente com antecedentes de recorrências prévias devidas a obstrução intestinal, assim como episódio anterior de perfuração de divertículo intestinal. A actual apresentação clínica deste quadro leva ao pedido de estudos de imagem.

#### Relato do caso

Adolescente trazida ao serviço de urgência do HPC com quadro de abdómen agudo com suspeita clínica de obstrução intestinal, dados os antecedentes de aderências relacionadas com cirurgias prévias. Portadora de uma patologia rara (*Cútis Laxa*), tem sido seguida neste hospital durante quase toda a vida.

Os antecedentes da doente incluem diversas complicações da patologia de base e intervenções cirúrgicas, incluindo estenose do piloro, aderências pós-cirúrgicas que causaram obstrução intestinal, correcção de divertículo esofágico, e perfuração de divertículo intestinal. É sabido que a doente é portadora de divertículo esofágico, enfisema pulmonar, insuficiência cardíaca e tem história de infeções do tracto urinário.

Neste contexto de abdómen agudo, a doente foi submetida a avaliação imagiológica dirigida.

A avaliação imagiológica inicial recorreu a radiografias abdominais para pesquisar evidências de obstrução ou de perfuração de víscera oca, no entanto não foram identificados achados neste sentido. A radiografia abdominal revelou aspecto sugestivo de massa no abdómen inferior / pelve (Fig. 1).

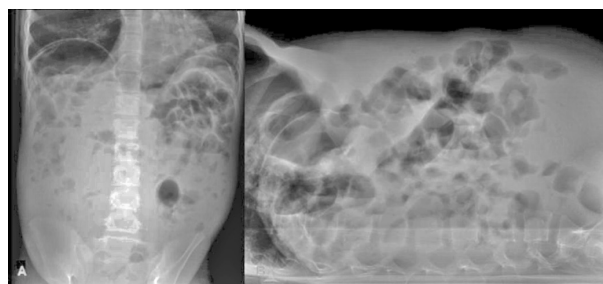


Figura 1 • Radiografias abdominais em ortostatismo (A) e em decúbito dorsal com raios paralelos à mesa (B) mostram ansas intestinais deslocadas superiormente e densidade semelhante a tecidos moles inferiormente e não mostram a presença de gás extraintestinal.

O estudo ecográfico (fig. 2) permitiu confirmar a natureza multiquística desta massa, mas esta técnica tem um campo de visão limitado e não permitiu excluir outras complicações.

**Correspondência:** Nuno Alves - nuno.dalves@hotmail.com  
Hospital Pediátrico - CHUC, EPE

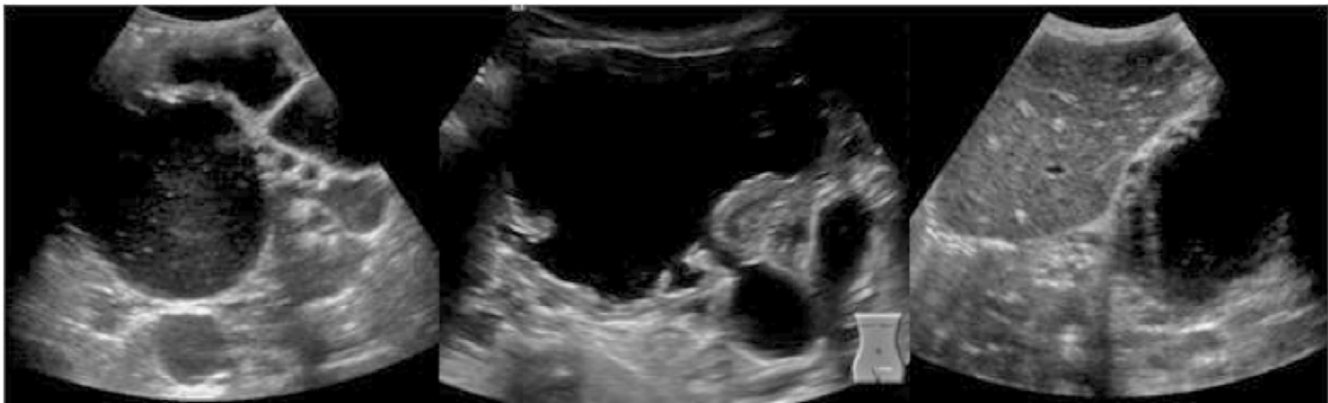


Figura 2 • Ecografia abdominal e pélvica revela formação expansiva de aspecto multiquístico ocupando a pelve e estendendo-se cranialmente até ao fígado.

A tomografia computadorizada (TC) do abdômen e pélvis revelou uma formação expansiva com cerca de 16 x 14 x 16cm, de aspeto multiquístico e densidade interna líquida, que ocupa grande parte da pelve e do abdômen e comprime outras estruturas abdominopélvicas (Fig. 3). Outros achados da TC incluíram enfisema pulmonar (Fig. 4) e hidronefrose bilateral (Fig. 3 B) marcada, o que sugeriu cronicidade. Os ureteres estavam dilatados (Fig. 3 A, C) com aparente inflexão do

seu trajecto anteriormente, em direção à massa multiquística, o que sugeriu tratar-se de bexiga muito volumosa com inúmeros divertículos. No entanto, a lista de diagnósticos diferenciais para massa pélvica de aspeto multiquístico numa criança do sexo feminino é extensa, e a TC não permitiu excluir outras etiologias, como linfangioma quístico ou neoplasia ovárica (nomeadamente teratoma quístico ou cistoadenoma).

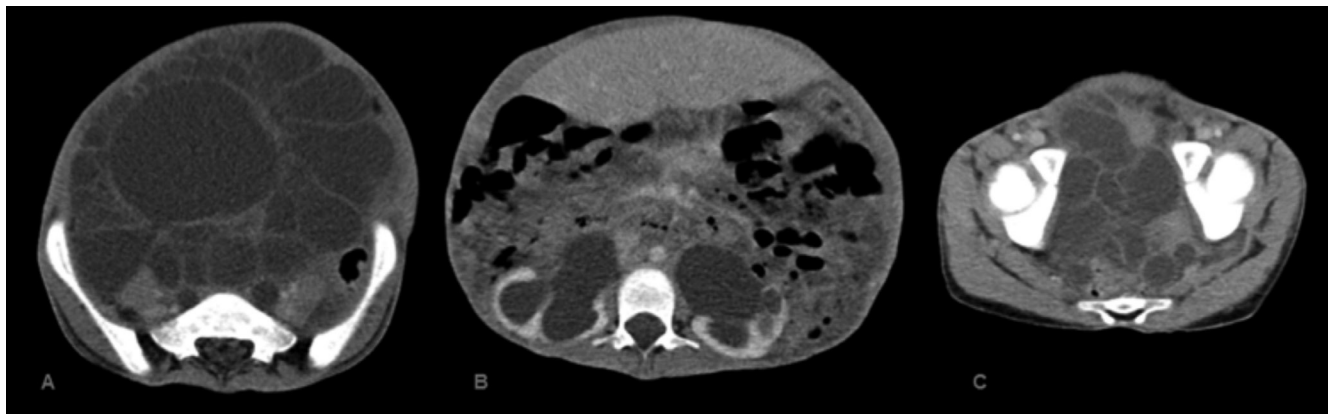


Figura 3 • Cortes axiais de tomografia computadorizada após administração de contraste endovenoso mostram formação multi-quística sem porções sólidas valorizáveis que ocupa grande parte do abdômen e pelve (A e C). Observa-se hidronefrose bilateralmente (B).

Não se identificou ar livre ou evidência de obstrução intestinal, no entanto, devido à volumosa massa não foi possível uma avaliação suficientemente sensível do tracto gastrointestinal. O quadro clínico de alta suspeição de lesão intestinal levou a cirurgia exploradora, que confirmou a presença de bexiga volumosa com inúmeros divertículos vesicais.

Posterior estudo em ambulatório incluiu estudo fluoroscópico com recurso a contraste iodado para avaliação morfológica e funcional da bexiga, e revelou a presença de refluxo vesicoureteral grau II passivo à esquerda (fig. 5)



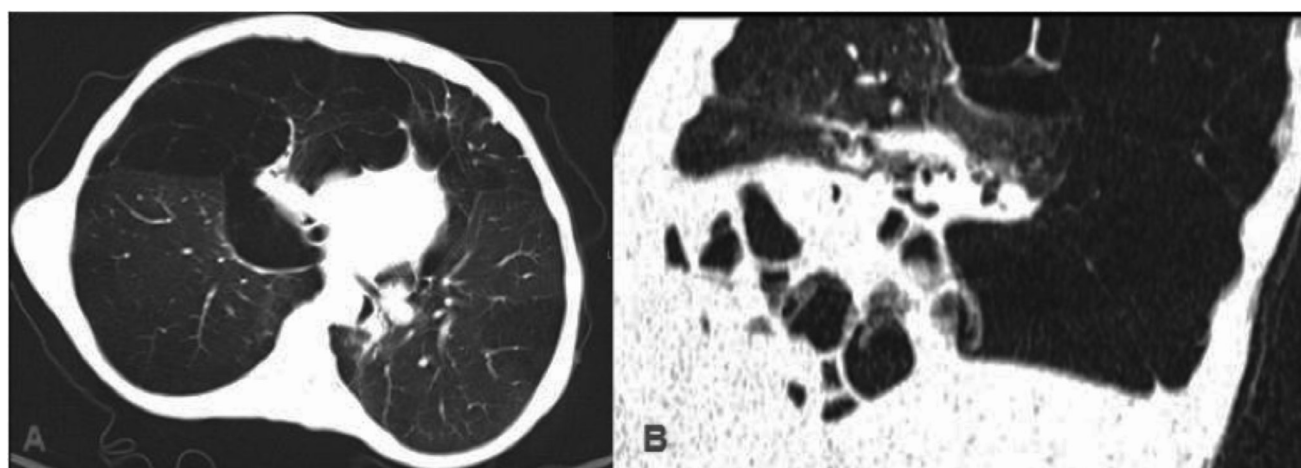


Figura 4 • Imagens axial (A) e sagital (B) de tomografia computadorizada mostram a presença de marcado enfisema nas bases pulmonares (abrangidas no estudo abdominal), uma das complicações de Cútis laxa.



Figura 5 • Estudo fluoroscópico da bexiga após administração de contraste iodado através de sonda vesical mostra repleção de bexiga com inúmeros divertículos e a presença de refluxo vesico-ureteral à esquerda.

## Discussão e conclusão

Existem diversas etiologias possíveis para divertículos vesicais em crianças.

Quando o achado é um divertículo vesical isolado, a causa é geralmente congénita - Divertículo de Hutch, sendo geralmente pequeno, localizado perto da junção ureterovesical, associado a aumento da incidência de refluxo vesicoureteral [1].

Múltiplos divertículos vesicais, por outro lado, resultam geralmente de bexiga neurogénica ou obstrução crónica do tracto de saída e são geralmente numerosos mas não tão exuberantes como no presente caso. Outras causas de múltiplos divertículos vesicais são Cútis Laxa,

Síndrome de Williams, Síndrome de Menkes e Síndrome de Prune belly [1].

A Cútis Laxa (CL) ou elastólise generalizada é um distúrbio raro do colagénio com formas congénitas e adquiridas. As fibras elásticas são em menor número, mais curtas e com degeneração granular [2]. A doente é portadora da forma autossómica recessiva de Cútis Laxa, associada a um coeficiente de consanguinidade parental de 1/16 (primeiros direitos).

Clinicamente os doentes apresentam pele laxa que descai frequentemente em pregas causando um aspeto descrito como *bloodhound* (por os pacientes apresentarem fâcias com pele pregueada que se assemelha a essa raça). Também ocorre enfisema pulmonar desde a infância precoce, estenose periférica das artérias pulmonares, divertículos de vísceras ocas (incluindo intestino e bexiga), estenose pilórica, e hérnias inguinais [2, 3].

O diagnóstico é clínico e histológico (por biopsia cutânea), e eventualmente o estudo genético pode confirmar o diagnóstico e melhor caracterizar o tipo de CL [3].

O tratamento consiste no controlo das complicações da CL, incluindo da perfuração de divertículos, e com reparação cirúrgica de hérnias e de estenose pilórica [2, 3].

A imagiologia tem um papel relevante no diagnóstico de complicações de CL, particularmente dado estas poderem mimetizar outras patologias e a análise dos estudos de imagem em portadores de CL deve ter em conta as possíveis repercussões multissistémicas desta patologia.

## Bibliografia

1. Blane CE, Zerlin JM, Bloom DA (1994) Bladder diverticula in children. *Radiology* 190:695-7.
2. Merten DF, Rooney R (1974) Progressive pulmonary emphysema associated with congenital generalized elastolysis (cutis laxa). *Radiology* 113:691-2.
3. van Maldergem L, Loeys B (2009) FBLN5-Related Cutis Laxa. *GeneReviews*.