

recomendações

Atualização de Condutas em Pediatria

Departamentos Científicos SPSP
Gestão 2019-2022

97

Janeiro 2022



**Departamento de
Pediatria Ambulatorial**

Infecções
externas nasais:
como prevenir?

**Departamento de
Pneumologia**

Aspiração
silenciosa
durante as
mamadas

**Departamento de
Genética**

Responsabilidade
do pediatra com os
genes da criança



Diretoria de Publicações
Sociedade de Pediatria de São Paulo

www.spsp.org.br



**Respirar pelo nariz
é viver melhor!**

Todo dia é dia de respirar bem¹⁻⁵



Limpar e hidratar o nariz todos os dias auxilia na prevenção e tratamento dos sintomas de gripes, resfriados e outras doenças respiratórias.¹⁻⁵

Hábitos que inspiram¹⁻³

Saiba como cuidar da sua saúde respiratória

 @familiarespira  /familiarespiralibbs  familiarespira.com.br

Referências bibliográficas: 1. Chiaro G, Baccagutti F. Nasal obstruction in neonates and infants. *Minerva Pediatric*. 2010;62(5):499-505. 2. Velero A, Navarro AN, Del Castillo A, Alabd J, Benito JR, Galés C, et al. Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):67-70. 3. Tano L, Tano K. A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2004;124(451):1059-62. 4. Skopak I, Skopak J, Strand Pet et al. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(1):67-74. 5. Neves MCD, Romano FR, Filho SG. New Ringer's Lactate Gel Formulation on Nasal Comfort and Humidification. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018. pii: S1808-8694(18)30498-1.

Libbs
Porque se trata da vida

Infecções externas nasais: como prevenir?

O nariz tem função primordial respiratória ao assegurar uma ventilação adequada, através de filtração, aquecimento e umidificação do ar inspirado pelo seu epitélio mucociliado. Na criança, principalmente nos primeiros meses de vida, a respiração é predominantemente nasal (sendo exclusivamente até os dois meses) e pode sofrer alterações de processos infecciosos, alérgicos, obstrutivos e climáticos, influenciando no processo ventilatório. A limpeza adequada da cavidade nasal é imprescindível para que haja uma fisiologia adequada de sua função, pois remove muco, partículas, alérgenos e micro-organismos, prevenindo diversas situações clínicas, sendo recomendada através da utilização de soluções salinas isotônicas (SF 0,9%) por, pelo menos, duas vezes ao dia, incentivada a repetição quantas vezes forem necessárias, principalmente na vigência de quadros infecciosos e/ou alérgicos.¹⁻³

O nariz pode estar infectado por vírus, bactérias, fungos ou parasitas. As infecções nasais mais comuns são virais, autolimitadas e ocorrem como parte do resfriado comum.^{2,3} As infecções bacterianas agudas são geralmente causadas por *Staphylococcus aureus*, um colonizador das narinas e da pele nasal, e incluem celulite, vestibulite e abscesso septal. Outra infecção externa nasal bacteriana comum é o impetigo, causado tanto pelo *Staphylococcus aureus* como *Streptococcus pyogenes*.⁴

Destacam-se nos quadros infecciosos as infecções de vias aéreas superiores (IVAS), que são aquelas que acometem as estruturas do trato respiratório acima da laringe, causadas por micro-organismos que determinam uma doença no trato respiratório, principalmente os vírus (rinovírus, coronavírus, sincicial respiratório, parainfluenza, influenza, adenovírus, dentre outros), sendo a infecção viral das vias aéreas superiores a doença mais comum na infância e no adulto. São transmitidas por via respiratória (aerossóis) ou pelo contato através das mãos. Espera-se que as crianças tenham de seis a oito infecções por ano, que na maioria das vezes são benignas

Autoras:

Natália Tonon Domingues e
Adriana Monteiro de Barros Pires

**DEPARTAMENTO DE
PEDIATRIA AMBULATORIAL
E CUIDADOS PRIMÁRIOS**

Gestão 2019-2022

Presidente:

Adriana Monteiro de Barros Pires

Vice-presidente:

Regis Ricardo Assad

Secretária:

José Gabel

Expediente

Diretoria da Sociedade de Pediatria de São Paulo
Triênio 2019 – 2022

Diretoria Executiva

Presidente:

Sulim Abramovici

1º Vice-Presidente:

Renata Dejtiar Waksman

2º Vice-Presidente:

Claudio Barsanti

Secretário Geral:

Maria Fernanda B. de Almeida

1º Secretário:

Ana Cristina Ribeiro Zollner

2º Secretário:

Lilian dos Santos R. Sadeck

1º Tesoureiro:

Mário Roberto Hirschheimer

2º Tesoureiro:

Paulo Tadeu Falanghe

Diretoria de Publicações

Diretora:

Cléa Rodrigues Leone

Editora Chefe da Revista Paulista de Pediatria:

Ruth Guinsburg

Editora Associada da Revista Paulista de Pediatria:

Sonia Regina Testa S. Ramos

Membros e Editores Executivos da Revista Paulista de Pediatria:

Antonio Carlos Pastorino

Antonio de Azevedo Barros Fº

Celso Moura Rebello

Cléa Rodrigues Leone

Fabio Carmona

Gil Guerra Jr.

Luis Eduardo Procopio Calliari

Marina C. de Moraes Barros

Mário Cícero Falcão

Paulo Henrique Manso

Tamara Beres L. Goldberg

Tulio Konstantyner

Coordenadora editorial:

Paloma Ferraz

Assistente editorial:

Rafael Franco



Produção editorial:

Luce Editora e Artes Ltda.

Editora:

Lucia Fontes

Revisão:

Paloma Ferraz

Imagem de capa:

© Selvam Raghupathy
Dreamstime.com

e autolimitadas, sendo raro a complicação para infecção bacteriana secundária (5% dos casos).⁵

O diagnóstico é clínico e consiste nos sinais clássicos de infecções respiratórias altas: tosse, obstrução nasal, coriza, espirros e prurido nasal, podendo ocorrer dor de garganta, febre e mal-estar. Quanto menor a idade da criança, mais exuberante é seu quadro clínico. O tratamento consiste em adequada analgesia e hidratação, bem como higienização, fluidificação e adequada lavagem nasal para remoção de secreções.^{5,6}

Dentre os distúrbios alérgicos, a manifestação mais comum é a rinite alérgica, doença inflamatória da mucosa nasal mediante produção de anticorpos IGE após exposição a alérgenos. O processo inflamatório altera toda a mucosa nasal, levando a rinorreia, prurido nasal, espirros e congestão nasal, podendo se associar a sintomas oculares (prurido, lacrimejamento, hiperemia conjuntival e fotofobia). O diagnóstico é predominantemente clínico, normalmente quando as queixas ocorrem por mais de dois dias consecutivos e com duração superior a uma hora.^{5,6}

A lavagem nasal com solução salina isotônica tem superioridade em relação ao uso de inaladores, reduzindo a congestão nasal, sendo imprescindível ao tratamento, diminuindo a viscosidade do muco e reestabelecendo o batimento ciliar.¹⁻³

Nesses quadros de rinite alérgica e infecção de vias aéreas superiores, tão comuns na infância, ocorre intensa produção de muco, muitas vezes sendo necessária a limpeza nasal várias vezes ao dia, já que as crianças pequenas ainda não sabem assoar efetivamente o nariz.⁵ Para essa limpeza geralmente são usados lenços de papel ou toalhas de pano, tanto para secar o local, como para retirar a secreção nasal.

A pele normalmente é colonizada por um grande número de bactérias que vivem na sua superfície e nos folículos pilosos. Recém-nascidos são assépticos e a colonização de sua pele se inicia nas duas primeiras semanas de vida. A cavidade nasal também é colonizada por bactérias, como o *Staphylococcus aureus*.^{7,8}

A resistência da pele a infecções se dá pelos seus fatores de proteção, que são: integridade de barreira, PH ácido, presença de secreção sebácea, produção adequada de lisozimas e defensas e estado nutricional adequado da criança. A presença de maceração, umidade, lesões cutâneas prévias, doenças sistê-

micas, uso de corticoide ou quimioterapia são fatores de risco para infecção de pele. **A falta de higiene adequada também é um fator que predispõe a esse tipo de infecção.**⁷

A área externa nasal sofre inúmeros traumas causados pela fricção do lenço de papel ou tecido durante as limpezas nos episódios tanto de IVAS, como de uma crise aguda de rinite alérgica. É frequente vermos essas crianças com o nariz vermelho, com uma dermatite por trauma. É muito comum, também, que a pele dessa região fique constantemente umedecida pelas secreções nasais que geralmente são bem intensas na criança.

Esses dois fatores aliados à presença de bactérias no local predispõem a infecções bacterianas secundárias, sendo o impetigo a mais comum delas (Figura 1).^{7,8}

O impetigo é a infecção bacteriana da pele mais comum em crianças. Existem dois tipos principais: não bolhosos (70% dos casos) e bolhosos (30% dos casos). O impetigo não bolhoso, ou impetigo contagioso, é causado principalmente pelo *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes* – ambos presentes na pele sadia e na cavidade nasal – e é caracterizado por pequenas vesículas que evoluem para crostas amareladas, cor de mel. Na criança, a autoinoculação é muito frequente, levando ao aparecimento de lesões satélites (Figura 2, 3 e 4 na página 6).^{7,8}

O vestíbulo é uma porção anterior da cavidade nasal, com início na narina, que segue até a borda inferior da cartilagem nasal lateral, revestido por pele e forrado por pelos e glându-



Figura 1

las sebáceas. A vestibulite nasal é uma infecção comum do vestíbulo nasal e tem como fator de risco o ato de arrancar pelos nasais, assoar, cutucar ou perfurar o nariz (por exemplo colocando um *piercing*) e o organismo causador mais comum é o *S. aureus*, sensível à meticilina (Figura 5 e 6).⁹

As infecções nasais, devido à sua localização médio-facial, podem levar raramente a complicações intracranianas graves, como a trombose séptica do seio cavernoso. Todas as infecções bacterianas nasais agudas requerem tratamento imediato para prevenir essa complicação rara, mas potencialmente fatal.

Tratamento

O impetigo não bolhoso pode se resolver espontaneamente, dependendo de sua extensão em duas a três semanas. As lesões devem ser mantidas limpas com água e sabão e secreções e crostas devem ser removidas.^{7,8}

O tratamento farmacológico do impetigo pode ser tópico ou sistêmico. O tratamento tópico é o de escolha para o impetigo não bolhoso, sendo o sistêmico restrito a lesões muito extensas ou numerosas (mais de seis), envolvimento de estruturas profundas, presença de febre, linfadenopatia ou faringite. Devem ser usados antibióticos que cubram o *Staphylococcus* e o *Streptococcus*. Os indicados são: cefalosporinas de primeira geração, eritromicina, outros macrolídeos e amoxicilina associada a ácido clavulânico.⁷⁻⁹



Figura 2



Figura 3



Figura 4

Fonte Figura 2: <https://www.medicinenet.com/impetigo/article.htm>. Fonte Figura 3: <https://druraga.com/servicios/impetigo/>. Fonte Figura 4: https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v16_n1/pdf/a02.pdf.

O tratamento com antibióticos tópicos é feito preferencialmente com ácido fusídico, mupirocina ou retapamulina. A associação de neomicina e bacitrocina pode ser usada, mas não promove a erradicação do agente, sendo de eficácia inferior ao ácido fusídico e a mupirocina.^{7,8}

A higiene local feita com água e sabão é fundamental para prevenção de infecções nasais externas. O nariz sempre deve ser mantido limpo e seco. Se for limpar, dê preferência a lenços de papel bem macios ou a lavar na água corrente para evitar uma dermatite devido a trauma e secar bem o local após a higienização. Quando usar lenços umedecidos, secar o nariz depois. A lavagem frequente das mãos da criança ajuda a prevenir a autoinoculação e, assim, as lesões satélites.⁷

Hoje em dia há lenços umedecidos desenvolvidos especialmente para limpeza nasal externa. Esses produtos são a base de soro fisiológico, vitamina E, camomila e aloe vera. Não contém álcool, são hipoalergênicos, sem adição de agentes não naturais e sem perfume, que se dispõem a dissolver o muco e hidratar a pele, por isso podem ser usados para este tipo de limpeza.

Outros lenços umedecidos, como para higiene íntima por exemplo, não são adequados para essa finalidade. Justamente por conter outras substâncias, podem causar alergias e irritação da pele do nariz e podem criar condições favoráveis a infecções de pele.

Referências:

1. OLBRICH-NETO J, et al. Soluções salinas em diferentes temperaturas e concentrações melhoram o pico de fluxo inspiratório nasal em escolares? *Arq Asma Alerg Imunol*. v. 2, n. 4, p. 452-7, 2018.
2. SIH T, et al. A importância da higiene nasal em crianças. In: SIH T, et al. VII Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica IAPO. São Paulo: Interamerican Association of Pediatric Otorhinolaryngology, 2009.
3. BIZZOTTO CHL, et al. Limpeza nasal: como fazer. Atualização de Conduitas em Pediatria; 2020. p. 3-5.
4. DURAND ML. Nasal infections. In: DURAND M, et al, editors. Infections of the ears, nose, throat, and sinuses. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-74835-1_16.
5. BEREZIN EN. Infecções de vias aéreas superiores. In: CAMPOS JUNIOR D, et al, editors. Tratado de Pediatria. São Paulo: Manole; 2014. p. 1477-81.
6. SAKANO E, et al. IV Consenso Brasileiro sobre Rinites - 2017. Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria, 2017.
7. TSUJIMI C, et al. Rinite alérgica. In: RUGOLO LMSS, et al. Pediatria do recém-nascido ao adolescente. Botucatu: Atheneu; 2020. p.194-9.
8. HARTMAN-ADAMS H, et al. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. v. 90, n. 4, p. 229-35, 2014.



Figura 5



Figura 6

Fonte Figura 5: <https://puntoysalud.blogspot.com/2020/10/caso-en-consulta-impetigo-contagioso.html>. Fonte Figura 6: <http://mamae-de-gemeos2013.blogspot.com/2017/07/impetigo-infeccao-de-pele.html>

Aspiração silenciosa durante as mamadas

Doença respiratória recorrente (DRR) é um problema comum em Pediatria e motivo de grande estresse familiar. Nesta oportunidade, vamos discutir sobre a aspiração silenciosa crônica ou habitual porque, ao contrário da aspiração aguda, seu diagnóstico exige alto grau de suspeita clínica e continua a desafiar os pediatras. Estas crianças são frequentemente encaminhadas aos pneumologistas por apresentarem doença respiratória recorrente ou crônica, geralmente refratária à terapêutica.

Às classicamente reconhecidas causas de aspiração crônica (malformações ou anomalias estruturais, aspiração de material das vias aéreas superiores, distúrbios da deglutição, doença por refluxo gastroesofágico - DRGE), somaram-se, recentemente, as técnicas alimentares inadequadas.¹

Os mecanismos associados à aspiração silenciosa podem incluir: fraqueza/incoordenação da musculatura faríngea por distúrbio central ou local, sensibilidade laringofaríngea reduzida, diminuição da capacidade de desencadear tosse reflexa e níveis baixos de substância ou de dopamina. Em termos de prognóstico, a aspiração silenciosa está associada ao aumento na morbidade e na mortalidade na maioria dos estudos. Entretanto, algum grau de aspiração silenciosa de saliva durante o sono noturno é normal em indivíduos saudáveis.²

Em agosto de 2008, a Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre-RS publicou, com base no DATASUS, “Mortalidade por causas externas em Porto Alegre: séries históricas - 2007”,³ onde se observa que, na faixa etária de 0-4 anos, a maior mortalidade, proporcional por causas externas, é por aspiração do conteúdo gástrico ou alimentos (**na prática, aspiração de mamadeiras**), seguida por outros eventos (sufocação na cama e outros riscos respiratórios semelhantes a este). Esses eventos juntos correspondem a 73% dos óbitos por causas externas entre menores de cinco anos.³

O *Guidelines in Diagnosis and Management of Cough*, do *American College of Chest Physicians* (2006), trouxe como novidade a inclusão de “tosse decorrente de aspiração por disfagia orofaríngea”.⁴ Não obstante, as síndromes por aspiração crônica ou

Autora:

Tania Quintella

**DEPARTAMENTO
DE PNEUMOLOGIA**

Gestão 2019-2022

Presidente:

Alfonso Eduardo Alvarez

Vice-presidente:

Marina Buarque de Almeida

Secretário:

Lenisa Scarpel de Mello Bolonetti

habitual ainda não têm sua relevância reconhecida, exceção feita à doença por RGE, atualmente hiperdiagnosticada, nem sempre comprovada e de importância superdimensionada.

Na infância, aspiração habitual é etiologia relativamente comum de DRR; está associada à tosse crônica, pneumonias de repetição, sibilância recorrente, asma de difícil controle, crises de apneia obstrutiva, otites de repetição e outros. À parte defeitos anatômicos adquiridos e malformações congênitas, o risco de aspiração existe porque os tratos digestivo e respiratório compartilham um lúmen comum – a faringe. A função de fonação da laringe requer uma grande passagem aérea que, adicionalmente, deve ser mantida aberta para a respiração quase todo o tempo, sendo necessário um complicado sistema para proteger as vias aéreas do conteúdo do trato digestivo. A coordenação das funções – deglutir, respirar e falar – é fundamental para que a alimentação ocorra sem aspiração para as vias aéreas e com o mínimo de deglutição de ar.^{5,6}

O sistema de defesa contra aspiração é indissociável do processo normal de deglutição e qualquer alteração estrutural ou funcional implica em risco de aspiração^{2,4,5} – exatamente por isso, as técnicas de alimentação são de maior importância.

Biomecânica da deglutição

A deglutição é um processo complexo que envolve pares de nervos cranianos e 31 pares de músculos, exigindo sofisticado controle neural e perfeita integridade anatômica e funcional das estruturas envolvidas, ao longo de suas três fases: oral, faríngea e esofágica. As fases oral e faríngea são controladas por impulsos aferentes do V e IX pares cranianos e do nervo laríngeo superior para o centro da deglutição na medula, e eferentes do VII, X e XII pares.

A cada deglutição completa, que dura menos de 10 segundos, pelo menos quatro mecanismos valvulares e vários propulsivos direcionam o alimento e evitam a invasão das vias aéreas superiores e inferiores,⁴ um processo sequencial muito rápido, que constitui o sistema de defesa contra aspiração (Quadro 1, página 10).

Fase oral da deglutição – inicia-se pela etapa preparatória; o alimento é mastigado e misturado com a saliva. Durante esse processo a base da língua sobe, faz contato com a úvula - fechamento do esfíncter velofaríngeo ou palatoglosso; em seguida, na etapa oral propulsiva, o alimento é impelido para a faringe.

Fase faríngea da deglutição – embora complexa e extremamente crítica, a passagem do alimento pela faringe dura menos de um segundo. Biomecanicamente, esta fase se caracteriza pela operação de três válvulas e vários mecanismos propulsivos. A laringe fecha e o esfíncter palatoglosso isola o trato respiratório superior, ao tempo em que o esfíncter esofágico superior (EES) ou cricofaríngeo se abre e o alimento adentra o esôfago. Terminada essa fase, as válvulas aéreas se abrem, o EES se fecha e a respiração se restabelece.

Fase esofágica da deglutição – começa com o relaxamento e abertura do EES, enquanto ondas peristálticas iniciadas na faringe se propagam pelo esôfago, empurrando o alimento para o estômago (peristalse primária); simultaneamente o EES retoma a pressão de repouso e se fecha. Segue-se abertura da cárdia ou esfíncter esofágico inferior (EEI), recepção gástrica do alimento e fechamento do EEI. A peristalse secundária faz o clareamento do conteúdo gástrico refluído após um episódio de RGE.⁴

As disfagias orofaríngeas são muito frequentes nos primeiros meses de vida e ainda pouco reconhecidas na prática. Os primeiros sinais são as dificuldades na amamentação ao seio, com falha na “pega”, baixo ganho ponderal e fissuras mamilares, levando frequentemente ao desmame, mas a disfagia se mantém e sobrevêm as aspirações que podem ser silenciosas, sem os engasgos, que são sinais clássicos. Aqui citaremos *ipsis literis* James

Quadro 1 – Sistema de defesa contra aspiração

1. Reflexo de oclusão velofaríngea: impede aspiração para nasofaringe.
2. Reflexo de oclusão glótica, fechamento das cordas vocais.
3. Retroversão da epiglote por elevação do hioide e da laringe em direção à língua.
4. Adução das falsas cordas vocais.
5. Contração das pregas ariepiglóticas: direciona o alimento para os seios piriformes.
6. Relaxamento do EES permitindo entrada do alimento no esôfago.
7. Fechamento sequencial do EES: evita aerofagia e protege a laringe de RGE.
8. Abertura do esfíncter esofágico inferior.

Fonte: Elaborado pela autora.

D. Tutor: *DYSPHAGIA and the accompanying pulmonary aspiration are frequently unrecognized by pediatricians and caregivers as a cause of chronic respiratory symptoms such as recurrent wheezing, recurrent pneumonias, chronic cough, stridor, and brief resolved unexplained events (formerly known as acute life-threatening events). In addition, clinicians may be unfamiliar with the proper evaluation or treatment of patients with dysphagia and chronic aspiration.*⁵

Técnicas de alimentação inadequadas (TAI) em crianças saudáveis

Lactentes alimentados inadequadamente, seja na forma da manipulação e/ou textura do alimento ou da sua apresentação (oferecimento), vão apresentar disfunção da deglutição – disfagias induzidas; poderíamos denominá-las: com risco de aspiração. Identificamos seis formas inadequadas de alimentação:

1. Leite materno ou mamadeiras de decúbito, geralmente dorsal, em qualquer idade – como visto, o sistema de defesa contra aspiração depende da biomecânica da deglutição que é um processo em flexão – fisiologia que o decúbito torna impossível. A mamadeira de decúbito foi implicada há mais de 50 anos para explicar otites de repetição em lactentes, na época denominadas de otite postural. Tully et al realizaram timpanografia em 90 crianças de 7-24 meses antes e depois de tomarem mamadeira; 57 crianças tomaram na postura supina e 33 na postura semi-sentada, verificando que 59,6% das que receberam mamadeira deitadas tiveram timpanografia anormal, enquanto ocorreu em apenas 15% daquelas que mamaram semi-sentadas. Concluem: mamar deitado teve efeito significativo na dinâmica pressórica do ouvido médio, provavelmente por aspiração de leite pela tuba auditiva.⁴

2. Leite materno ou mamadeiras durante a noite, interrompendo o sono. A Medicina do Sono ensina que os lactentes devem dormir 12-14 horas/dia, e pré-escolares e escolares necessitam 10 a 12 horas para executar as três funções do sono: 1ª) recuperação somática, relacionada com crescimento dos tecidos, equilíbrio imunológico e produção de hormônios anabolizantes, da maior importância na criança. 2ª) recuperação cognitiva, evidenciada na coorte de 1492 crianças, seguidas de seis meses a seis anos por Jacques Montplaisir, que também mostrou prejuízo da 3ª) função do sono, a de crescimento e recuperação psicológica. Minimizando a importância do sono, muitos acreditam que as

crianças devem ser alimentadas durante a noite e os pais cultivam o hábito de oferecer peito (alguns acham que “leite materno pode”) ou mamadeira, cada vez que a criança acorda – quando o mais adequado seria investigar e tratar a causa do distúrbio do sono. Por outro lado, as funções digestivas estão deprimidas durante o sono, desde a deglutição de saliva, o *clearance* esofágico, o peristaltismo intestinal e o esvaziamento gástrico, até a produção dos sucos digestivos. Deste modo, o alimento ficará em estase gástrica prolongada, disponível para refluir e invadir as vias aéreas, facilitado pelo decúbito.^{5,6}

3. Leite materno ou mamadeiras com a criança dormindo, situação de alto risco de aspiração geralmente decorrente da desinformação acerca da fisiologia do sono e da fisiologia digestiva durante o sono. Davison-Ward (1998), estudando síndrome da apneia-hipopneia do sono, ressalta o reforço de mamadeira durante o sono como causa comum de aspiração crônica. O processo de deglutição e os mecanismos de defesa contra aspiração estão deprimidos durante o sono, facilitando aspiração, tanto da boca como por RGE, e deve-se considerar que o reflexo da tosse está abolido durante o sono REM (Platzker & Bryan, 1985), quando a aspiração pode levar à apneia.⁷ A aspiração durante a deglutição é muitas vezes silenciosa, como a aspiração fisiológica de saliva durante o sono (Huxley, 1988), e esporadicamente expressa por engasgos. O risco de aspiração é enorme, porque na deglutição, as defesas laríngeas têm menos de um segundo para efetivação e as falhas são frequentes, dado que o sofisticado controle neural não está totalmente ativo durante o sono.^{5,6}

4. Mamadeiras após a idade preconizada, mesmo na postura ereta e, frequentemente deambulando. A deglutição é um processo fisiológico em flexão e, após os 12 meses de idade, o segmento cervical já cresceu o suficiente para forçar a postura em extensão que, como sabemos, abre e retifica a via aérea (postura adequada para intubação traqueal). A Academia Americana de Pediatria recomenda a retirada da mamadeira/chupeta em torno de 12 meses, o que, em nossa cultura, costuma levar a família a buscar outro pediatra. Lembrar que os copos com bico também obrigam a extensão do pescoço.⁶

5. Mamadeiras na hora de dormir, não há tempo para proceder ao esvaziamento gástrico e o alimento pode refluir e invadir as vias aéreas. Celedón et al⁸ seguiram uma coorte de 448

crianças com antecedente familiar de atopia, do nascimento até cinco anos. No grupo que tomava mamadeira no berço antes de dormir, detectaram risco aumentado de sibilância no primeiro ano de vida, risco maior de sibilância entre um e cinco anos, e risco maior de asma aos cinco anos, comparadas às crianças que não recebiam leite ao deitar. Kim et al estudaram 44 crianças pneumopatas seguidas em ambulatório especializado, caracterizaram as técnicas alimentares e estabeleceram um escore clínico, orientando os cuidadores sobre as técnicas corretas. Reavaliadas ao fim de três meses, 28 crianças seguiram as recomendações e tiveram grande melhora no escore clínico, enquanto 16 crianças que mantiveram as técnicas inadequadas apresentaram piora/manutenção do escore inicial.⁸

6. Overfeeding, recentemente surgiram mamadeiras com 330mL – esse volume leva a distensão gástrica exagerada e tempo prolongado de mamada, com fadiga da musculatura da deglutição e claro risco de aspiração, tanto da boca como de RGE.^{1,4} Especialistas em disfagia chamam a atenção de que um longo tempo de mamada ao peito também leva à fadiga dessa musculatura e risco de aspiração silenciosa.⁵ Atendemos uma menina de 20 meses que dormia na cama dos pais e mamava no peito a noite toda. Fez imunodeficiência secundária à privação crônica de sono, com infecções respiratórias recorrentes por seis meses e, por fim, pneumonia aspirativa com internação em UTI – realizadas duas investigações completas da imunidade, foram inconclusivas. Decidimos pela correção do distúrbio do sono, suspendendo o co-leito e orientando o ritual de sono adequado, mas não houve sucesso. Então, encaminhamos para a única neurologista que tratava distúrbio de sono em Pediatria, que diagnosticou insônia por transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e iniciou tratamento com excelente evolução – acompanhamos até os três anos e não teve mais infecções.

Essas seis formas de alimentação inadequada **comumente estão associadas** e são pouco valorizadas como causa de DRR. Frequentemente, a microaspiração silenciosa torna a DRR refratária aos tratamentos clássicos, como associação de beta 2 agonista de longa duração/corticoide inalatório. Vimos criança asmática de 10 anos de idade, com “asma persistente”, que desapareceu com a retirada da mamadeira “para dormir” e outra de oito anos com asma não controlada, que fez crise gravíssima, onde foi necessário

mais de 60 puffs de salbutamol, além de todas as outras medidas, incluindo sulfato de magnésio intravenoso. Nesse dia, indagada sobre fatores desencadeantes de crise, a mãe referiu uso de mamadeira para dormir e, após a retirada, não apresentou nenhuma crise por um ano, quando abandonou o seguimento de pneumologia. Tutor & Schoumacher⁷ chamam a atenção para sinais *asthma-like* em crianças com síndromes aspirativas, mormente DRGE.

Lembrar que, independente da etiologia, a tosse desestabiliza a deglutição,⁵ facilitando aspiração. Alguns trabalhos demonstram esse fato:

- Radford et al,⁸ em 11 crianças com Displasia Broncopulmonar, detectaram 55% delas com macrófagos carregados de gordura no lavado broncoalveolar, enquanto apenas 45% apresentavam RGE à pHmetria esofágica. Sabemos que na UTI esses lactentes são alimentados por sonda (que induz disfagia e RGE com aspiração), habitualmente sem intervalo noturno.

- Khoshoo et al^{4,6} realizaram vídeofluoroscopia com bário diluído e posteriormente bário espessado, em crianças neurologicamente normais com bronquiolite por VSR, mostrando correção da disfagia/penetração traqueal com o contraste não-diluído.

- Hernandez, Khoshoo et al^{4,6} determinaram o índice de macrófagos carregados de lípidos em crianças com bronquiolite e piora súbita, necessitando ventilação mecânica e constataram a ocorrência de aspiração.

- Sheikh et al^{4,6} verificaram em crianças neurologicamente saudáveis com doença respiratória recorrente e pHmetrias normais, a existência de disfagia com aspiração silenciosa, provavelmente agravada por técnicas de alimentação inadequada.

Gelfand, Larsen et al^{4,6} instilaram leite no nariz de animais por tempo variado, mostrando que a microaspiração crônica provocava aumento na resposta contrátil e diminuição no relaxamento. Cessada a aspiração, a hiper-reatividade brônquica persistia, enquanto a resposta broncodilatadora voltava ao normal com o tempo. Concluíram que a lesão precoce da via aérea não se resolve com o tempo, pode persistir e as alterações funcionais tornarem-se mais pronunciadas, mesmo após cessar a agressão. Posteriormente, esses autores mostraram que a hiper-reatividade colinérgica por aspiração repetida de leite se deve a mecanismos pré-juncionais (aumento na liberação de acetilcolina) e também juncional (diminuição da acetilcolina-esterase).

Estudamos 251 crianças com DRR: 150 com DRGE comprovada à pHmetria esofágica de 24 horas e 101 crianças que não responderam ao tratamento antirrefluxo, cuja pHmetria foi normal. Estas crianças, com idade entre três meses e oito anos, responderam brilhantemente à retirada das mamadeiras de decúbito, noturnas e fora da idade preconizada, sem diferença estatística entre atópicos e não-atópicos, comprovando a hipótese de microaspiração (Quadro 2).

Conclusão

Aspiração induzida por técnicas inadequadas de alimentação é etiologia importante de DRR e pouco valorizada na clínica pediátrica, assim como os distúrbios do sono. Verificamos que a alimentação noturna é comum, embora desnecessária após 30-60 dias de vida. Vale ressaltar que tosse crônica seguida de sibilância e otites de repetição foram as doenças mais frequentemente causadas por aspiração silenciosa durante as mamadas.⁶

A Puericultura precisa ensinar e reforçar as práticas corretas de alimentação, assim como estabelecer a idade adequada e o modo de retirar mamadeiras e bicos.

Quadro 2 – DRR comparação entre crianças com DRGE e submetidas a TAI

	150 pHm +		101 pHm nls	
Idade, mediana	42,5 meses	S	22 meses	
Sexo masculino	70%	S	59%	
Atopia	58%	S	48%	
Tosse crônica	60%		NS	62%
Sd. bebê chiador	23%	NS		34%
Pré-escolar asma	10%	NS		14%
Asma	17%	S		7%
Sibilância	50%		NS	55%
Otites rep/crôn	27%		NS	26%
Sinusite - rep/crôn	27%	S		15%
PNM repetição	23%	S		11%
Crises de apneia	15%	S		5%
Laringites repetição	11%	S		6%

Fonte: Adaptado de Quintella T.⁴

Referências:

1. COLOMBO JL. Chronic recurrent aspiration. In: BEHRMAN RE, et al. Nelson – Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004.
2. RAMSEY D, et al. Silent aspiration: what do we know? *Dysphagia* v. 20, n. 3, p. 218-25, 2005.
3. BRITO MR. Mortalidade por causas externas em Porto Alegre: séries históricas - 2007. Coordenadoria Geral de Saúde (CGVS), Equipe de Vigilância de Eventos Vitais, Doenças e Agravos não Transmissíveis (EEV), da Secretaria de Saúde, da Prefeitura Municipal de Porto Alegre, 2008.
4. QUINTELLA T, et al. Distúrbios da deglutição e doenças respiratórias em pediatria. In: TORO AADC, et al. Doenças pulmonares em pediatria: atualização clínica e terapêutica. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 361-78.
5. TUTOR JD, et al. Dysphagia and aspiration in children. State of the art. *Pediatr Pulmonol* v. 47, n. 4, p. 321-37, 2012.
6. QUINTELLA T. Refluxo gastroesofágico e processos aspirativos: opções diagnósticas e terapêuticas. In: CHIBA SM, et al. Pneumologia pediátrica no consultório. São Paulo: Atheneu, 2019. p. 139-67.
7. CELEDÓN CD, et al. Bottle feeding in the bed or crib before sleep time and wheezing in early childhood. *Pediatrics* v. 110, n. 6, p. e77, 2002.
8. KIM HY, et al. Prolonged bedtime bottle feeding and respiratory symptoms in infants. *Asia Pac Allergy* v. 1, n. 1, p. 30-5, 2011.

Responsabilidade do pediatra com os genes da criança

Há algum tempo, a genética vem nos mostrando que a programação gênica não é mais a “última palavra” que determina nossas tendências para desenvolver inúmeras doenças. Não podemos recusar um DNA, mas podemos tentar dificultar sua expressão através da epigenética. Esse conceito muda o pensamento de que nossa susceptibilidade para desenvolver determinadas patologias está “engessada” por nossos genes.

A real mudança evolucionista ocorreu bem no final do século 20, com a chamada **síntese moderna**. Ela ditava, de maneira hegemônica, as teorias evolucionárias em que a hereditariedade se manifestava exclusivamente por meio da transmissão de genes através de células de linhagem germinativa (óvulo e espermatozoide).¹

Muitos estudos evidenciam marcas no genoma decorrentes de sentimentos, estresse e traumas (epigenética das emoções, por exemplo), abrindo caminho para estudarmos de que forma poderíamos contribuir para mudanças epigenéticas positivas, visando um modelo de saúde integralista e preventiva.

A Pediatria aparece, com indiscutível destaque, mostrando como a epigenética, nutrigenômica, amamentação, saúde emocional, estudo da microbiota, entre outros, podem afetar nosso desenvolvimento global, deixando marcas que inclusive poderão ser transmitidas aos nossos descendentes.

Mudanças de hábitos, principalmente nutricionais, e uma boa Puericultura impactam positivamente na história natural das doenças. Essas escolhas influenciarão não só os genes de nossos filhos, mas também o de nossos netos e bisnetos, uma vez que as alterações epigenéticas podem produzir efeitos sobre a expressão gênica por um longo período de tempo, passando de uma geração a outra.²

Dentre os mecanismos epigenéticos, incluem-se a metilação do DNA, o *imprinting*, mudanças nas histonas e o silenciamento mediado por RNA. Esses mecanismos ge-

Autores:

Patrícia Salmona e Zan Mustacchi

DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

Gestão 2019-2022

Presidente:

Patrícia Salmona

Vice-presidente:

Ricardo Ghelman

Secretário:

Zan Mustacchi

ram modificações químicas complexas no DNA e que são constantemente feitas e desfeitas durante toda a vida. Portanto, as alterações epigenéticas podem ser desencadeadas no genoma de um indivíduo em qualquer momento de sua vida, facilitando ou não o desenvolvimento de determinadas patologias.^{3,4}

Infelizmente, cada vez mais, estamos sendo expostos a fatores ambientais (na maioria das vezes literalmente invisíveis ao olhar humano ou, pior ainda, tentando ser camuflados aos olhos da sociedade), tais quais: radiação, agentes químicos, físicos e psicogênicos durante os períodos pré e pós-natais, podendo resultar em uma programação epigenética alterada e, por consequência, em um elevado risco de desenvolvimento de doenças.

Dados históricos

Levantamentos de dados históricos e estudos de coorte mostraram que situações como no inverno de 1944-1945, ao final da Segunda Guerra Mundial, período conhecido como “Fome Holandesa”, a intensidade do inverno foi responsável pela morte de cerca de 20 mil pessoas. O acompanhamento de um grupo de sobreviventes nascidos naquele período revelou uma incidência maior de doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e, sobretudo, de esquizofrenia na vida adulta.⁵

Entre os anos de 1959 e 1961, a “Fome Chinesa”, causada por mudanças climáticas adversas e políticas econômicas equivocadas, provocou a morte de 20 a 40 milhões de pessoas. Observou-se, nesse estudo, o aumento do desenvolvimento de esquizofrenia dentre os adultos nascidos naquela época; a incidência variou entre duas e três vezes o esperado. Futuramente foi verificado que filhos e netos dessas gerações que passaram por “grandes privações” tiveram sobrevida inferior em até três décadas quando comparados aos descendentes daqueles que, quando jovens, foram submetidos apenas à privação exclusivamente alimentar.⁵

Esse importante estudo de Randy Jirtle e Robert Waterland, publicado em 2003, realmente quebrou paradigmas relacionados às pesquisas em epigenética. Esse grupo de pesquisadores elegeu como modelo experimental camundongos

regulados pelo gene Agouti. O gene Agouti não apenas confere a esses animais uma pelagem amarela como, também, os torna mais propensos ao desenvolvimento de: obesidade, diabetes e câncer. O experimento consistia em alimentar dois grupos de fêmeas idênticas e grávidas com rações distintas: uma comum e outra suplementada por vitamina B9 = ácido fólico e vitamina B12 = cobalamina (doadores de carbono = grupo metil = metilação).⁶

No fim do estudo, verificaram que os radicais do grupo metil se ligavam a marcadores epigenéticos sobre o gene Agouti, ainda intraútero, silenciando sua expressão (ou, como preferem alguns, “desligando este gene”). Com essa metilação (*imprinting* genômico), ao invés dos dois alelos (expressão bialélica dos genes), passou-se a ter expressão monoalélica (com um alelo silenciado). Dessa maneira, sem causar alteração alguma na estrutura do DNA, por meio apenas da suplementação de vitaminas do complexo B, Jirtle et al conseguiram que fêmeas desses camundongos produzissem gerações de filhotes de pelagem castanha, sem propensão à obesidade, diabetes ou câncer. Pela primeira vez, defrontávamos-nos com algo, até então, impensável: um modelo experimental no qual doenças crônicas podiam ser prevenidas por várias gerações por meio de uma modulação epigenética mediada pela nutrição.⁶

Outros estudos demonstram que o padrão de expressão dos genes também pode ser influenciado pela condição socioeconômica na infância e pelo estresse vivenciado pela mãe durante a gestação, reforçando o conceito de que os primeiros mil dias de vida são uma inegável janela de oportunidades que deve ser amplamente cuidada. Quando falamos de epigenética nos primeiros mil dias de vida como principal alicerce, temos como base a nutrição (englobando: nutrigenômica, nutrigenética e epigenética nutricional, entre outros conceitos), especialmente na fase mais intensa de crescimento e desenvolvimento das crianças, podendo gerar impactos em longo prazo, como, por exemplo, uma maior propensão ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, dislipidemias e hipertensão arterial.^{5,7}

Complementando, já existem estudos robustos que comprovam alterações epigenéticas significativas, envolvendo

medidas de coeficiente de inteligência e leite materno.^{8,9} O desenvolvimento de estratégias de modulação epigenética dos genes, na tentativa de modular sua expressão, começa a ocupar papel de destaque nas pesquisas atuais e acentua ainda mais a importância da Pediatria.

A responsabilidade dos pediatras com os genes das crianças

Levando em consideração que os seres humanos são 99,9% idênticos no que se refere a suas sequências gênicas, sabemos que variações fenotípicas, como: distribuição de pelos, cor da pele, peso, altura, distribuição da massa muscular, susceptibilidade individual a às condições de saúde, entre outros, correspondem a menos de 1% da sequência gênica. Essa variabilidade fenotípica é resultado das variações de expressões genéticas e de processos moleculares, **como por um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, *single nucleotide polymorphism*)** que é uma variação na sequência de DNA que afeta somente uma base nitrogenada; variações de números de cópias (CNV); inserções e deleções (INDEL) e as respostas biológicas a ingestão energética de nutrientes e compostos bioativos de alimentos (CBA).¹⁰

Ressaltamos aqui o papel da Nutrigenômica – ciência que estuda as interações entre nutrição e CBA com o genoma – e como isso afeta o padrão de expressão gênica, influenciando positivamente ou negativamente a saúde do indivíduo. Mudando meus hábitos alimentares será que posso modular meu DNA? A ciência da Nutrigenômica é preditiva e não determinística, sendo assim, traduzirá uma maior ou menor possibilidade de desenvolver determinada patologia, abrindo um horizonte de possibilidades de intervenções preventivas para uma plena saúde, desde a pré-concepção, amamentação, Puericultura até a senescência.

Já a ciência da nutrigenética tem como principal objetivo a identificação de variações em genes e em outros locais do DNA que tenham alguma relação com a resposta a padrões alimentares distintos, resultando em fenótipos e riscos de doenças variáveis. Dessa forma, os resultados desses estudos poderão ser utilizados nas recomendações de ingestão de nu-

trientes e elaboração de planos alimentares individualizados de acordo com cada perfil genético.¹¹

Finalmente, a epigenética nutricional estuda como os nutrientes e CBA podem desencadear mecanismos moleculares (através da reorganização da cromatina por meio de mecanismos como: metilação do DNA, modificações em histonas e regulação por microRNA) capazes de modular a expressão gênica, sem alterar a sequência de nucleotídeos do DNA e podendo ser transmitida para outras gerações.

Primeiros mil dias

Entendemos que um dos principais grupos que se apropriarão dessas ciências serão os pediatras, uma vez que o fundamento de uma boa Puericultura baseia-se em prevenção, através do incentivo aos hábitos alimentares e estilo de vida saudáveis. Extrapolando essa Puericultura, já conseguimos, dentro do conceito dos primeiros mil dias de vida, a avaliação pediátrica do binômio feto-gestante na 32ª semana gestacional. Pensando na importância da genômica nutricional, um casal já deveria pensar numa avaliação nutricional e estilo de vida ao menos três meses antes de pensar em conceber um filho, preparando-se, assim, um maior favorecimento do futuro bebê.

Não podemos deixar de citar nesse período pré-concepção, um grupo de doenças, na maior parte de modelo de herança autossômica recessiva, vinculados à consanguinidade persistente, elevando significativamente os riscos de patologias, como dos erros inatos do metabolismo, caracterizados por desorganizações de vias enzimáticas ou de grande número de coenzimas, muitas delas definidas como fazendo parte do grupo das doenças “raras”.

Está claro que fatores nutricionais de uma progenitora, associados ao seu “estilo de vida” serão alicerces importantes na embriogênese harmonizada pela ciência da nutrigenética. Não obstante, deveremos delegar importantíssima responsabilidade à microbiota sustentada pelo microbioma, o qual permanece em constante organização ao longo de nossas vidas.

A partir do momento da nidação, imagina-se que o pro-

cesso simbiótico embrio-materno receberá suprimentos através da nutrição materna. A nutrição materna será o principal instrumento das células que estão se organizando no zigoto (união dos gametas dos genitores), definindo milhões de circuitos, conexões e interagindo para o propósito do melhor desenvolvimento do feto.

Em um universo ainda não bem estabelecido de “moléculas de memória”, as quais são transmitidas (por singularidades epigenéticas) ou mesmo herdadas por qualquer modelo de herança, estas permanecem no corpo de nossas genitoras ancestrais por várias gerações. Esse fato faz com que possamos expressar fenótipos similares aos nossos antepassados longínquos e, assim, este fenótipo poderá manifestar-se de alguma forma “diferente” por atuação compartilhada do ambiente com a genética.

Erro inato do metabolismo

Um exemplo clássico utilizado em nutrigenética é a fenilcetonúria, erro inato do metabolismo, de caráter autossômico recessivo, causada por mutações no gene que codifica a enzima fenilalanina hidroxilase. Aproximadamente 20 anos após sua descoberta, verificou-se que os pacientes acometidos pela doença respondiam à restrição alimentar do aminoácido essencial fenilalanina. A fenilcetonúria pode ser classificada de acordo com a tolerância à fenilalanina antes dos cinco anos de idade, sendo subdividida em tipos: clássica, moderada e leve. Sendo a forma clássica mais grave, aonde temos ausência ou quase ausência da atividade da fenilalanina hidroxilase e os indivíduos afetados toleram quantidades inferiores a 250 a 350mg de fenilalanina por dia para a manutenção das concentrações plasmáticas seguras do aminoácido.¹²

Este foi, portanto, o primeiro erro inato do metabolismo causado por alterações em um único gene que respondeu exclusivamente ao tratamento alimentar, caracterizando um clássico da intervenção nutrigenética.¹³

Vários projetos e laboratórios de genética fazem o sequenciamento de DNA com as principais variações genéticas de SNP. Lembrar ainda que não temos estudos robustos e longínquos para sedimentarmos todo esse novo conheci-

mento. Ainda, que esses novos estudos devem passar por etapas *in vitro*, *in vivo* em modelos animais (estudos pré-clínicos) e *in vivo* em humanos (estudos clínicos).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e câncer são multifatoriais e multigênicas. Nesses casos, o fenótipo é determinado pela interação entre múltiplos genes (poligênicas), polimorfismo genético, epigenética e fatores ambientais, o que torna mais complexo seus manejos e estudos. Mesmo assim, a nutrição nos auxiliará como ferramenta de suplementação.¹⁴

Com tantas ferramentas moleculares modernas, como a tecnologia gênica de ponta, em contrapartida, observamos uma grande dificuldade em lidar com a enorme velocidade com a qual essas ferramentas científicas estão sendo criadas e a falta de tempo adequada para que os profissionais, sejam eles médicos, nutricionistas, entre outros, adquiram a expertise e segurança para aproveitarem ao máximo essas ferramentas.

A intenção é cuidar dos genes das nossas crianças, pois conhecendo as variações genéticas que determinam predisposições e resistências ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), será possível modular o ambiente, principalmente através da nutrição, estilos de vida, educação e, por fim, a prevenção, mantendo o equilíbrio metabólico e a saúde plena.

Conclusão

Muitos hábitos do cotidiano dos pacientes, principalmente vinculados à nutrição, sono e cuidados emocionais ocorrem sem a percepção de suas consequências no futuro e cabe a nós, pediatras, explicarmos e frisarmos o quão a Puericultura é fundamental.⁵

Uma adequada intervenção dietética, embasada numa experiência profissional associada a conhecimentos clínicos e do genótipo, é, sem dúvida, a melhor opção para se prevenir, mitigar, curar e acompanhar as doenças crônicas. Promover o crescimento saudável cabe, principalmente, ao pediatra, que tem a responsabilidade de colaborar para que esta e as próximas gerações sejam mais saudáveis.

Referências:

1. FEINBERG AP, et al. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer*. v. 4, p. 143-53, 2004.
2. GIBBS WW. Além do DNA. *Scientific American Brasil*. p. 44-51, 2007.
3. JIRTLE RL, et al. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics*. v. 8, p. 253-62, 2007.
4. JABLONKA E, et al. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol*. v. 84, n. 2, p. 131-76, 2009.
5. BYGREN LO, et al. Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period. *Acta Biotheor*. v. 49, n. 1, p. 53-9, 2001.
6. WATERLAND RA, et al. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol*. v. 23, n. 15, 5293-300, 2003.
7. BADCOCK C, et al. Battle of the sexes may set the brain. *Nature*. v. 454, n. 7208, p. 1054-5, 2008.
8. HARTWIG FP, et al. Correction: breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: a systematic literature review. *Plos One*. v. 12, p. e0175604, 2017.
9. HARTWIG FP, et al. Effect modification of FADS2 polymorphisms on the association between breastfeeding and intelligence: results from a collaborative meta-analysis. *Int J Epidemiol*. v. 48, n. 1, p. 45-57, 2019.
10. KAPUT J, et al. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics*. v. 15, n. 16, p. 166-77, 2004.
11. KAPUT J. Nutrigenomics research for personalized nutrition and medicine. *Current opinion in Biotechnology*. v. 19, n. 2, p. 110-20, 2008.
12. MITCHELL JJ, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. v. 13, n. 8, p. 697-707, 2011.
13. SIMOPOULOS AP. Nutrigenetics/ Nutrigenomics. *Annu Rev Public Health*. v. 31, p. 53-68, 2010.
14. HUANG J, et al. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. *Can J Cardiol*. v. 27, n. 4, p. 488-505, 2011.

Temos o mesmo propósito: Cuidar de vidas



trate
da vida.

Por isso criamos o tratedavida.com.br

O Portal Trate da Vida é nossa plataforma de relacionamento e **compartilhamento de conhecimento científico, aulas médicas, treinamentos**, sempre atualizados e em constante evolução, desenvolvido especialmente e personalizado para você, médico!

Confira e conte para a gente o que achou :)
Estamos juntos nessa!

O conteúdo disponibilizado em nosso portal está alinhado às legislações vigentes e é desenvolvido por autores médicos de reconhecida competência e atuação em suas especialidades. Se destina aos médicos ativos no Cadastro Federal de Medicina (CFM) e habilitados a prescrever medicamentos.

Aponte a câmera do seu smartphone para o código abaixo e

cadastre-se!

