

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)

Deygles Cristiane Barbosa

Fernanda Lessa Ferreira

Thamyris Cavalcanti Cordeiro

**SÍNDROME DE KLIPPEL-FEIL: RELATO DE CASO CLÍNICO**

RECIFE – PE

2017

Deygles Cristiane Barbosa

Fernanda Lessa Ferreira

Thamyris Cavalcanti Cordeiro

Orientadores: Aline Ranzolin  
Laurindo Ferreira da Rocha Júnior

## **SÍNDROME DE KLIPPEL-FEIL: RELATO DE CASO CLÍNICO**

Trabalho de conclusão do curso de medicina na Faculdade  
Pernambucana de Saúde em Recife –PE

RECIFE – PE

2017

VERSO DA FOLHA DE ROSTO

Deygles Cristiane Barbosa

Fernanda Lessa Ferreira

Thamyris Cavalcanti Cordeiro

## **SÍNDROME DE KLIPPEL-FEIL: RELATO DE CASO CLÍNICO**

Trabalho de conclusão do curso de medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde em Recife.

Banca Examinadora:

---

Examinador 1

---

Examinador 2

---

Examinador 3

Local:

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

## **Resumo**

O objetivo do presente estudo é relatar um caso de Síndrome de Klippel-Feil em uma paciente diagnosticada na infância com febre reumática e artrite idiopática juvenil tendo usado corticoterapia e penicilina benzatina por vários anos. A Síndrome de Klippel-Feil é uma anomalia congênita rara caracterizada pela fusão de duas ou mais vértebras cervicais, cuja manifestação clássica é a tríade: pescoço curto e alado, restrição dos movimentos cervicais e baixa implantação dos cabelos. Pode estar associada a malformações cardíacas ou do trato geniturinário, escoliose, surdez, retardo mental, entre outras doenças. O quadro clínico é bastante variável e o tratamento é baseado, principalmente, na abordagem das doenças associadas. Sendo assim, é importante que o diagnóstico diferencial com outras doenças seja feito de forma precoce, assim como a investigação e conduta das doenças associadas.

Palavras-chave: Síndrome de Klippel-Feil, fusão vertebral cervical

## **Abstract**

The main purpose of this study is to report a case of Klippel-Feil syndrome in a patient diagnosed with rheumatic fever and juvenile idiopathic arthritis treated with corticotherapy and benzathine penicillin for several years. Klippel-Feil syndrome is a rare congenital anomaly characterized by the fusion of two or more cervical vertebrae, whose classic manifestation is the triad: short and winged neck, cervical movement restriction and low hair insertion. May be associated with cardiac or genitourinary malformations, scoliosis, deafness, and mental retard, among others. The clinical presentation is quite variable and the treatment is based, mainly, on the approach of associated diseases. Therefore, is important that the differential diagnosis with other conditions is made early, as well as the investigation and therapy of the associated diseases.

Keywords: Klippel-Feil Syndrome, cervical vertebral fusion

## **Introdução**

A síndrome de Klippel-Feil (SKF) é uma condição complexa e rara que envolve anormalidades ósseas e viscerais, sendo sua apresentação clínica clássica a tríade de pescoço curto, limitação dos movimentos de cabeça e pescoço e baixa implantação da linha do couro cabeludo. (1)

Foi descrita pela primeira vez em 1912 por Maurice Klippel e Andre Feil que relataram o caso de um alfaiate de 46 anos com as vértebras cervicais fundidas. A incidência desta síndrome é estimada em 1 a cada 42.000 indivíduos sendo mais de 65% dos pacientes do sexo feminino. (2)

A etiologia da SKF ainda é desconhecida, mas acredita-se haver influências tanto genéticas quanto ambientais. As alterações ocorrem entre a terceira e sétima semanas de desenvolvimento embrionário com uma migração anormal dos somitos mesodérmicos que formam os discos cervicais e outros órgãos. Como consequência, os corpos vertebrais da coluna cervical não se separam, permanecendo fusionados. (3)

Há uma grande heterogeneidade genética, havendo casos descritos na literatura com herança autossômica dominante e outros com herança autossômica recessiva, assim como casos esporádicos devido a mutações. (4)

Em 2008, pesquisadores descobriram que alguns desses casos esporádicos eram causados por uma mutação no gene GDF6 localizado no cromossomo 8. O gene GDF6 produz um fator de crescimento que está envolvido na produção e na função da cartilagem no embrião em desenvolvimento. Esse fator de crescimento produzido pelo gene GDF6 é essencial para o correto funcionamento dos discos intervertebrais. Como

as mutações do gene GDF6 contribuem para o espectro dos sintomas e achados físicos associados com a síndrome ainda é assunto desconhecido. (5)

Em 1919, Feil classificou a síndrome em três categorias (posteriormente adicionando uma quarta) de acordo com a extensão de envolvimento vertebral (Quadro 1). (3, 6)

Quadro 1. Características clínicas da SKF

<b>Tipos</b>	<b>% dos casos</b>	<b>Características</b>
I	40	Fusão cervical completa podendo envolver as vértebras torácicas superiores.
II	45	Fusão de 1 ou 2 espaços intervertebrais, com possível associação de outras anormalidades das vértebras.
III	12	Fusão cervical e fusão torácica ou lombar baixa, associada normalmente com anomalias neurológicas e múltiplas de órgãos.
IV	3	Envolvimento sacral.

O quadro clínico da SKF é composto pela tríade clássica: pescoço curto, inserção baixa da parte posterior do cabelo e limitação dos movimentos da coluna cervical. Esta apresentação ocorre em 40 a 50% dos pacientes, sendo a manifestação mais comum a limitação dos movimentos da cabeça e pescoço ocorrendo em 50 a 76% dos casos. (2,3) Em pessoas com moderado envolvimento pela SKF, esta apresentação clássica pode não ser vista. (7)

Além da tríade clássica, diversas outras anormalidades também são frequentes na SKF (Quadro 2). (2, 3)



Quadro 2. Anormalidades mais frequentes associadas à Síndrome de Klippel-Feil

<b>Alteração estrutural ou funcional</b>	<b>%</b>
Escoliose	60
Anomalia renal	35
Deformidade de Sprengel (elevação congênita da escápula)	30
Hipoacusia	30
Sincinesia	20
Anomalias cardíacas	15

Outros achados menos frequentes incluem torcicolo, espinha bífida, assimetria facial, *pterygium colli* (pescoço alado, presença de tecido subcutâneo, fáscia e fibras musculares que são dirigidas do mastoide ao ombro, bilateralmente) (8), costelas cervicais, fusão de costelas, sindactilia, polegar hipoplásico, polidactilia, alterações musculares, agenesia ovariana, ausência de vagina, alterações pulmonares, estrabismo, ptose ocular, paralisia do reto, paralisia do nervo facial, compressão da medula espinhal, fenda palatina, platibasia, meningomielocele, impressão basilar, estenose cervical, malformação de Arnold Chiari, siringomielia e diastematomyelia. (4)

Pacientes com SKF, mesmo que brandamente afetados, têm chance aumentada de apresentar outras malformações congênitas. Defeitos do trato geniturinário, sistema nervoso e cardiopulmonar e alterações auditivas podem ser encontrados nesses pacientes. Tais alterações podem ter apresentações bastante distintas, variando desde imperceptíveis a distúrbios com significado muito maior que a própria alteração cervical. Sendo assim, todos os pacientes com síndrome de Klippel-Feil devem ser investigados quanto à presença de outras doenças congênitas. (9,10)

O diagnóstico da SKF é baseado nas manifestações clínicas descritas, nas radiografias ântero-posterior e lateral da coluna nas posições de flexão e extensão. O diagnóstico complementar pode ser realizado com o auxílio da tomografia

computadorizada axial e com a ressonância magnética. Alguns pacientes evoluem assintomáticos durante os primeiros anos de vida e menos de 50% dos casos apresentam a tríade clássica. (11)

Pacientes com a SKF têm diferentes manifestações clínicas em diferentes idades. O tratamento clínico geralmente é sintomático. As indicações para tratamento cirúrgico variam individualmente e geralmente incluem: anomalias de fusão e diferença de crescimento entre os dois lados da coluna vertebral; instabilidade da coluna cervical ou crânio cervical; déficit neurológico ou dor persistente; escoliose e estenose do canal vertebral. (12)

O prognóstico para a maioria dos portadores da SKF é bom se a doença é tratada precocemente e de forma adequada. Atividades que possam lesionar a região cervical devem ser evitadas. A detecção precoce ajuda a tomar os cuidados necessários, mas o descobrimento da síndrome é muitas vezes postergado pelo fato de que em jovens pacientes, a presença de fusão cervical pode não ser prontamente determinada porque a ossificação ainda não progrediu ao ponto que possa ser indicada falta de segmentação da coluna vertebral. (13,14)

## **Relato de caso**

Mulher de 34 anos, parda, sem filhos, aposentada por invalidez, foi diagnosticada na infância com reumatismo, estando assintomática desde a adolescência. Tem história de queixas articulares desde os dois anos de idade. Segundo informações da genitora, inicialmente, teve quadro de dor e edema em articulações de cotovelos, evoluindo com comprometimento poliarticular em punhos, joelhos e tornozelos, além de dores frequentes em toda a coluna. Foi internada várias vezes sendo, por fim, tratada como febre reumática e artrite idiopática da infância e tendo usado penicilina benzatina e prednisona por vários anos. Negava uso de outras drogas, como cloroquina ou metotrexato.

Evoluiu, durante a infância e adolescência, com deformidades em esqueleto apendicular (mãos, punhos, cotovelos, joelhos, pés) e axial, onde apresenta importante escoliose dorsolumbar e limitação de todos os movimentos em coluna cervical. Sempre apresentou distúrbio cognitivo e dificuldade de aprendizado, tendo desistido de estudar.

Não há consanguinidade entre os pais, que tiveram outros três filhos. Um deles foi a óbito duas horas após o nascimento por causa desconhecida e o outro, faleceu aos oito meses com quadro de diarreia e vômitos (segundo informações da genitora).

Ao exame físico, durante a inspeção, foi notada implantação baixa dos cabelos e baixa estatura, deformidade em mãos (figura 1-A), flexo de cotovelos (figura 1-B) e grave escoliose dorsal sinistroconvexa (figura 2-A). Normotensa, com exame pulmonar e abdominal sem alterações. À ausculta cardíaca apresentava sopro holossistólico (4+/6+). Sem movimentos espelhados em membros. Ao exame articular, não foi evidenciada artrite em qualquer localização. Foi identificado bloqueio total de

movimento de punho direito e parcial de punho esquerdo, além de flexo e subluxação de cotovelos. Ao exame da coluna cervical, apresentava posição de hiperextensão, bloqueio completo de todos os movimentos (flexão, extensão, lateralização e rotações), bloqueio parcial do movimento de quadris e crepitação ao exame de joelhos.

Exames laboratoriais sem alterações, com fator antinuclear, fator reumatoide, anti-CCP, HLAB27, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa dentro dos valores da normalidade.

Os exames de imagem evidenciaram as seguintes alterações:

- Radiografia: escoliose sinistroconvexa de coluna dorsolumbar, com inversão da cifose dorsal (figura: 2-B); coluna cervical com osteopenia, osteoartrose e osteófitos; fusão em bloco das apófises espinhosas de C1 a C7 (figura 4) e discopatía de C4 a C7; fusão total de ossos do carpo à direita e parcial à esquerda (figura 3), hipoplasia de metacarpianos e osteopenia justa-articular; sem alteração em articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas de mãos; fusão completa das articulações sacroilíacas; joelhos com redução do espaço articular medial bilateralmente; cotovelos com sinais de osteoartrose; sem alteração de quadris.

- Ecocardiografia: dupla lesão tricúspide, com insuficiência maior que a estenose.

- Ultrassonografia do aparelho urinário: sem alterações

- Tomografia Computadorizada (TC) de articulações sacroilíacas (figura 5): fusão completa das articulações sacroilíacas. Sem outras alterações.

- TC coluna dorsolumbar (figura 6): acentuação da lordose fisiológica, sem outras alterações significativas. Na coluna dorsal, corpos vertebrais de aspecto quadrado e

hipoplásicos, com calcificação dos ligamentos longitudinais anterior e posterior, sugerindo anomalia de fusão vertebral.

Os achados radiológicos associados aos achados clínicos sugerem a descrição clássica da síndrome de Klippel-Feil.

Após o diagnóstico, as medicações que a paciente fazia uso foram suspensas e a mesma foi encaminhada para sessões de fisioterapia, além do acompanhamento periódico no ambulatório de reumatologia.

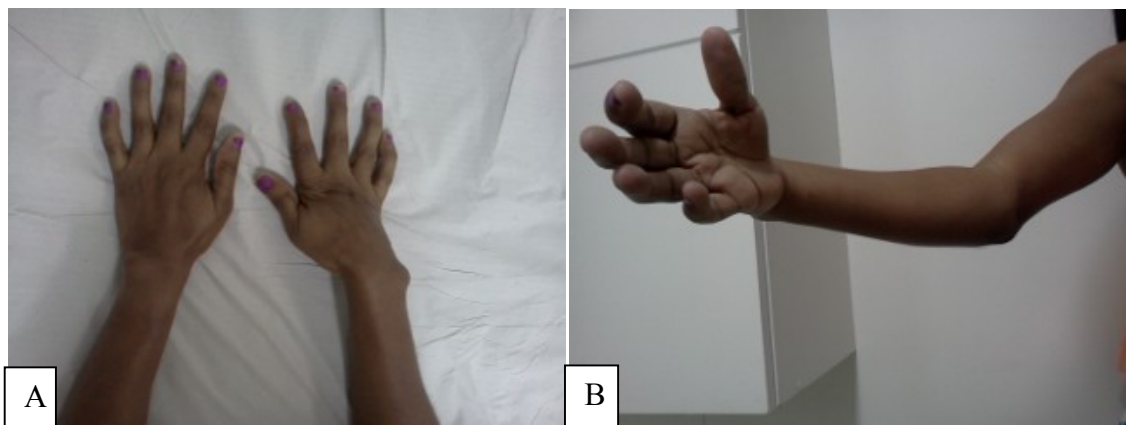


Figura1. A) Deformidades em ambas as mãos; B) Flexo em cotovelos

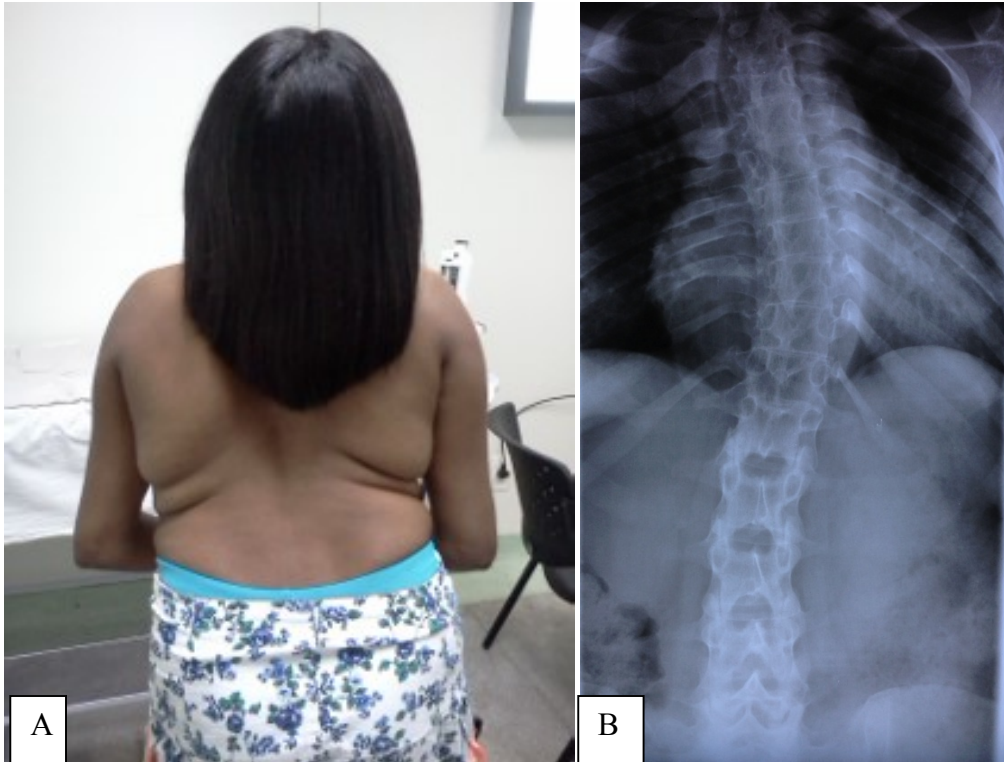


Figura 2. A) Aspecto clínico e B) Radiográfico da coluna vertebral evidenciando escoliose de coluna dorsolombar, com inversão da cifose dorsal;



Figura 3. Radiografia evidenciando fusão total de ossos do carpo à direita e parcial à esquerda



Figura 4. Vértex cervicais fusionadas

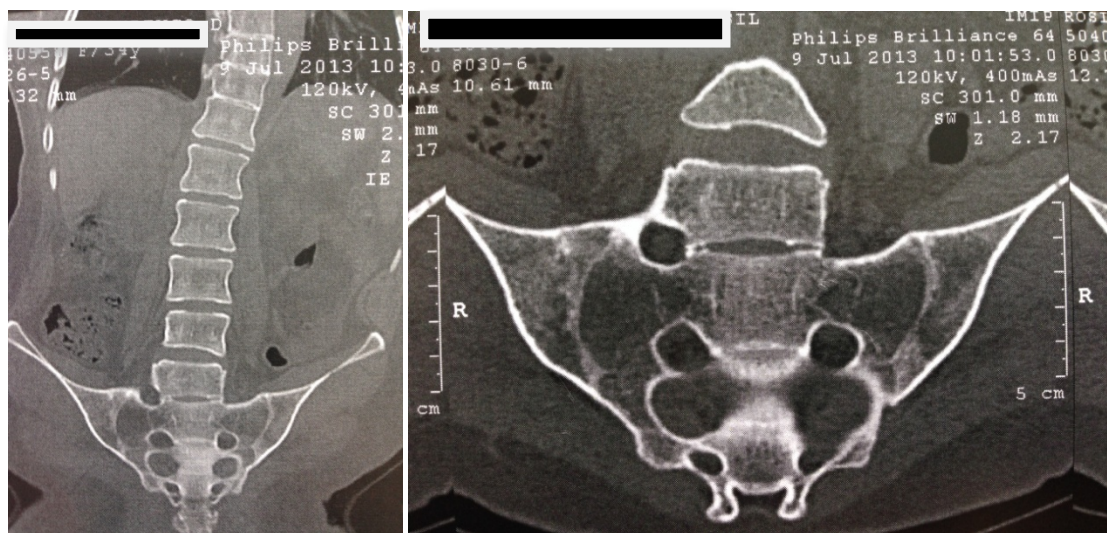


Figura 5. Tomografia computadorizada evidenciando fusão completa das articulações sacroilíacas.



Figura 6. Corpos vertebrais de aspecto quadrado, sugerindo anomalia de fusão vertebral.



## **Discussão**

De acordo com o caso descrito é importante enfatizar que a identificação correta da síndrome é crucial para a abordagem adequada do paciente, evitando-se diagnósticos e tratamentos desnecessários.

O caso relatado é de uma paciente do sexo feminino, confirmando a epidemiologia mais frequente da SKF. Nesta paciente foram evidenciadas escoliose (presente em 60% dos casos), fusão de vértebras cervicais e dorsais, fusão completa de sacroilíacas, além de dupla lesão tricúspide (anomalias cardíacas estão presentes em 4 a 14% dos casos descritos). A paciente também apresentava a tríade clássica da doença, que está presente em menos de 50% dos casos.

De acordo com as manifestações clínicas e radiológicas, poderíamos classificar a paciente como SKF tipo IV, pois, apesar de apresentar a tríade clássica (incomum nesta classificação), as imagens das articulações sacroilíacas mostram fusão completa das mesmas, além de fusão de vértebras dorsolombares (evidenciada pela TC) e cervicais de C1 a C7 (em radiografia cervical convencional).

A paciente também apresenta fusão total de ossos do carpo à direita e parcial à esquerda, o que justifica a deformidade apresentada clinicamente, associado a presença de hipoplasia de ossos metacarpianos. A radiografia de membros superiores também evidenciou presença de osteoartrose em cotovelos, o que implica na flexo de cotovelos apresentada pela mesma, achado raro na síndrome.

Durante a anamnese podemos destacar a presença de retardo mental e déficit de aprendizagem, alterações presentes na SKF em até 20% dos casos.

Na história da paciente é possível perceber a importância do diagnóstico precoce. A mesma foi tratada por anos com corticosteroides e penicilina benzatina, devido aos diagnósticos errôneos de artrite idiopática juvenil e febre reumática. Sendo então exposta a todos os possíveis efeitos colaterais das medicações, além de não ter recebido orientações adequadas para prevenção de traumatismos.

A utilização prolongada dos corticosteroides, assim como a retirada rápida da medicação, pode causar diversas complicações. Doses de prednisona (ou equivalentes) maiores que 20mg/dia podem aumentar o risco de infecções, devido aos efeitos na imunidade celular, sendo que infecções por organismos atípicos ou oportunistas são até quarenta vezes mais frequentes. (15) Algumas das complicações do uso crônico de corticosteroides são: hipertensão arterial, tendência à hiperglicemia, diminuição da massa muscular, síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças, osteoporose e osteonecrose. A insuficiência aguda da glândula suprarrenal é a complicação mais grave da retirada muito rápida dos corticoides após terapia prolongada, quando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal é suprimido. Caracteriza-se por sintomas gastrintestinais, desidratação, hiponatremia, hipercalemia, perda de peso, letargia e hipotensão, levando a risco de vida. (16)

Os antibióticos são uma das principais drogas utilizadas na medicina, porém seu uso indiscriminado e por tempo prolongado é um dos principais fatores envolvidos no surgimento de bactérias multirresistentes. (17) Sabe-se que a terapia empírica inicial de amplo espectro diminui a mortalidade, porém o uso prolongado e irracional dos antimicrobianos, além da multirresistência, pode elevar o risco de toxicidade, de

interações medicamentosas e de diarreia por *Clostridium difficile*. Algumas estratégias para o uso racional de antimicrobianos incluem evitar tratamento de colonização, descalonamento, monitorização do nível sérico dos antimicrobianos, duração adequada de tratamento e uso de marcadores biológicos. (18,19)

De acordo com Botero e Tello (20), na síndrome de Klippel-Feil deve-se fazer o diagnóstico diferencial com várias outras alterações ósseas como: condrodisplasia, síndrome de McCune Albright (caracterizada pela tríade clássica de máculas cutâneas café com leite não elevadas, puberdade precoce e displasia fibrosa óssea poliostótica) (21), displasias espondiloepifisárias, metafisíase torácicas, síndrome de Wildervanck (síndrome com acometimento cervical, ocular e auditivo) (22); com algumas cromossomopatias como síndrome de Down, síndrome de Turner, trissomia 4p e deleção 4p; e com as embriopatias hidantoínicas, síndrome do alcoolismo fetal, mucopolissacaridoses, *pterygium colli* (pescoço alado bilateral)(8), síndrome de Noonan (dismorfismo facial, cardiopatia congênita e baixa estatura) (23), e na displasia crânio-carpo-tarsal. Deve-se diferenciar também da displasia espôndilo-torácica, artrite reumatoide juvenil e da espondilite anquilosante.

Lagravère *et al* citam ainda que o diagnóstico diferencial da síndrome de Klippel-Feil inclui disostose espondilocostal, síndrome de Poland (hipoplasia ou aplasia da musculatura torácica unilateral e alterações no músculo superior ipsilateral) e síndromes que envolvem polidactilia. (1)

Segundo Iutaka, Meyer e Damasceno (9) a alteração-chave para o diagnóstico de Klippel-Feil é a fusão de corpos vertebrais cervicais. Artrite reumatoide, espondilite anquilosante e infecção podem se assemelhar radiograficamente, mas a história clínica é bastante diferente.

Em um estudo realizado com 23 homens entre 19-27 anos diagnosticados com síndrome de Klippel-Feil, escoliose, fusão de vértebras cervicais, implantações baixas de couro cabeludo e pescoço curto foram encontrados em todos os pacientes. Fusão de vértebras lombares foi encontrada em um paciente. Outros achados incluíram: agenesia renal, diferentes tipos de perda auditiva, patologias cardíacas, epilepsia e movimentos em espelho. (7)

Uma vez que pacientes com SKF têm chance aumentada de apresentar outras malformações congênitas, deve-se investigar todos os pacientes quanto à presença de outras doenças congênitas. (9,10) Em nosso caso, após investigação, foram excluídos defeitos no trato genitourinário, sistema nervoso e alterações auditivas.

Cerca de 68% dos pacientes com síndrome de Klippel-Feil têm sintomas neurológicos, sobretudo na idade adulta, podendo apresentar-se como uma dor cervical crônica, compressão medular ou radicular e outras deformidades grosseiras. A falta de mobilidade do segmento fusionado é compensada pela hipermobilidade dos segmentos adjacentes, que produz uma sobrecarga que favorece o desenvolvimento de alterações nos discos intervertebrais e nas articulações podendo levar a estenose do canal medular. (24)

Os pacientes com síndrome de Klippel-Feil, sobretudo aqueles com estenose de canal medular, têm um risco maior de sofrer lesões medulares aos traumatismos leves, quadros mais graves podem causar tetraplegia ou subluxações fatais. Alguns autores descrevem como padrões de alto risco de lesão medular, que indicariam um pior prognóstico, o bloqueio de C2-C3 com occipitalização da vértebra atlas, dois bloqueios cervicais separados por um segmento não-fusionado e um bloqueio extenso de vários segmentos com uma fusão crânio-cervical anormal. (25)

O tratamento da síndrome de Klippel-Feil baseia-se principalmente no diagnóstico e na abordagem das doenças associadas, pois elas podem comprometer a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. A existência ou a possibilidade de causar déficit neurológico podem indicar a necessidade de cirurgia. (26)

## **Conclusão**

No caso relato observamos uma paciente adulta com Síndrome de Klippel-Feil, que havia sido tratada por anos como artrite idiopática juvenil e febre reumática, sendo então exposta aos efeitos iatrogênicos do uso prolongado dos corticoesteroides e da penicilina benzatina, além de não ter sido feita investigação das comorbidades associadas. Levando tal caso em consideração, ressaltamos a importância de fazer diagnóstico diferencial com outras patologias que cursam com deformidades e sintomas osteoarticulares e, após aventada a possibilidade diagnóstica, investigar a presença das doenças associadas. O diagnóstico precoce tem sua relevância baseada na abordagem das condições extra-osteoarticulares, já que estas não possuem tratamento curativo, e orientações genéticas e de prevenção de danos.

## Referências Bibliográficas

1. Lagravère MO, Barriga MI, Valdizán C, Saldarriaga A, Pardo JF, Flores M. The Klippel-Feil syndrome: a case report. *J Can Dent Assoc.* 2004 Nov; 70(10): 685-8.
2. Azambuja HV, Azambuja WV, Zanatta GM. Síndrome de Klippel-Feil relato de caso e possibilidades ortodôntico-ortopédicas. *RFO/UPF.* 2003 Jul/Dez; 8(2): 15-19.
3. Montenegro JB, Carvalho MVD, Soriano EP, Silva BS, Vasconcelos VS. Síndrome de Klippel-Feil: relato de caso de achados pós morte. *Derecho y Cambio Social.* 2013 Jul; 10 (33): 1-28.
4. Treysse BG. Síndrome de Klippel-feil: uma revisão de literatura [monografia]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2011.
5. Tassabehji M, Fang ZM, Hilton EN, McGaughran J, Zhao Z, de Bock CE, et al. Mutations in GDF6 are associated with vertebral segmentation defects in Klippel-Feil syndrome. *Hum Mutat Journal.* 2008 Aug; 29(8):1017-27.
6. Mcgaughran JM, Kuna P, Das V. Audiological abnormalities in the Klippel-Feil syndrome. *Arch Dis Child.* 1998 Abr; 79: 352–355.
7. Mahiroğullari M, Ozkan H, Yildirim N, Cilli F, Güdemez E. Klippel-Feil syndrome and associated congenital abnormalities: evaluation of 23 cases. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2006; 40(3): 234-9.
8. Acosta VS. Pterigium colli y su reconstrucción. *Ver Chil Cir.* 2014; 66(6).
9. Iutaka AS, Meyer GPC, Damasceno ML. Síndrome de Klippel-Feil. In: Filho TEPB, Camargo OP, Camanho GL. *Ortopedia Clínica.* 1ª ed. São Paulo: Manole; 2012. P. 284-7.
10. Morrison SG, Perry LW, Scott LP 3rd. Congenital brevicollis (Klippel-Feil syndrome) and cardiovascular anomalies. *Am J Dis Child.* 1968 Mai; 115(5): 614-20.

11. Theiss SM, Smith MD, Winter RB. The long-term follow-up of patients with Klippel-Feil syndrome and congenital scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997 Jun 1; 22(11): 12194-22.
12. Figueroa JR, Orozco GZ; Rosas AG. Síndrome de Klippel-Feil: uma enfermidade musculoesquelética, con malformaciones cardiovasculares asociadas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005 Set/Out; 62(5): 348- 355.
13. Fernandes ML, Faria NC, Gonçalves TF, Santos BH. Anesthesia for tonsillectomy in a child with Klippel-Feil Syndrome associated with Down Syndrome: Case report. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010 Mai/Jun; 60(3): 315-20.
14. Chen SY, Wang PY. Cervical myelopathy in Klippel-Feil syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2008 Set; 17(3): 217-8.
15. Valente O, Atallah AN. Efeitos metabólicos e manuseio clínico dos corticosteróides. In: Prado, Ramos, Valle. *Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento*. 20<sup>a</sup> ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001. P. 1710-12.
16. Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteroide: uma revisão da literatura. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2007; 35(1): 35-50.
17. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
18. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care*. 2001;5(4):189-95.
19. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (2):90-5.
20. Botero KT, Tello MLG. Asociación de paladar fisurado y síndrome de Klippel-Feil. *Revista de Estomatología*. 2005; 13 (2): 40-49.



21. Farhat HL, Silva MRD, Lazaretti-Castro M, Verreschi ITN. Evolução da Displasia Fibrosa Óssea na Síndrome de McCune Albright. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999; 43 (5): 351-9.
22. Capella JLC, Yamane IS, Yamane Y. Síndrome de Wildervanck (Síndrome cervico-óculo-acústica). *Rev Bras Oftalmol.* 2008; 67 (4): 188-92.
23. Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB, Jorge AAL. Síndrome de Noonan: do Fenótipo à Terapêutica com Hormônio de Crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52 (5): 800-8.
24. Vaidyanathan S, Hughes PL, Soni BM, Singh G, Sett P. Klippel-Feil syndrome - the risk of cervical spinal cord injury: a case report. *BMC Fam Pract.* 2002 Abr; 3: 6.
25. Hensinger RN, Lang JE, MacEwen GD. Klippel-Feil syndrome: a constellation of associated anomalies. *J Bone Joint Surg Am.* 1974 Set;56(6): 1246-53.
26. Herring JA. Disorder of the neck. In: Herring JA. *Tachdjian's pediatric orthopaedics.* 3ª ed. vol. 1. Philadelphia: W. B. Saunders; 2002. P. 173–87.