

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

ORGANIZADORES

MARCELO FABIANO GOMES BORIOLLO RAY BRAGA ROMERO REIGSON ALVES DIAS
RENATA SILVA DINIZ THYAGO HENRIQUE NEVES DA SILVA FILHO

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA

CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

ORGANIZADORES

MARCELO FABIANO GOMES BORIOLLO RAY BRAGA ROMERO REIGSON ALVES DIAS
RENATA SILVA DINIZ THYAGO HENRIQUE NEVES DA SILVA FILHO

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Capa

Reigson Alves Dias

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaió – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenología & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Prof. Me. Marcos Roberto Gregolin – Agência de Desenvolvimento Regional do Extremo Oeste do Paraná
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Dr. Sullivan Pereira Dantas – Prefeitura Municipal de Fortaleza
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Universidade Estadual do Ceará
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Genética médica aplicada à prática clínica

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Flávia Roberta Barão
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os autores
Organizadores: Marcelo Fabiano Gomes Boriollo
Ray Braga Romero
Reigson Alves Dias
Renata Silva Diniz
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 Genética médica aplicada à prática clínica / Organizadores Marcelo Fabiano Gomes Boriollo, Ray Braga Romero, Reigson Alves Dias, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Outros organizadores
Renata Silva Diniz
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-306-1
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.061211907>

1. Genética. 2. Vitiligo. 3. Síndromes. I. Boriollo, Marcelo Fabiano Gomes. II. Romero, Ray Braga. III. Dias, Reigson Alves. IV. Título.

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

PREFÁCIO

Caro leitor,

Desde o primeiro contato com a disciplina de genética médica na faculdade de medicina, e me sinto na liberdade de falar em nome da maioria dos estudantes, senti que todo aquele conteúdo era algo muito distante da nossa prática cotidiana e que podia ser facilmente negligenciado sem grandes prejuízos para nossa formação.

Bom, não tinha como eu estar mais enganado. “Genética médica aplicada à prática clínica” veio para mostrar o quão o infinito universo microscópico da genética está presente na prática médica.

Para facilitar a didática e a organização das ideias, essa obra foi cuidadosamente dividida em 29 capítulos, sendo cada um deles uma abordagem minuciosa sobre uma patologia genética selecionada segundo critérios de gravidade, importância e raridade. O leitor terá a oportunidade de aprender e mergulhar em cada uma dessas doenças seguindo uma estrutura proposta para facilitar o máximo possível a transmissão do saber, sendo os tópicos abordados: (1) introdução, (2) etiologia e alterações genéticas, (3) epidemiologia, (4) alterações clínicas, (5) diagnóstico, (6) tratamento e prognóstico e por último (7) complicações.

Para finalizar e, finalmente, darmos continuidade, não poderia deixar passar em branco a minha gratidão pela oportunidade de coordenar os trabalhos da Liga de Genética Médica da Unifenas, que tão calorosamente me acolheu desde o primeiro ano da faculdade e que confiou a mim a missão de concretizar os projetos que antes estavam apenas no papel. Deixo registrado aqui, em nome de todos os nossos membros, nossos mais sinceros agradecimentos aos orientadores e coorientadores: Marcelo Gomes Boriollo, Alessandra dos Santos Danziger Silvério, Alessandra Cristina Pupin Silvério, Fiorita Gonzales Lopes Mundim, Danielly Beraldo dos Santos Silva e Gérsika Bitencourt Santos que estiveram durante todo o processo de escrita, nos auxiliando e nos ensinando nessa jornada. Sou igualmente grato às amigadas que fiz com os mais de 30 estudantes que colaboraram para a realização desse trabalho, certamente posso afirmar que saí maior do que entrei e que o aprendizado que obtive irei levar para o resto da vida.

Atenciosamente.

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANEMIA DE FANCONI

Lucas Sardinha Barreto
Victor Leone de Andrade
Letícia Lima Santos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias
Ana Carla de Oliveira Domingos Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119071>

CAPÍTULO 2..... 7

ANEMIA FALCIFORME

Eduarda de Melo Morando Amaral
Anita Regina Couto
Flávia de Lima Franco
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Idari Francisco de Oliveira Netto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119072>

CAPÍTULO 3..... 23

CÂNCER DE MAMA

Iago Ribeiro Lemes
Mayra Lima de Carvalho
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Luísa Lima Pereira Dos Santos
Amanda Mendes Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119073>

CAPÍTULO 4..... 42

CRIPTORQUIDIA

Isabella Miranda Esteves Orsi
Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca
Gabrielli Naiara Vieira Miranda
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Beatriz Mendes Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119074>

CAPÍTULO 5.....57

DALTONISMO

Bruno Corte Bueno de Oliveira
Isadora Leticia Ribeiro Melo
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Marcelo Fabiano Gomes Boriollo
Luan Almeida Gomes Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119075>

CAPÍTULO 6.....65

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Anne Karoline Pires de Jesus
Letícia Benevenuti
Ariany Oliveira Silva
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Igor Caldeira Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119076>

CAPÍTULO 7.....81

DOENÇA DE ALZHEIMER

Carlos Alexandre Bezerra Júnior
Annita Maria de Oliveira Fagundes
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Thiago Calandria Obeid
Gabrielle Vasconcelos Silva Santana

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119077>

CAPÍTULO 8.....93

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria
Diego Vilela Amaral
Gabielli Naiara Vieira Miranda
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Dayana Bomfim Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119078>

CAPÍTULO 9.....102

DOENÇA DE CROHN

Rafaela Alves Pelizzaro
Ray Braga Romero
Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119079>

CAPÍTULO 10..... 113

DOENÇA DE HUNTINGTON

Wesley Ramires de Souza Liberato
Luiza D'Ottaviano Cobos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Igor Candido Viana Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190710>

CAPÍTULO 11..... 120

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Matheus Paravizo Lello Santos
Sérgio Antônio Murad Neto
Daniel Francisco Pereira de Assis
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Álvaro Guimarães Souza Filho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190711>

CAPÍTULO 12..... 130

DOENÇA DE WILSON

Gabriel Franco Bastos
Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Lívia Santos Vilela
Fernanda Akemi Cavalcanti Ura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190712>

CAPÍTULO 13..... 139

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Ariany Oliveira Silva
Letícia Lima Santos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias
Victoria Lage Mendes Junqueira de Barros
Marcelo Fabiano Gomes Boriollo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190713>

CAPÍTULO 14..... 152

FIBROSE CÍSTICA

João Pedro Tavares da Silva
Nathália Cangussu de Castro
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Ana Elisa Sandes Barbosa
Anamaria Guanaes Rodrigues Paixão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190714>

CAPÍTULO 15..... 166

GENITÁLIA AMBÍGUA

Lucas Sardinha Barreto
Victor Leone de Andrade
Flávia de Lima Franco
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Gabriel de Souza Jeremias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190715>

CAPÍTULO 16..... 175

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Bruno Corte Bueno de Oliveira
Isadora Letícia Ribeiro Melo
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Suelen Paula Gobatto
Sara Maria dos Santos Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190716>

CAPÍTULO 17..... 188

VITILIGO

Isabella Miranda Esteves Orsi
Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Márlon Gomes de Resende

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190717>

CAPÍTULO 18..... 199

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

Livia Bagodi Missura
Francisco Soares Silva Junior
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Louise Madalena Siquara Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190718>

CAPÍTULO 19.....209

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria
Diego Vilela Amaral
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Heitor dos Santos Leão
Gustavo da Silva Nogueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190719>

CAPÍTULO 20.....223

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos
Victória Toledo Silva
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Layla Nayse de Oliveira
Rodrigo Vasconcelos Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190720>

CAPÍTULO 21.....237

PÉ TORTO CONGÊNITO

Anita Regina Couto
Eduarda de Melo Morando Amaral
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Gustavo Henrique de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190721>

CAPÍTULO 22.....249

RETOCOLITE ULCERATIVA

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos
Victória Toledo Silva
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Leandro Urquiza Marques Alves da Silva
Érika Marquezan Assumpção

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190722>

CAPÍTULO 23.....259

SÍNDROME DE DOWN

Renata Silva Diniz
Anne Karoline Pires de Jesus
Emanuela Mendes Junqueira de Barros
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Julia Oliveira Moreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190723>

CAPÍTULO 24.....274

SÍNDROME DE EDWARDS

Matheus Paravizo Lello Santos
Sérgio Antônio Murad Neto
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Julia Cerutti Branco
Fernanda Cristina de Abreu Mendes Claudino

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190724>

CAPÍTULO 25.....283

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Pollyana Rodrigues Reis
Sofia de Paiva Memento Machado
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Iury Lucas Oliveira Pires

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190725>

CAPÍTULO 26.....292

SÍNDROME DE PATAU

Letícia Benevenuti
Rafaela Alves Pelizzaro
Ray Braga Romero
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Giovanna Vasconcelos do Carmo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190726>

CAPÍTULO 27.....300

SÍNDROME DE TURNER

Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes
Iago Ribeiro Lemes
Gabriel Franco Bastos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Flavyo Augustho Moraes Leite

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190727>

CAPÍTULO 28.....311

SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

Wesley Ramires de Souza Liberato
André Marcilio Rodrigues
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Brunna Camargo dos Santos

Guilherme dos Santos Fontes Macedo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190728>

CAPÍTULO 29.....322

TALASSEMIAS

Renata Silva Diniz

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Yago Hiroshi Takemoto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190729>

SOBRE OS ORGANIZADORES334

CAPÍTULO 1

ANEMIA DE FANCONI

Data de aceite: 19/05/2021

Lucas Sardinha Barreto

Victor Leone de Andrade

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Reigson Alves Dias

Ana Carla de Oliveira Domingos Silva

INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi (AF), também conhecida como pancitopenia hereditária, pela primeira vez descrita em 1927, pelo pediatra suíço Guido Fanconi. Em 1931, recebeu este nome através do hematologista suíço Otto Naegeli.

Essa doença é um distúrbio genético e fenotipicamente heterogêneo raro, com padrão de herança autossômica recessivo na maioria dos casos, e em alguns casos ligado ao X, que ocorre devido a uma deficiência no reparo do DNA. É caracterizada por distúrbios hematológicos associados a malformações congênitas, falência progressiva da medula óssea, fragilidade cromossômica e alta predisposição ao câncer.

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A etiopatogenia da FA é multigenética e autossômica recessiva. De acordo com os 22 genes envolvidos na doença, o estudo da FA

diferenciou-os em grupos de complementação, que caracterizam os diferentes fenótipos possíveis para cada paciente, determinando a natureza e a gravidade da patologia. Por exemplo, os grupos genéticos FANCA, FANCC ou FANCG representam 85% dos casos de AF. Há evidências que todas as proteínas que são codificadas pelos genes da FANC atuam sobre uma via comum, que é responsável pelo reconhecimento de danos no DNA e sua reparação. Dessa maneira, no momento em que houver uma falha no DNA, o dano se desenvolve no cromossomo e a falha celular correspondente é acionada.¹¹

A via AF é uma rede bioquímica que ajuda no reparo do DNA, replicação do DNA e outros processos celulares. Em meio à progressão de replicação, a incorporação de nucleotídeos pode ser atrapalhados por algumas barreiras, incluindo bases danificadas no DNA, complexos DNA-proteína, híbridos DNA-RNA (loops R) e algumas estruturas de DNA. A remoção de um obstáculo crítico é a função principal atribuída a via AF, como também a interligação cruzada de DNA (ILC), conhecida por interferir na replicação do DNA e na transcrição genética. Os LCIs, geralmente, podem ter uma origem exógena, que resulta do psoraleno e cisplatina, produtos utilizados na quimioterapia do câncer ou substâncias endógenas, tais como aldeídos e ácido nitroso.⁹

Atualmente, existem vinte e dois grupos conhecidos de complementação da Anemia de Fanconi. Em sua totalidade, os grupos foram reconhecidos como mutações bialélicas da linha germinativa que cursam com o fenótipo de AF, exceto do FANCB e FANCR. Dependendo dos

genes mutados na AF, a sua apresentação clínica deverá variar. Entretanto, a noção de uma via comum de sinalização que envolve suas proteínas apoia-se nas similaridades dos sintomas clínicos exibidos nos subtipos da doença. ²

A anomalia mais comum encontrada na Anemia de Fanconi é o retardo do crescimento, o que é visto em 77% dos afetados. Tal acometimento é causado por anormalidade endócrina que cursa com níveis de hormônio de crescimento abaixo do valor de referência ou até mesmo resistência a esse hormônio. A pigmentação da pele anormal é a segunda manifestação mais frequente, abrangendo 57% dos casos. É caracterizada por hipopigmentação ou hiperpigmentação, e também por manchas café-com-leite ¹¹

As anomalias hematológicas são desencadeadas pela insuficiência progressiva da medula óssea, que é responsável pela produção de todas as linhas sanguíneas ou hematopoeses. Na medula, encontramos células STEM CELL ou CTH (células tronco hematopoiéticas) que tem a capacidade de autorreplicar e fazer a diferenciação celular. A CTH dá origem ao UFC-LM, que se difere em um progenitor mielóide chamado de UFC-M. Normalmente, nos primeiros 10 anos de doença ocorrerá pancitopenia, a qual evolui para mielodisplasia ou leucemia mieloblástica aguda, devido as anormalidades cromossômicas nas células-tronco, o que sugere um prognóstico pior. Além disso, pacientes com AF apresentam predisposições a prováveis tipos de câncer. Além da leucemia encontrada em 10%, há o aparecimento em alguns casos de câncer de pescoço, fígado e esôfago. ¹¹

EPIDEMIOLOGIA

É observado em todos os grupos étnicos, acomete ambos os sexos igualmente e a incidência mundial é de aproximadamente 1 em cada 360 mil nascidos vivos. Estudos epidemiológicos recentes mostram uma frequência de heterozigotos nos Estados Unidos e na Europa 1 para 300, judeus Ashkenazi com 1 para 89, e em africanos da África do Sul em 1 para 83. Mas a maior incidência no mundo ocorre nos ciganos espanhóis com uma frequência de 1 para 70. No Brasil, não há dados sobre a incidência desta doença. A uma baixa expectativa de vida dos pacientes, sendo entorno de 30 anos. A idade média para o diagnóstico é de 7 anos. Mas cerca 1/3 dos indivíduos não manifestam malformações congênitas, logo o diagnóstico é feito somente quando manifesta os sintomas hematológicos, aumentando a idade média de diagnóstico. ^{1,8,10,13}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas costumam ser bastante variadas, incluindo baixa estatura, aplasia da medula óssea, retardo na maturação sexual, polegares hipoplásicos (Figura 1.1), hiperchromia (Figura 1.2), hipochromia ou ainda manchas café-com-leite (Figura 1.3), rádio curto e malformações cardíacas e renais.



Fig.1.1. Anomalia dos polegares. ¹¹

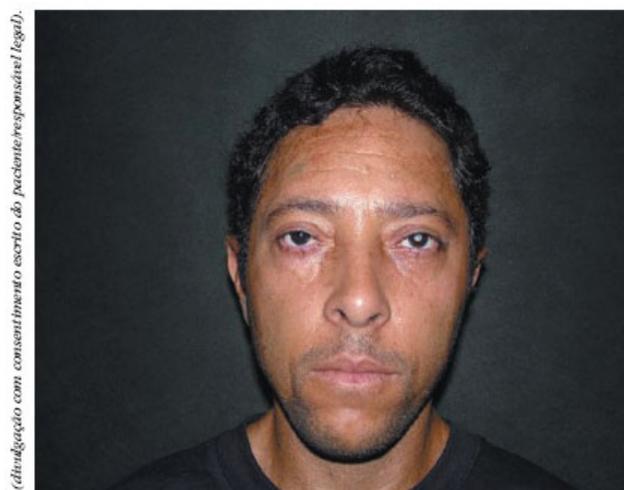


Fig.1.2. Hiperchromia difusa na frente e catarata no olho esquerdo. ⁷



Fig.1.3. Mancha café-com-leite na região retroauricular. ⁷

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Anemia de Fanconi é comumente realizado a partir da observação das manifestações clínicas. Porém, nem sempre vão ocorrer esses defeitos congênitos, o que dificulta o diagnóstico precoce.

Quando necessária, a confirmação do diagnóstico é feita através de estudo citogenético com agentes alquilantes, como mitomicina C (MMC) e o diepoxibutano (DEB). Nas células normais, a maioria dos danos cromossômicos causados por esses agentes de reticulação de DNA podem ser corrigidos. Pacientes com AF, por sua vez, apresentam células que são caracterizadas por hipersensibilidade a esses agentes, observando uma maior tendência à ruptura cromossômica. O exame com DEB para AF tem uma alta sensibilidade e especificidade. Este pode ser utilizado no diagnóstico ainda no pré-natal (mais especificamente entre 9 e 12 semanas de gestação), através das células da vilosidade corial.^{2,3,4, 5}

Após o teste de ruptura cromossômica, se este for positivo, deve-se realizar a análise de mutação, para que se possa identificar a mutação genética específica para o desenvolvimento da AF. Logo, é de grande importância a identificação precoce, pois permite o controle da doença e o aconselhamento genético para a família quanto a riscos em futuras gestações e a possibilidade de diagnóstico pré-natal.^{3,4,8}

TRATAMENTO

O tratamento da AF visa oferecer maior expectativa de vida e melhores condições de vida ao paciente. Por isso, a linha de tratamento é dividida em três níveis fundamentais: anormalidades físicas, insuficiência da medula e tumores malignos.¹¹

É de suma importância que o paciente passe por diversos especialistas, a fim de descobrir precocemente o início de alguma alteração, possibilitando direcionar o paciente para linha terapêutica adequada.¹¹

Os andrógenos – em especial a oximetalona - são utilizados a fim de corrigir anormalidades hematológicas causadas por insuficiência da medula óssea, como depleção de glóbulos vermelhos e plaquetas. Essa modalidade terapêutica mostra-se eficaz em 50% dos indivíduos.

As citocinas também são usadas como fator estimulante das colônias granulocíticas (G-CSF) – Neupogen – ou como fator estimulador de colônias granulomonocítico (GM-CSF) – Molgramostin –, destinados também ao tratamento hematológico.

O único tratamento atual eficaz contra a insuficiência da medula é o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os melhores resultados foram identificados com irmãos com HLA idênticos, porém, isso nem sempre é possível. Um dos problemas evidenciados em pacientes com FA é a alta sensibilidade à radiação e a quimioterapia necessárias pré-transplante devido à propensa ruptura cromossômica. Na fase atual, alguns resultados bons foram obtidos com a quimioterapia fludarabina, que permite a radiação no pré-operatório.¹¹

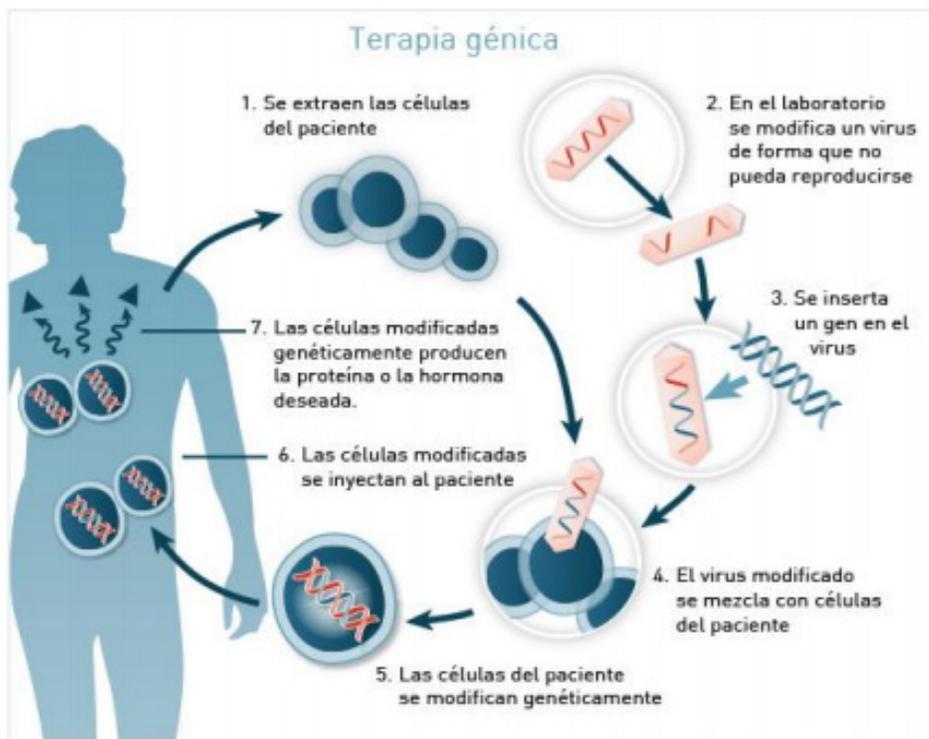


Fig.1.4. Procedimento geral de terapia génica.¹¹

COMPLICAÇÕES

A baixa expectativa de vida é um dos principais marcos da doença. A média de sobrevida é de 30 anos. Tal característica surge como complicação da anemia aplásica e da maior predisposição ao desenvolvimento de cânceres, principalmente leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica ou tumores sólidos, em especial de cabeça e pescoço.

As complicações clínicas são vistas por início precoce do envelhecimento, hipersensibilidade celular a agentes de reticulação, predisposição alta a vários cânceres, defeitos esqueléticos, pigmentação da pele alterada, baixa estatura, retardo mental, perda auditiva, problemas no sistema nervoso central, no coração, rim, órgão sexual masculino e trato gastrointestinal. Como citado anteriormente, cada grupo apresenta complicações de acordo com seu gene mutado.²

Algumas complicações hormonais também são relatadas na literatura, como esterilidade – principalmente no sexo masculino – e menopausa precoce em mulheres.^{5,12}

REFERÊNCIAS

1. ALTER, B. P.; KUPFER G. **Fanconi Anemia**. In: Gene Reviews. University of Washington, Seattle, 2011.

2. Che R, Zhang J, Nepal M, Han B, Fei P. **Multifaceted Fanconi Anemia Signaling**. *Trends Genet*. 2018
3. Deakyne, JS, Mazin, **anemia AV Fanconi: na encruzilhada do reparo do DNA**. Bioquímica Moscow 76, 36-48 (2011).
4. Hays L, Frohnmayer D, Frohnmayer L, et al. **Anemia de Fanconi: Manejo**. 4th ed. Eugene Oregon: Fundo de Pesquisa em Anemia Fanconi; 2014
5. HORTA, Henrique de Lins e et al. **Carcinoma de células escamosas da hipofaringe em mulher jovem com anemia de Fanconi**. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. São Paulo, v. 72, n. 6, p. 845-848, Dec. 2006.
6. Móz, Luiz Eduardo; Tamontina, Daniele; Cartaxo Alves, Mariana; Valleta, Natália; Sordi, Renan; Meneguetti, Renata; Sette, Cláudia Vaz; Cubero, Daniel de Iracema; Giglio, Auro Del; **Metachronous tumors in a patient with Fanconi's anemia: case report**; *Clin Onc Let*; 2018;62-64
7. Ottoni, Fernanda; Froes, Giselle Carvalho; Pimenta, Mariana; Silveiro do Vale, Everton; **Do you know this syndrome?**; *An. Bras. Dermatol*. vol.81 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2006
8. Pagano G, d'Ischia M, Pallardó FV. **Fanconi anemia (FA) and crosslinker sensitivity: Re-appraising the origins of FA definition**. *Pediatr Blood Cancer*. 2015.
9. Rodríguez, Alfredo; D'Andrea, Alan; **Fanconi anemia pathway**; vol.27, issue 18; setembro 25, 2017.
10. S OLSON, Timothy. **Clinical manifestations and diagnosis of Fanconi anemia**. UpToDate, [s. l.], 21 fev. 2020.
11. Teijeiro Garcia, Raquel; **Nuevos estudios sobre la terapia de la anemia de fanconi**; Universidad Complutense; Junho; 2018
12. Wilson DB, Link DC, Mason PJ, Bessler M. **Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults**. *Ann Med*. 2014.
13. ZEN, Paulo Ricardo G et al. **Características clínicas de pacientes com anemia de Fanconi**. *Rev. paul. pediatr*. São Paulo, v. 29, n. 3, p. 392-399, Sept. 2011.

CAPÍTULO 2

ANEMIA FALCIFORME

Data de aceite: 19/05/2021

Eduarda de Melo Morando Amaral

Anita Regina Couto

Flávia de Lima Franco

Reigson Alves Dias

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Idari Francisco de Oliveira Netto

INTRODUÇÃO

A doença falciforme engloba síndromes como: a anemia falciforme, as duplas heterozigoses Hb SC e Hb SD além de, indivíduos que são traço falcêmicos. Ela é causada por uma alteração genética na produção da molécula de hemoglobina. Essa molécula é responsável pelo transporte de oxigênio e faz parte da composição dos eritrócitos humanos.¹

A alteração genética presente na anemia falciforme é originada por uma mutação no cromossomo 11 e resulta na substituição de um aminoácido por outro em uma das cadeias proteicas que formam a hemoglobina, mais especificamente, na cadeia beta. Nesta, ocorre a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina, originando a hemoglobina S, que possui uma menor afinidade com a molécula de oxigênio. Quando há situação de hipóxia, ela polimeriza-se e acaba por formar feixes concentrados nas extremidades dos eritrócitos, fazendo com que

esses adquiram a forma de foice (Figura 2.1) – daí o nome falciforme.^{1,2}

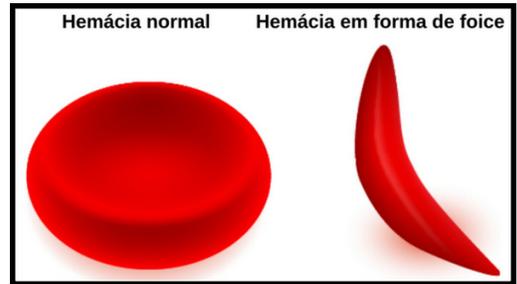


Fig. 2.1: hemácia falciforme

Para ocorrer a anemia falciforme é necessário que o indivíduo herde de ambos progenitores o gene da hemoglobina S (HbS), então ele irá apresentar o genótipo HbSS. As pessoas que possuem apenas uma cópia desse gene, contudo, irão manifestar o genótipo HbAS e, conseqüentemente, serão conhecidas como portadoras de traço falcêmico, geralmente elas não apresentam nenhum sintoma clínico, como demonstrado na Figura 1.2. As outras síndromes falcêmicas descritas na literatura, como as heterozigoses HbSC e HbSD, desenrolam-se a partir da combinação da HbS com outras hemoglobinas também modificadas, como por exemplo a HbD e a HbC, formando os genótipos HbSD ou HbSC, que levam aos quadros clínicos mais brandos que os da anemia falciforme (HbSS). Há também as síndromes provocadas pela homozigose de outras hemoglobinas, como a hemoglobinopatia C, que cursa com um genótipo HbCC e, a hemoglobinopatia D, que leva ao genótipo HbDD. Ambas cursam com sintomas e sinais mais leves em relação à anemia que será

abordada no capítulo. De todas essas patologias apresentadas, a anemia falciforme é a mais encontrada na prática clínica.³

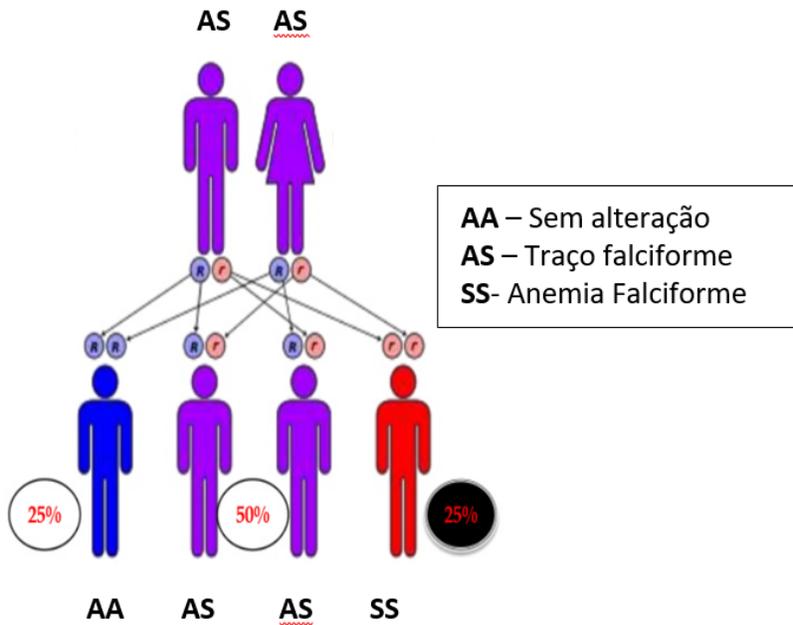


Fig.2.2: a imagem representa a genética de indivíduos portadores de traço falciforme e de anemia falciforme.

A anemia falciforme foi descrita pela primeira vez pelo médico James Bryan Herrick, um médico e professor de medicina americano (Figura 2.3), em um trabalho publicado no “Archives of Internal Medicina” em 1910. Nesse trabalho foi sugerido pela primeira vez que as hemácias falciformes seriam a causa de uma doença. Nessa publicação, ele ressaltou alguns sintomas observados no paciente que possuía tais hemácias, sendo eles: febre, rinite crônica e aguda, aumenta dos gânglios linfáticos e alterações cardíacas. Segundo ele, o paciente possuía anemia, eosinofilia e a presença de hemácias em formato de foice. Ao final do trabalho, ele elegeu que a condição hematológica do paciente estava relacionada ao quadro clínico.⁴

Posteriormente a ele, o trabalho de R. E. Wahburn em 1911 também evidenciou um caso muito parecido ao de Herrick, principalmente em relação aos achados clínicos e hematológicos. Em 1915, outro artigo agora publicado por Jerome Cook e Jerome Meyer, evidenciou características semelhantes aos anteriores. Então, a partir desses trabalhos foi sugerido a existência de uma doença e se cogitou a hipótese da mesma ser transmitida por hereditariedade.⁴

A descrição histórica da anemia falciforme conclui-se com os artigos de John Huck, de Virgil Sydenstricker e colaboradores, ambos de 1923, eles apresentaram, respectivamente, que a doença era transmitida mediante as leis de Mendel, através de caráter dominante, e

que ela se manifestava em duas fases, ativa e latente.⁴



Fig. 2.3: o professor de medicina e médico James Bryan Herrick.

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A anemia falciforme é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, presente em indivíduos que são homozigotos para a Hemoglobina S. É originada através de uma mutação na posição 6 da extremidade N-terminal do cromossomo 11, onde ocorre a troca do aminoácido ácido glutâmico pela valina, demonstrado na Figura 2.4.⁵

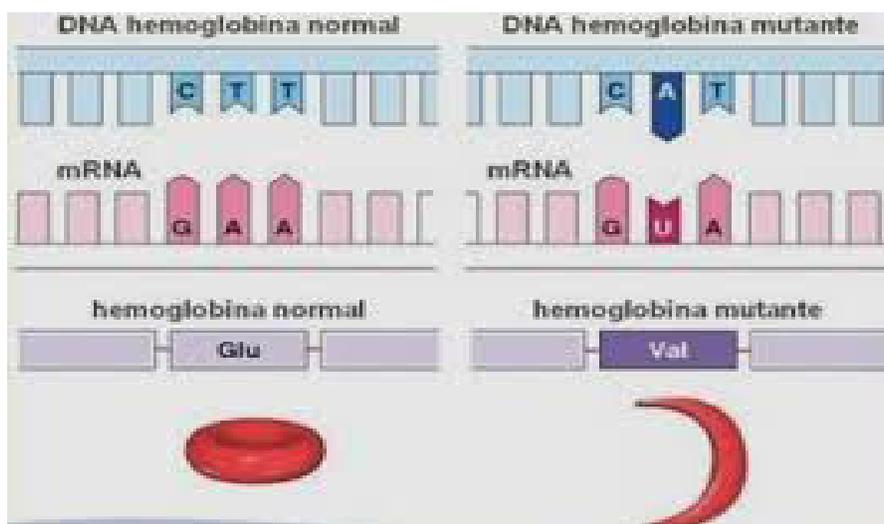


Fig. 2.4: substituição do aminoácido ácido glutâmico pelo aminoácido valina, além das hemácias em formato de foice.

A hemoglobina S (HbS) é obtida através da mutação genética que ocorre na cadeia beta, na posição seis da globina onde ocorre a substituição da base adenina no aminoácido ácido glutâmico pela base timina, formando assim o aminoácido valina. Essa mutação altera a estrutura molecular da membrana celular da hemácia, que em situações de hipóxia, a hemoglobina S se polimeriza, tornando a membrana da hemácia bicôncava, surgindo um formato de foice. Por este motivo, a hemoglobina modificada recebe o nome de hemoglobina S, que em inglês é derivada da palavra “*sickle*”, na língua portuguesa significa foice.⁵

A mutação, que deu origem à Hb S, é a causa das profundas alterações fisiopatológicas que afetam a molécula no seu estado desoxigenado, e que são desencadeadas por meio da forma de polímeros de Hb S, degradação oxidativa da Hb S com precipitação de corpos de Heinz, e geração de radicais livres oxidantes. Todas essas três formas de agressões intra-eritrocitárias atuam contra a estrutura e o desempenho fisiológico da membrana do eritrócito falcêmico, provocando lesões e perda da sua maleabilidade. Dessa forma, a hemácia adquire o formato de foice e é sequestrada pelo baço, devido a esse formato. Assim, ocorre a diminuição do número de eritrócitos pela hemólise que está ocorrendo no baço, levando ao quadro de anemia comum em pacientes falciformes.⁵

É importante ressaltar que a anemia falciforme é um subtipo da doença falciforme, por isso é necessário conhecer cada uma delas para que o diagnóstico do paciente não fique equivocado.

A doença falciforme apresenta diferentes genótipos, sendo que os mais conhecidos são: a homozigose da Hemoglobina S (HbSS) característica da anemia falciforme, e as heterozigoses da Hemoglobina S, como a HbAS, característica de indivíduos portadores de traço falcêmico, como já citados anteriormente no capítulo. Também é possível encontrar pessoas portadoras de beta-talassemia, onde ocorre a associação da hemoglobina falciforme com a hemoglobina que contém o gene da beta talassemia. Além desses, há a dupla heterozigose HbSC e HbSD.⁶

Cada genótipo expresso contém um grau de gravidade e a partir disso os sintomas clínicos serão mais brandos, intermediários, severos ou até inexistentes. Como por exemplo, indivíduos que possuem os genótipos HbS da beta-talassemia, HbSC e HbSD são considerados de gravidade média, enquanto que os genótipos HbAS, que é responsável pelo traço falciforme, e HbSS, que caracteriza a anemia falciforme, possuem maior relevância clínica.⁶

Pessoas portadoras de heterozigose para Hemoglobina S, ou seja, herdaram um gene de hemoglobina normal (HbA) e um gene com a mutação falciforme (HbS), formam um genótipo HbAS, sendo portadoras de traço falciforme. Geralmente estes indivíduos não possuem sintomas, já que possuem em sua maioria a Hemoglobina A. Já indivíduos que possuem anemia falciforme, são homozigotos para Hemoglobina S, apresentando o genótipo HbSS, como demonstrado na Figura 2.5. Normalmente, pacientes portadores desse genótipo apresentam sintomas mais severos e exames laboratoriais alterados, além de complicações mais graves.⁶

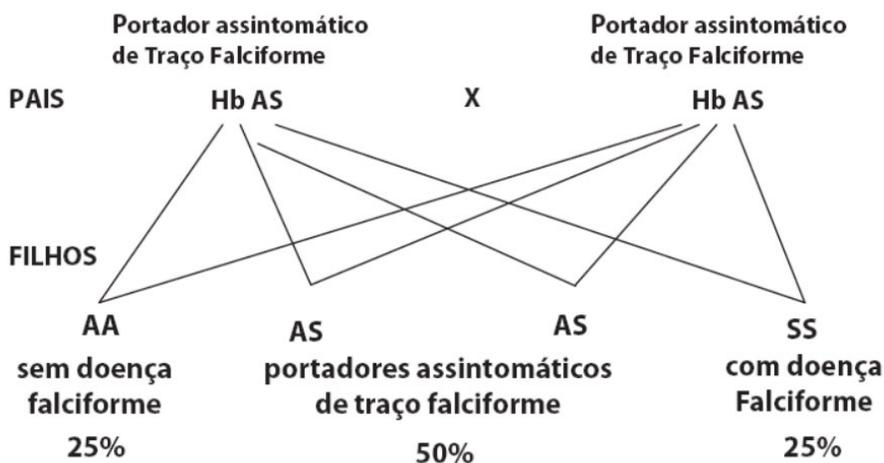


Fig. 2.5: caracterização da prevalência de anemia falciforme em indivíduos com 1º grau em parentesco.

Os principais fatores ambientais, que alguns estudos acreditam possuir influência na fisiopatologia da anemia falciforme, podem ser agrupados em três classes distintas, sendo elas: meio ambiente, deficiência alimentar e qualidade nutricional inadequada, deficiência na assistência médica social e psicológica.⁷

Os aspectos ambientais das moradias de portadores de mutação do gene da anemia falciforme, como aqueles que moram em periferias de centros urbanos, que se caracterizam, na maioria dos casos, pelas deficiências de saneamento básico, poluição ambiental, violência, qualidades inadequadas do ar, da água, de transportes e de higiene. Acredita-se que, estes aspectos podem influenciar negativamente na sintomatologia da doença, mas ainda não se sabe o motivo.⁷

A pobreza a que alguns portadores de anemia falciforme estão subjugados, como a deficiência de nutrientes essenciais na alimentação, por exemplo de proteínas e vitaminas, além da ingestão de água contaminada por nitritos e microrganismos provenientes de dejetos humanos e animais, são fatores que acreditam que possam acentuar a letalidade de pacientes portadores anemia falciforme.⁷

A terceira classe engloba a deficiência na assistência médica, social e psicológica, uma vez que os atendimentos médicos especializados estão restritos a pouco centros. Muitos profissionais da área da saúde, desconhecem a clínica, o tratamento, a forma de diagnóstico clínico e laboratorial, logo, não propõem ao paciente um atendimento adequado e de qualidade. O atendimento social e psicológico encontra-se também insuficiente a cerca desse assunto.⁷

Os fatores listados acima contribuem com a variedade do quadro clínico e hematológico da anemia falciforme. Como a oxidação da HbS por gases poluentes, bem como alimentos e água contaminados por nitritos. A susceptibilidade à oxidação da hemoglobina é muito maior em pessoas com deficiências de enzimas antioxidantes, como

em casos de superóxido dismutase, glutatona peroxidase e catalase. Nas pessoas que possuem genótipo HbSS associado a deficiência de uma dessas enzimas antioxidantes, pode ocorrer a destruição precoce do eritrócito, ou seja, sua hemólise, que pode ser maior se o ambiente em que o indivíduo mora contém gases poluentes oxidantes.⁷

É importante, portanto, para os profissionais da área de saúde disponíveis a prestar assistência médica, social, psicológica e laboratorial, tenham também amplo conhecimento da história de cada um dos pacientes, assim como, o seu modo de vida, o local em que vivem e trabalham, bem como as suas dificuldades diárias (alimentação, desemprego, violência, etc.).⁷

Muitos estudos estão em curso para determinar a relação entre fatores distintos, com destaques para concentração de Hb Fetal na anemia falciforme, a interação dela com a talassemia alfa e também a diferenciação da HbS segundo seu haplótipo, ou seja, a composição das bases nitrogenadas que compõe o agrupamento de genes beta, delta, gama-alanina, gama-glicina e épsilon, presente no cromossomo 11 (que sofre a mutação genética).²

EPIDEMIOLOGIA

Alguns estudos antropológicos demonstram que a disseminação do gene responsável pela síntese anormal da Hemoglobina S ocorreu entre os períodos paleolítico e mesolítico, por volta de 50 a 100 mil anos atrás. Esse, espalhou-se inicialmente pelas regiões centro-oeste da África, Índia e leste da Ásia. Porém, já se sabe que a origem dessa hemoglobina foi multirregional.⁴

Outros estudos, realizados em populações africanas mostram que a expansão do gene da HbS se deu efetivamente no período pré-neolítico, entre 10 mil e 2 mil anos antes de Cristo, e foi marcada pela miscigenação entre os povos da região do Saara.⁴

No período entre 2000 a 500 anos a.C. ocorreu a desertificação da região do Saara, e a partir deste momento a população migrou para outras regiões do continente, atingindo as regiões banhadas pelo mar Mediterrâneo, o que facilitou a entrada desse gene no continente europeu. Já a sua introdução no continente Americano se deu por volta nos séculos XVI e XIX, por consequência do tráfico de escravos e da imigração europeia.⁴

É possível concluir que esses contingentes populacionais, também portadores de alterações genéticas, contribuíram para o surgimento e expansão de vários tipos de hemoglobinas variantes, como no caso em questão a hemoglobinopatia da anemia falciforme, também das talassemias, enzimopatias e doenças de membrana eritrocitária, entre outras.⁴

A miscigenação entre os diferentes povos que constituem a atual população brasileira ocorreu de forma gradual ao longo dos séculos, de tal forma que nos anos 80 a população era composta por 54,2% de brancos, 39,2% de mistos (pardos e mulatos), 5,8% de negros, 0,6% de asiáticos e 0,2% de índios. Por essas razões, o gene da HbS dispersou-se amplamente no território brasileiro, interagindo geneticamente com outras hemoglobinas variantes, talassemias, enzimopatias e esferocitose.⁴

Essa anemia, atualmente, atinge predominantemente as populações do Mediterrâneo, Caribe, África, América Central, Arábia e Índia, como mostrado na Figura 2.6. Sendo que cerca de 40% da população da África equatorial em 2017, é acometida por essa enfermidade.⁸

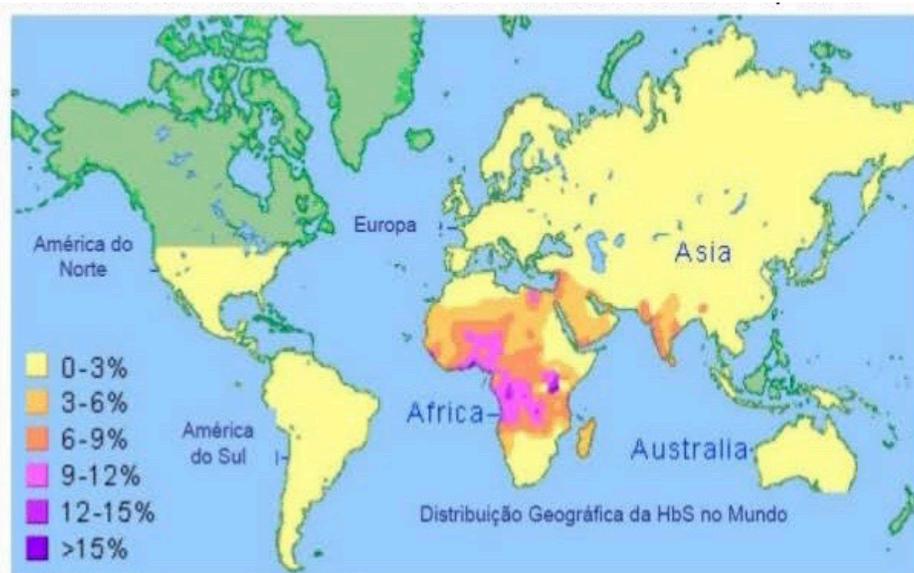


Fig. 2.6: Epidemiologia da Anemia Falciforme no globo.

No Brasil, a miscigenação com povos africanos, como já citado, levou ao aumento da incidência dessa hemoglobinopatia, sendo possível perceber que entre 0,1 a 0,3% da população brasileira aproximadamente, no ano de 2005, é acometida por essa enfermidade. A anemia falciforme, nos dias de hoje, é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil, ocorrendo, majoritariamente, entre afrodescendentes. A prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões norte e nordeste do país, cerca de 6% a 10%, devido a composição negroide e caucasoide da população. Enquanto nas regiões sul e sudeste, a prevalência é menor, cerca de 2% a 3%, como demonstra a Figura 2.7.⁹

DOENÇA FALCIFORME NO BRASIL – Prevalência estimada do gene Hb S

- **Traço Falciforme (Hb AS)**
População geral: 4% (2 a 8%)
Entre Afro-descendentes: 6 a 10%
Nascimento anual: 200.000
Expectativa de indivíduos HbAS: 7.200.000
- **Anemia Falciforme (Hb SS)**
Casos estimados: 25.000 a 30.000
Nº casos novos por ano: 3.500
(1/1000 nascidos vivos)

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil

Fig. 2.7: prevalência estimada do gene Hb S no território brasileiro.

Os dados apresentados pelo Ministério da Saúde Brasileiro estimaram que cerca de 25.000 a 30.000 indivíduos possuíam a anemia falciforme, no ano de 2005. Com destaque na Bahia, onde segundo os dados, 1 a cada 650 recém nascidos possuem tal enfermidade. É possível destacar também a incidência de hemoglobina S no estado de Minas Gerais, onde 1 a cada 1400 recém nascidos possuem tal hemoglobina, como demonstrado na Figura 2.8. Outra estimativa relevante é o número de novos casos por ano, sendo cerca de 3.500, com tendência a expansão.^{8, 9, 23}

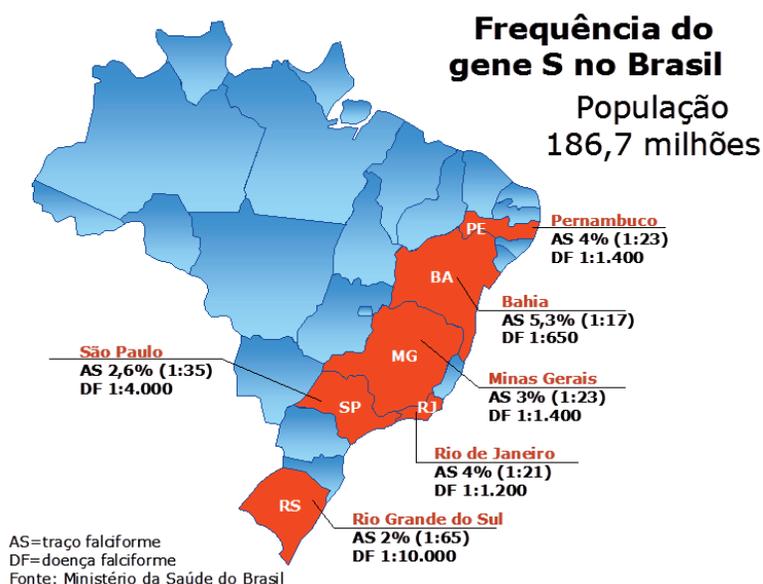


Fig. 2.8: frequência do gene S em cada região do território brasileiro.

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

- Anemia

A anemia encontrada nesta patologia é a hemolítica, pois é resultado das propriedades anormais da HbS, já que as crises de falcização levam à destruição eritrocitária e, por consequência, à menor sobrevivência das hemácias. A hemólise é decorrente da liberação de hemoglobina no plasma, onde ocorre a reação e consumo da molécula de óxido nítrico e causa também a liberação de arginase (enzima responsável pela conversão da amônia em ureia no fígado). A hemólise pode contribuir também para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar. A maioria dos portadores apresenta níveis de hemoglobina entre 6,0 a 11,0g/dl, com anemia compensada. Apesar dos baixos níveis de hemoglobina, os pacientes não costumam apresentar os sintomas típicos de anemia, como cansaço e dispneia.¹⁰

Portadores de anemia falciforme são mais susceptíveis a infecções por parvovírus, que tem tropismo pela medula óssea, provocando uma crise aplástica no paciente, ou seja, uma parada na eritropoiese, agravando ainda mais o quadro de anemia. Nessa crise, ocorre uma diminuição repentina da concentração de hemoglobina, há também uma elevação da quantidade de reticulócitos, que demonstra a aplasia da medula e também cursa com esplenomegalia. Em alguns casos, ela é intensa e é necessária a retirada cirúrgica do baço. É uma complicação grave, com risco de morte imediata devido à queda brusca e intensa do nível de hemoglobina. Ocorre geralmente em crianças menores de 5 anos e em adolescentes com beta-talassemia, que persistem com esplenomegalia.⁵

- Crises dolorosas

As crises dolorosas são as complicações mais frequentes encontradas, geralmente duram cerca de 3 a 5 dias, com início, na maioria das vezes, por volta dos seis meses de vida. São causadas pela obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias alteradas, causando danos tissulares isquêmicos. Essa obstrução cursa com uma redução do fluxo sanguíneo, assim ocorre uma hipóxia e acidose do tecido isquemiado, que podem acelerar ainda mais o processo de falcização, aumentando o dano isquêmico.¹²

A dor aguda está associada à isquemia tecidual aguda, causada pela vaso-oclusão. Nesse caso, a vaso-oclusão deve ser controlada imediatamente, enquanto as dores crônicas são mais complicadas, pois não envolvem uma causa única. Geralmente, estão associadas à necrose asséptica da cabeça do úmero ou do fêmur, causada pela isquemia óssea crônica em partes pouco vascularizadas.^{12, 16}

Em gestantes que possuem dores causadas pela anemia falciforme os cuidados devem ser redobrados, pois alguns medicamentos usados, como a aspirina, estão relacionados com o aborto, e quando utilizados durante o primeiro trimestre de gestação podem causar malformações congênitas.¹⁷

- Infecções

A lesão ocorrida no baço é frequente nesse tipo de anemia, dessa forma, a capacidade fagocítica do organismo, juntamente com a produção de anticorpos, é reduzida, ocasionando aos portadores desta doença maior probabilidade de contrair infecções. As infecções levam a acidose, a hipóxia, a febre e a desidratação, agravando ou desencadeando as crises de

falcização.¹³

As infecções constituem a principal causa de morte nas crianças que possuem a anemia falciforme. Os principais agentes etiológicos associados a episódios de infecção bacteriana nesses pacientes são: *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus influenzae B (Hib)*, *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.*¹³

Podem ocorrer doenças secundárias às infecções adquiridas pelo paciente, como: otite média aguda que pode ser observada em pacientes com infecção anterior pelo pneumococo, meningite que é causada pelo *Haemophilus influenzae*, gastroenterite causada pela *Salmonella* e as infecções do trato urinário causadas pela *Escherichia coli*.¹³

- Crises vaso-oclusivas

A vaso-oclusão ocorre por interação entre as células falcizadas, as células endoteliais e os componentes plasmáticos. Em decorrência desta associação, há um desequilíbrio entre os vasodilatadores e vasoconstritores favorecendo a vasoconstrição. Outros fatores que podem contribuir para a vaso-oclusão são ativação de células endoteliais, adesão de eritrócitos e leucócitos, ativação da coagulação, desidratação celular, resposta inflamatória, lesão de reperfusão e prejuízo ao fluxo sanguíneo pela diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico. A Figura 2.9 ilustra a circulação sanguínea em indivíduos saudáveis e o processo de vaso-oclusão em portadores de anemia falciforme.⁶

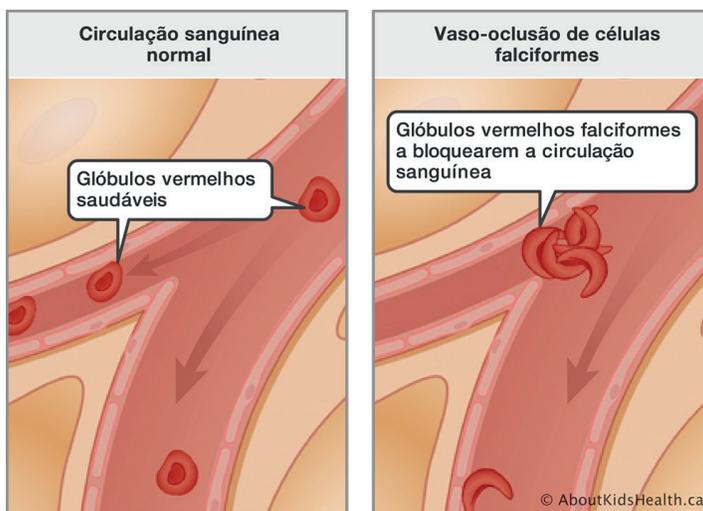


Fig.2.9: processo de vaso-oclusão da microcirculação.

A crise vaso oclusiva pode aparecer após situações de desidratação, exposição ao frio, estresse emocional, exercício físico, uso de álcool ou diuréticos, acidose ou hipóxia. Os locais mais acometidos pela crise são a região lombar, o fêmur e os joelhos. O paciente apresenta dor, edema, calor, hiperemia e a restrição de movimento daquele local acometido.¹⁴

- Sequestro esplênico

O sequestro esplênico é uma complicação da anemia falciforme de maior gravidade, ocorre por causa da estagnação aguda das células falciformes no baço, resultando em uma esplenomegalia no paciente. Acontece de maneira abrupta, com queda súbita nos valores sanguíneos de hemoglobina, podendo evoluir com choque hipovolêmico. É potencialmente fatal se não tratado rapidamente.¹³

A manifestação clínica caracteriza-se pelo súbito mal-estar, palidez progressiva e dor abdominal acompanhados de sudorese, taquicardia e taquipneia. Ao exame físico observa-se palidez intensa, esplenomegalia (ilustrado na Figura 2.10) e sinais de choque hipovolêmico.¹³



Fig. 2.10: Paciente com esplenomegalia.

- Acidente Vascular Cerebral

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) pode acontecer em indivíduos de qualquer faixa etária que possuem Anemia Falciforme, podendo ser do tipo isquêmico ou hemorrágico. A isquemia cerebral na infância, geralmente, está relacionada com o estreitamento arterial. Já o AVC hemorrágico possui maior incidência em adultos, devido aos aneurismas arteriais e à síndrome de Moya-Moya, caracterizada pela presença de neovascularização cerebral, com fragilidade e consequente aumento do risco de ruptura vascular.¹³

Os indivíduos acometidos cursam com hemiparesia, hemianestesia, deficiência do campo visual, afasia e paralisia de nervos cranianos, podendo ocorrer manifestações mais graves como quadros de coma e convulsões.¹²

- Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é uma alteração clínica com maior prevalência em adultos, acontecendo em decorrência da hemólise, dos baixos níveis de óxido nítrico, da hipóxia crônica e do tromboembolismo. A hemólise intravascular é considerada a principal causa do aumento da resistência vascular pulmonar, devido à redução de óxido nítrico no endotélio vascular. Com a evolução da hipertensão pulmonar, os pacientes podem desenvolver piora da dispneia e sintomas respiratórios, com níveis de hemoglobina normais. Não existe tratamento específico de hipertensão pulmonar em anemia falciforme.^{11, 18}

- Priapismo:

O priapismo consiste na ereção dolorosa persistente do corpo cavernoso do pênis, não associado ao desejo sexual, em episódios breves ou longos. A idade média de acometimento é de 20 anos, sendo que o primeiro episódio pode ocorrer ainda na primeira década de vida. Quando persiste por alguns dias, além do desconforto físico, pode resultar em impotência. A ocorrência deve-se a vaso-oclusão, causadora de obstrução da drenagem venosa do pênis. Pode ser acompanhada de dor abdominal e perineal, disúria ou retenção urinária.¹⁰

DIAGNÓSTICO

Os pacientes que apresentam anemia falciforme não manifestam sintomas até os seis meses de vida, em decorrência das concentrações aumentadas de hemoglobina fetal, formada por duas cadeias gama e duas cadeias alfa. Após os seis meses, as cadeias betas passam a ser sintetizadas, substituindo a síntese das cadeias gama e levando à formação da HbS. Todo esse processo leva às alterações clínicas da anemia falciforme, como visto anteriormente.¹⁹ Por ser assintomática nos primeiros meses de vida, o Ministério da Saúde incluiu a triagem para a HbS no Programa de Triagem Neonatal (PNTN), também chamado de “Teste do Pezinho”, que deve ser realizado após 48 horas e até sete dias do nascimento. A inclusão da triagem da Hbs no PNTN visa o diagnóstico precoce desse quadro anêmico, possibilitando uma intervenção mais rápida no curso da doença.²⁰

Além do PNTN, exames laboratoriais também podem ser feitos para auxiliar no diagnóstico da Anemia Falciforme. O primeiro exame que deve ser solicitado para colaborar com o diagnóstico laboratorial é o hemograma, que possibilita a visualização dos drepanócitos, hemácias em foice características da anemia falciforme (Figura 2.11) através do esfregaço sanguíneo. Portanto, o hemograma informa que há uma poiquilocitose ou alteração de forma, direcionando para sinais de uma anemia hemolítica crônica.²¹

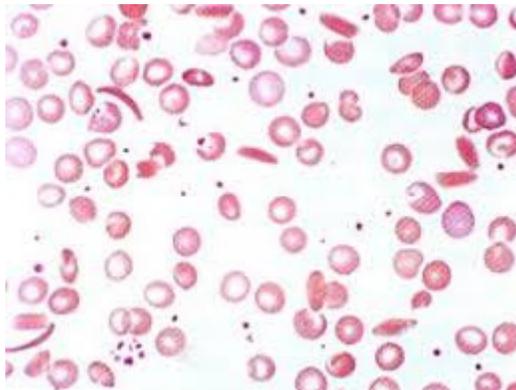


Fig. 2.11: drepanócitos ou hemácias em formato de foice.

Com relação à visualização dos drepanócitos, também pode ser feito o teste de falcização. Nesse teste a hemoglobina presente na hemácia, ao ser colocada em um

local pobre de oxigênio, assume uma forma cristalizada, assumindo o formato de foice. Apesar disso, esse teste não confirma o diagnóstico de anemia falciforme, pois está muito relacionado com resultados falso negativos e falso positivos, uma vez que muitos critérios são capazes de interferir no seu resultado, como, por exemplo, a realização da técnica correta pelo profissional.^{21, 22}

Outros exames laboratoriais que ajudam no diagnóstico e que estão relacionados com a visualização da HbS são: teste de solubilidade (imagem 2.12), no qual a HbS não é solúvel, fazendo com que o filtro de papel do teste se torne opaco; eletroforese alcalina em acetato de celulose seguida pela eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose, em que esses dois exames precisam ser feitos em seguida, pois a eletroforese alcalina não fecha o diagnóstico, porém, se a eletroforese ácida for feita em seguida e apresentar resultado positivo para HbS, significa que o paciente é portador da anemia falciforme. Também podem ser feitos testes de focalização isoeletrica e a cromatografia líquida de alta performance, teste quantitativo que permite fechar o diagnóstico de forma clara.²¹

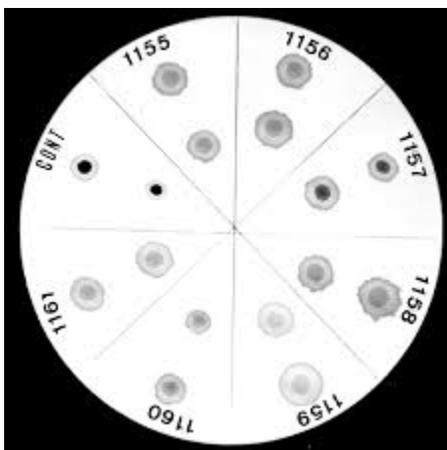


Fig. 2.12: teste de solubilidade.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO:

O tratamento da anemia falciforme ainda é muito inespecífico. Logo, são adotadas medidas que visam reduzir suas consequências, como transfusões sanguíneas regulares e a introdução da Hidroxiureia, além de outros fármacos, como a 5-azacitidina.²¹

Durante os anos 50, estudos realizados demonstraram que pacientes portadores de anemia falciforme com altas taxas de hemoglobina fetal (HbF) apresentavam um quadro sintomático mais ameno.²³ Isso acontece porque, diferentemente da hemoglobina S, a HbF não sofre polimerização e as hemácias não passam a apresentar o formato de foice. Portanto, o aumento dos níveis de HbF se tornou uma conduta terapêutica importante para amenizar as complicações da doença.²³

A Hidroxiureia, usada desde 1960, é um medicamento quimioterápico, agindo como antineoplásico, uma vez que atua na fase S do ciclo celular, inibindo a síntese de DNA.²⁴ Esse fármaco é capaz de atuar sobre duas enzimas específicas, a ribonucleotídeo

redutase e a guanilato ciclase, com isso, ocorre aumento da hemoglobina fetal e redução da produção de HbS, levando à redução da falcização e do quadro de hemólise, com consequente redução dos quadros vaso-oclusivos. A Hidroxiureia inibe a enzima ribonucleotídeo redutase, esse mecanismo favorece o crescimento de genes regulares do tipo gama, aumentando a síntese de hemoglobina fetal e reduzindo a hemoglobina S, esse processo reduz a vaso-oclusão, o quadro hemolítico e a sintomatologia do paciente.²⁴ Já a guanilato ciclase é estimulada pela Hidroxiureia, aumentando a produção de óxido nítrico, potente vasodilatador endógeno, sendo que a vasodilatação contribui para a redução da vaso-oclusão; o estímulo da guanilato ciclase também ativa genes reguladores do tipo gama, contribuindo para o aumento da hemoglobina fetal.²⁴ Em novembro de 2009, através da Portaria MS/GM nº 2.981, a Hidroxiureia 500 mg/cápsula passou a ser integralmente financiada pelo Ministério da Saúde, entrando para a lista de medicamentos do Grupo 1B.²⁵

A 5-azacitidina também é um fármaco capaz de induzir a hemoglobina fetal e tem um efeito muito eficaz, entretanto, é pouco utilizada atualmente devido aos seus efeitos colaterais, como: trombopenia, leucopenia, alto potencial mutagênico e citopenia. Por isso, novos fármacos com efeitos similares foram desenvolvidos para substituir a 5-azacitidina, como, por exemplo, a Decitabina.²³ Medicamentos capazes de modificar a estrutura da HbS, que aumentam a disponibilidade do óxido nítrico, que previnem a desidratação dos eritrócitos, agentes quelantes, fitomedicamentos e moléculas que alteram as propriedades do sangue também podem ser usados no tratamento da anemia falciforme, mas, apesar disso, a única opção de tratamento que leva à cura é o transplante de medula.²³

O prognóstico da anemia falciforme se torna favorável com o diagnóstico e o tratamento precoce. O diagnóstico tardio associado ao tratamento tardio ou ao tratamento inadequado podem aumentar, significativamente, as complicações da anemia falciforme, reduzindo a qualidade de vida do paciente.²⁶

COMPLICAÇÕES

Os pacientes com anemia falciforme apresentam alterações clínicas desiguais, porém, de gravidade acentuada, podendo cursar com alterações de desenvolvimento e acometimento de diferentes órgãos, devido à hemólise crônica, à vaso-oclusão e às hospitalizações recorrentes. Além disso, também são observadas outras complicações, como: acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, priapismo e alterações oculares e nos pulmonares.²⁶

Dentre as complicações, a que mais se relaciona com a morbidade e a mortalidade dos pacientes com esse quadro anêmico são as infecções, dentre elas estão as infecções por *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp*, *Escherichia coli* e *Klebsiella spp*². Quando em conjunto com os fenômenos de vaso-oclusão, são motivos frequentes de hospitalização dos pacientes com anemia falciforme.²⁶

REFERÊNCIAS

1. ANDREOLI, Thomas; et al; **Distúrbios das hemácias**; In: Andreoli, Thomas et al. *Cecil: medicina interna básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.368-383. 1997.

2. DI NUZZO, Dayana VP; FONSECA, Silvana F. **Anemia falciforme e infecções.** *Jornal de Pediatria*, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.
3. WINTROBE, Maxwell M. et al. **The abnormal hemoglobins: general principles.** In: Wintrobe, M.M. et al.; *Clinical hematology*. Philadelphia: Bea & Febiger. p.803-827. 1981
4. Cavalcanti, Juliana Manzoni, and Marcos Chor Maio. **“Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940.”** *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* 18.2 (2011): 377-406
5. de Almeida, Renata Araújo, and Ana Laura Remédio Zeni Beretta. **“Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura.”** *Volume 49/Volume 49 Número 2/Number 2 49.2* (2017): 131-4
6. Zago, Marco Antônio, and Ana Cristina Silva Pinto. **“Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos.”** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 29.3 (2007): 207-214.
7. Naoum, Paulo C. **“Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme.”** *Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia* 22.1 (2000): 5-22.
8. ANVISA. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.** Brasília, 2002.
9. MANFREDINI, V.; et al. **A fisiopatologia da anemia falciforme.** *Rev. Informa*, v.19, nº1/2, 2007.
10. WATANABE A.M. **PREVALÊNCIA DA ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DO PARANÁ,** 2007.
11. GUALANDRO S.F.M, FONSECA G.H.H, GUALANDRO D.M. **Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes,** 2007 p.291-298.
12. BRASIL. Ministério da Saúde, **Doença falciforme – Úlceras: Prevenção e tratamento,** 2012
13. BRUNETTA D.M, CLÉ D.V, HAES T.M, SORIZ-FILHO J.S, MORIGUTI J.C. **Manejo das complicações agudas da doença falciforme,** 2010 p.231-237.
14. SIMÕES B.P, PIERONI F, BARROS G.M.N, MACHADO C.L, SALVINO M.A, ANGULO I, VOLTARELLI J.C. **Consenso Brasileiro em Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Comitê de Hemoglobinopatias,** 2010, p. 46-53.
15. BRASIL. Ministério da Saúde, **Manual de condutas básicas na doença falciforme,** 2006.
16. BANDEIRA F.M.G.C, BEZERRA M.A.C, SANTOS M.N.N, GOMES Y.M, ARAÚJO A.S, ABATHA F.G.C. **Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S,** 2007, p.179-184.
17. LOBO C, MARRA V.N, Silva R.M.G. **Crises dolorosas na doença falciforme,** 2007 p.247-258.
18. MACHADO R.F.P. **Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme,** 2007 p.583-591.
19. FIGUEREDO, A. C. B; SANTOS, F. A. V.; et al; **Anemia Falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial;** *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança;* Vol. 12 (1); pp. 96-103; 2014.
20. MENDONÇA, A. C.; et al; **Far beyond “neonatal screening”;** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.;* Vol.

31 (2); pp. 88-93; 2009.

21. ALMEIDA, R. A.; et al; **Sickle Cell Disease and laboratory approach: a brief literature review**; Revista Brasileira de Análises Clínicas; Vol. 49 (2); pp. 131-134; 2017.

22. PRUDENCIO, B. C. A. B.; et al; **Comparação de metodologia utilizada para a detecção de hemoglobina S (HbS) em doadores de sangue**; Rev. Bras. Hematol. Hemoter.; Vol. 22 (2); pp. 99-109; 2000.

23. SANTOS, J. L.; et al; **Sickle cell disease: challenges and advances in drug discovery**; Química Nova; Vol. 35 (4); pp. 783-790; 2012.

24. SILVA, M. C.; SHIMAUTI, E. L. T.; **Eficácia e toxicidade da Hidroxiureia em crianças com anemia falciforme**; Rev. Bras. Hematol. Hemoter.; Vol. 28 (2); pp. 144-148; 2006.

25. Ministério da Saúde; **Doença Falciforme – Hidroxiureia: uso e acesso**; Brasília, DF; 2014.

26. CAJADO, C. S.; et al; **IL-8 and TNF-alpha: immunological markers in sickle cell anemia prognostic**; Gaz. Méd. Bahia; Vol. 80 (3); pp. 56-61; 2010.

27. OLIVEIRA, M. V. G.; et al; **Anemia Falciforme com crises algicas persistentes – um relato de caso**; III Jornada de Iniciação Científica – IV Seminário Científico da FACIG; nº 4; 2018. Site: <http://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/semiarociencia/articulo/view/835/735>.

CAPÍTULO 3

CÂNCER DE MAMA

Data de aceite: 19/05/2021

Iago Ribeiro Lemes

Mayra Lima de Carvalho

Reigson Alves Dias

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Luísa Lima Pereira Dos Santos

Amanda Mendes Rocha

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública de grande prevalência em nosso país. Estima-se que ocorrerão 625 mil novos casos de câncer no Brasil, no triênio 2020-2022, destes, cerca 66 mil novos casos de câncer de mama serão diagnosticados em cada ano do triênio. ¹¹

O câncer de mama é o tipo mais incidente de câncer no sexo feminino no mundo. Compreende cerca de 24,2 % dos tipos de câncer na mulher. É considerado uma das quatro causas de morte mais prevalentes antes dos 70 anos de idade. ^{4,11}

Além disso, é um dos tipos mais antigos de câncer descrito, sendo retratado pela primeira vez no Egito, aproximadamente em 1600 a.C. no Papiro cirúrgico de Edwin Smith que detalhou oito pacientes com tumores de mama. ⁶

A formação do tumor de mama é um processo complexo, sendo caracterizado por células de mama anormais, em que os

mecanismos de controle não conseguem administrar a proliferação celular. A carcinogênese é composta por 5 por fases, sendo elas:

1. Células normais
2. Indução: Mutações de genes espontânea ou induzida por exposição a um agente cancerígeno.
3. Promoção: Acúmulo de células pré-neoplásicas. Ocorre entre a lesão pré-maligna e o câncer invasivo.
4. Progressão: Ocorre aumento no tamanho do tumor sendo possível ocorrer invasões de tecidos e metástases devido às alterações genéticas e fenotípicas e proliferação celular.
5. Metastização: invasão feita por células cancerígenas a outros órgãos do corpo através da corrente sanguínea ou do sistema linfático.

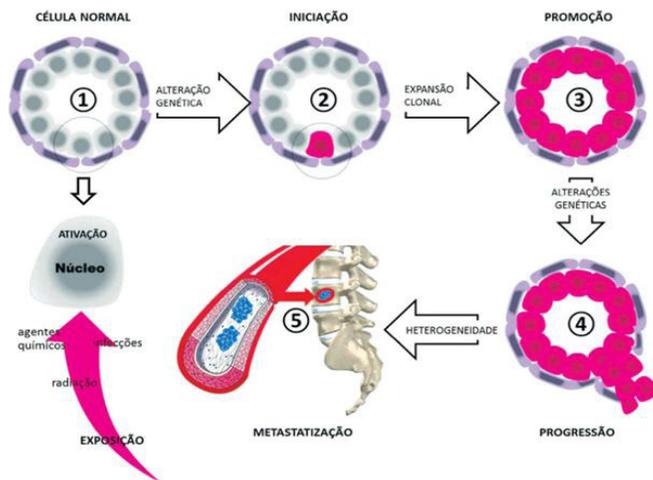


Fig. 3.1: fases da carcinogênese. ¹⁹

Os principais tipos de cânceres de mama iniciam nos lóbulos ou nos ductos que conectam os lóbulos aos mamilos. Sendo assim, o mais comum é o carcinoma ductal invasivo que ocorre em 50% a 75% dos pacientes e 5% a 15% dos pacientes apresentam carcinoma lobular invasivo. ^{1, 20}

Apesar de ser raro, o câncer de mama também pode atingir homens. Esses casos representam cerca de 1% dos casos de câncer de mama. Normalmente, o homem apresenta um nódulo subareolar com retração da pele e secreção papilar sanguinolenta. Os fatores de risco envolvem alterações hormonais como excesso de estrogênio, consumo de bebidas alcoólicas, radiação ionizante, exposição a altas temperaturas e, assim como no câncer de mama feminino, o homem também apresenta mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Além disso, 20% dos homens com neoplasia de mama apresentam história familiar em parentes de 1º grau. ¹⁶

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

As células cancerosas necessitam que seu DNA seja alterado por algum tipo de carcinógeno, que causam mutações genéticas. Na maioria das vezes são necessárias várias exposições aos carcinógenos para que ocorra as mutações. O corpo humano possui mecanismos para corrigir o DNA. Contudo, esses mecanismos podem ser defeituosos. As células anormais podem permanecer por muito tempo inativas e estas também sofrem influência de substâncias que estimulam as células a se multiplicar, os mitógenos. ¹⁹

Alguns genes estão relacionados com o câncer de mama. Sendo os mais evidentes:

- BRCA1 e BRCA2: Essas mutações são autossômicas dominantes e ocorrem nos cromossomos 17 e 13, respectivamente. Esses genes são supressores de tumor e quando sofrem mutações, a proteína sintetizada não consegue realizar

o reparo em outros genes, gerando um acúmulo de defeitos genéticos;¹⁹

- HER2: é o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano. É um oncogene localizado no braço longo do cromossomo 17. A superexpressão é detectada em cerca de 20% dos cânceres de mama primário;²⁰
- EGFR: Conhecido como receptor de fator de crescimento epidérmico ou Her1, localizado no braço curto do cromossomo 7. Pacientes com EGFR positivo possuem um pior prognóstico. Sua superexpressão é encontrada em mais de 30% dos casos de câncer de mama inflamatório (subtipo muito agressivo).¹⁷

Dentre os principais fatores de risco, pode-se destacar:

- Idade: é o principal fator para o desenvolvimento de câncer de mama, 77% dos casos ocorre acima dos 50 anos, sendo raro em menores de 25 anos;¹⁹
- Hormonal: os estrógenos exógenos e endógenos são associados ao maior risco de câncer de mama. As mulheres na fase pós-menopausa possuem maior risco de câncer de mama devido ao maior nível de estrógeno endógeno no pós-menopausa. Nessa fase, a maior parte do estrógeno endógeno é produzida pelo tecido adiposo. Dessa forma, mulheres que estão na pós menopausa e são obesas possuem mais chances de desenvolver câncer de mama. Os principais tipos de estrógenos exógenos são terapia de reposição hormonal e anticoncepcionais orais;^{19, 20}
- Histórico familiar: mulheres que possuem parentes de 1º grau com diagnóstico de câncer de mama tem risco 2 vezes maior de apresentarem a doença do que aquelas que não possuem histórico familiar. Contudo, esse fator de risco envolve algumas variações, como idade do diagnóstico e números de parentes de primeiro grau diagnosticados com a doença. De 15% a 20% dos casos familiares apresentam as mutações BRCA1 e BRCA2 ;^{14, 19}
- Fatores reprodutivos: a menarca precoce (<12 anos), nuliparidade, menopausa tardia (>50 anos) e idade avançada na primeira gravidez (>30 anos) também são considerados fatores de risco;^{17, 19}
- Estilo de vida: o abuso de álcool diário eleva os níveis de estrogênio plasmáticos, aumentando o risco para o desenvolvimento do CA de mama. Sobre o cigarro, o risco de câncer de mama é controverso, a relação entre o fumo e o câncer de mama ainda não é bem estabelecida. A ingestão de gordura saturada em demasia está relacionada à mortalidade e um pior prognóstico.¹⁷

Os tipos de câncer de mama são: carcinoma ductal in situ e carcinoma invasivo. O carcinoma ductal in situ é localizado (CDIS), ou seja, ocorre apenas nos ductos das mamas, apresenta crescimento lento e pode progredir para carcinoma invasivo, tem excelente prognóstico e taxa de cura de 98%, a maioria não apresenta sinais e sintomas,

sendo apenas detectado em mamografia. ^{1, 19}

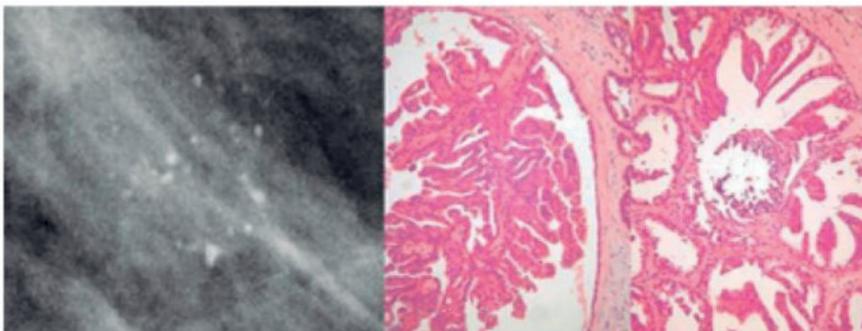


Fig. 3.2: Carcinoma ductal in situ. Padrões micropapilar e papilífero. ¹⁹

O carcinoma invasivo é o mais comum, representando 81% e é chamado invasivo pois infiltra no tecido mamário circundante de onde se iniciou, como gordura e tecido conjuntivo. É importante ressaltar que pode ser invasivo sem ser metastático. É formado por 4 subtipos moleculares principais e 21 subtipos histológicos. Em relação aos subtipos histológicos, a maioria são carcinoma ductal invasivo, atualmente chamado de carcinoma sem outras especificações (SOE), é assim chamado devido ao fato de compreender um grupo heterogêneo de tumores que não apresentam critérios diagnósticos suficientes para se enquadrar em outros tipos de carcinoma mamário. É raro acometer uma faixa etária abaixo dos 40 anos e as pacientes podem tanto apresentar um nódulo sólido quanto serem assintomáticas. O carcinoma lobular invasivo representa 15% dos cânceres de mama invasivos. Esse tipo de tumor tem maior tendência à bilateralidade e ocorre com maior frequência em mulheres na pré-menopausa ou naquelas que já passaram pela menopausa e fazem uso de terapia de reposição hormonal. As lesões podem ser mal delimitadas, com consistência elástica e que demoram para formar massas palpáveis. ^{1, 19}

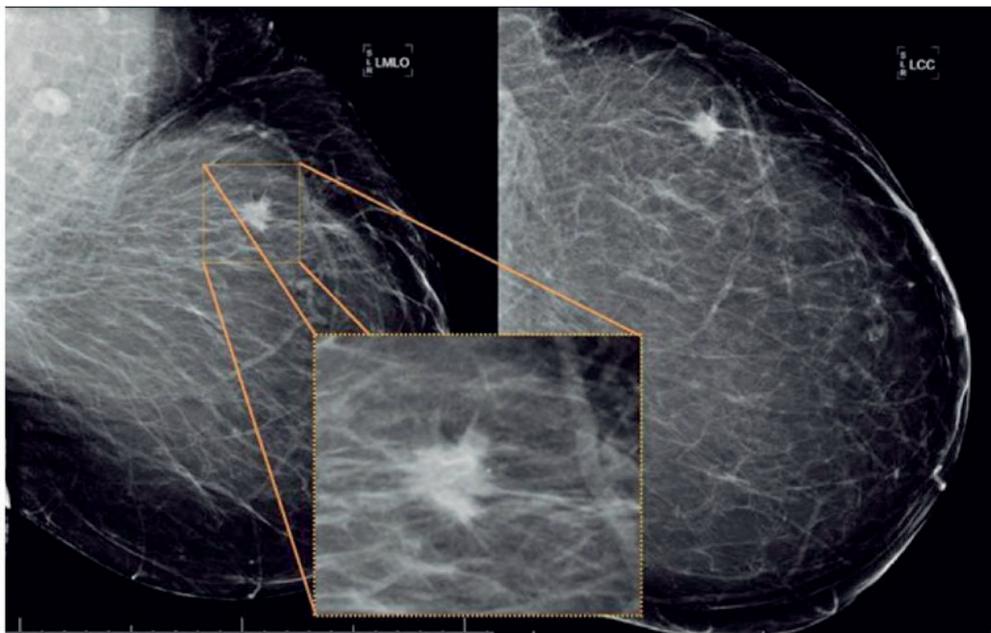


Fig. 3.3: Carcinoma invasivo não palpável detectado no rastreamento. ¹⁹

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com as estatísticas do GLOBOCAN 2018 o câncer de mama é o segundo mais comum no mundo, atrás apenas do câncer de pulmão, é o mais diagnosticado entre as mulheres e a principal causa de morte por câncer em mais de 100 países. Nos EUA, somente em 2020 estima-se que serão diagnosticados 276.480 novos casos de câncer de mama invasivo. É válido ressaltar que o câncer de mama é o mais frequente em todas as regiões do Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma. ^{2,4,11}

Os dados epidemiológicos sofrem grande variações ao redor do mundo, isso ocorre devido à inúmeros fatores, como, etnia, dieta e idade. É importante salientar que as taxas de incidência de câncer de mama estão aumentando nos países menos desenvolvidos e esse fato está relacionado às alterações no estilo de vida da população. ¹⁴

A taxa de mortalidade bruta no Brasil em 2016 foi calculada em 15,4 óbitos por 100 mil mulheres, contudo, essa taxa varia de acordo com as regiões, sendo maiores nas regiões Sul e Sudeste, as quais atingem mais de 20 mortes a cada 100 mil mulheres. A alta mortalidade no Brasil está relacionada ao fato de que 50% dos casos são diagnosticados em estágios avançados da doença. ¹⁹

Nos EUA, no momento do diagnóstico de câncer de mama, 62% dos casos estão localizados apenas na mama, 31% já espalharam para nódulos linfáticos regionais e somente 6% são metastáticos. ²⁰

Em relação às alterações genéticas (mutação nos genes BRCA1/2.), o risco de desenvolver câncer de mama chega até 87% enquanto para o câncer de ovário esse risco é de 50%. ¹⁵

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Quase a totalidade das mulheres com câncer de mama (70% a 75%) não tem fatores de risco identificáveis além do fato de serem mulheres. A maioria dos cânceres de mama não apresentam sintomas quando o tumor é pequeno, assim, o rastreamento é de extrema importância. Nos Estados Unidos, metade dos casos de câncer de mama são diagnosticados pela mamografia de rastreio.

Apesar da maioria dos casos não apresentarem sinais e sintomas ao serem detectados pela mamografia, o sinal mais comum é o caroço/nódulo indolor. Entretanto, as mulheres também podem apresentar vermelhidão e espessamento da pele, dor e peso nas mamas, inchaço ou caroço nas axilas, descarga mamilar espontânea, geralmente sanguinolenta, além de retrações descamações.

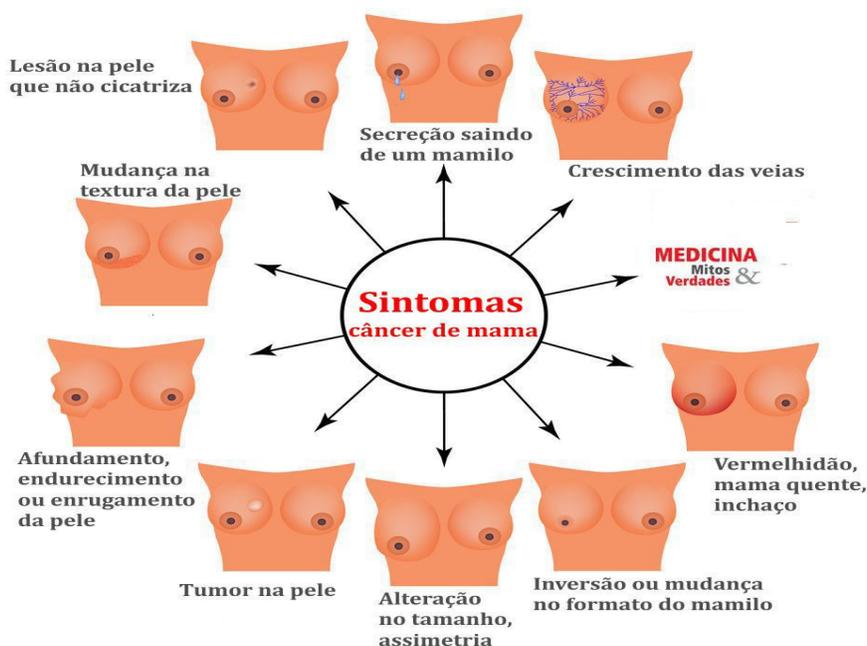


Fig. 3.4: clínica quando se tem suspeita de câncer de mama. ¹⁰

O Ministério da Saúde considera alguns sinais e sintomas como urgente, são eles:

- Nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos;
- Nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos e que persiste por mais de um ciclo menstrual;
- Nódulo mamário de consistência endurecida e fixo, que vem aumentando de tamanho, em mulheres de qualquer idade;

- Descarga papilar sanguinolenta unilateral;
- Lesão eczematosa de pele que não responde aos tratamentos tópicos;
- Homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral;
- Linfadenopatia axilar;
- Aumento progressivo do tamanho da mama com sinais de edema e pele com aspecto de casca de laranja;
- Retração na pele da mama e mudança no formato do mamilo.

DIAGNÓSTICO

O câncer de mama pode ser percebido em fases iniciais, na maioria dos casos, por meio dos seguintes sinais e sintomas:

- Nódulo (caroço), fixo e geralmente indolor: é a principal manifestação da doença, estando presente em cerca de 90% dos casos quando o câncer é percebido pela própria mulher;
- Pele da mama avermelhada, retraída ou parecida com casca de laranja;
- Alterações no bico do peito (mamilo);
- Pequenos nódulos nas axilas ou no pescoço;
- Saída espontânea de líquido anormal pelos mamilos.

Esses sinais e sintomas devem sempre ser investigados para que seja avaliado o risco de se tratar de câncer. É importante que as mulheres observem suas mamas sempre que se sentirem confortáveis para tal (seja no banho, no momento da troca de roupa ou em outra situação do cotidiano), sem técnica específica, valorizando a descoberta casual de pequenas alterações mamárias. Em caso de permanência de uma ou mais alterações citadas, um serviço de saúde deve ser procurado para avaliação diagnóstica. A postura atenta das mulheres em relação à saúde das mamas é fundamental para a detecção precoce do câncer de mama. Todas as mulheres, independentemente da idade, devem ser estimuladas a conhecer seu corpo para saber o que é e o que não é habitual em suas mamas. A maior parte dos cânceres de mama é descoberto pelas próprias mulheres.

Além disso, o Ministério da Saúde recomenda que a mamografia de rastreamento (exame realizado quando não há sinais nem sintomas suspeitos) seja ofertada para mulheres entre 50 e 69 anos, a cada dois anos.

A recomendação brasileira segue a orientação da Organização Mundial da Saúde e de países que adotam o rastreamento mamográfico. Mamografia é uma radiografia das mamas feita por um equipamento de raios X chamado mamógrafo, capaz de identificar alterações suspeitas de câncer antes do surgimento dos sintomas, ou seja, antes que seja

palpada qualquer alteração.

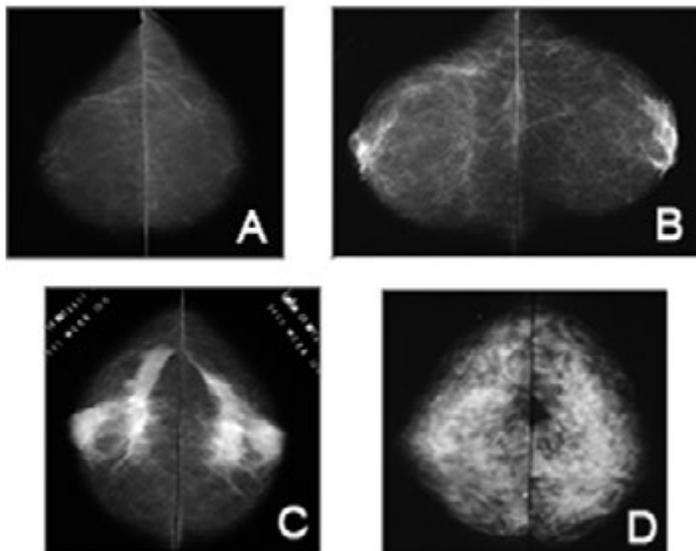


Fig.3.5: padrões mamários. Em A, mama adiposa; em B, mama predominantemente adiposa; em C, mama predominantemente densa; em D, mama densa Fonte: Acervo Mama Imagem.

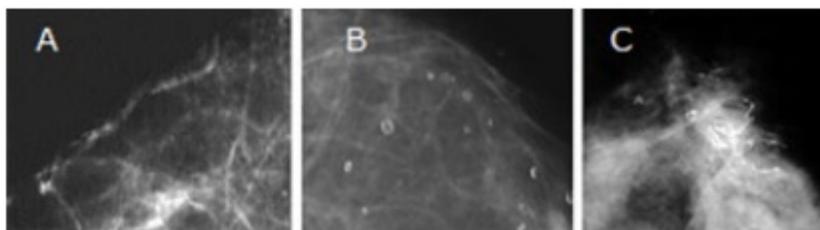


Fig. 3.6: calcificações tipicamente benignas. Em A, calcificações vasculares; em B, calcificações com centro claro; em C, calcificações de fios de sutura Fonte: Hospital do Câncer III, INCA

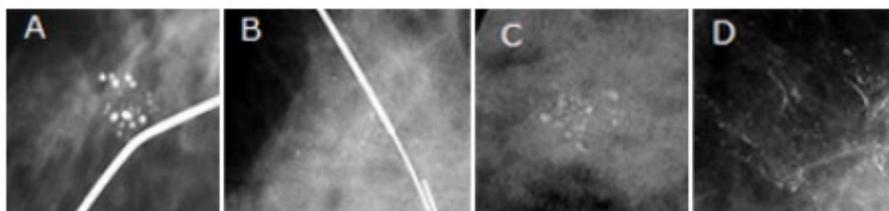


Fig. 3.7: exemplos de calcificações suspeitas, que necessitam de biópsia para esclarecimento diagnóstico. Em A, calcificações arredondadas agrupadas; em B, calcificações puntiformes agrupadas; em C, calcificações irregulares agrupadas; em D, calcificações ramificadas regionais e em trajeto ductal Fonte: Hospital do Câncer III, INCA.

Mulheres com predisposição elevado de câncer de mama devem conversar com seu médico para avaliação médica e para definição da conduta a ser adotada. A mamografia de rastreamento pode ajudar a reduzir a mortalidade por câncer de mama, mas em contrapartida também expõe a mulher a alguns riscos, a exemplo da exposição à radiação que pode ocasionar o aumento do tumor em mulheres de até 30 anos que são portadoras de uma mutação nos genes BRCA1 e BRCA2.

A mamografia é um exame realizado com a finalidade de investigação de lesões suspeitas da mama, pode ser solicitada em qualquer idade, a critério médico. Ainda assim, o exame não apresenta uma boa sensibilidade em mulheres jovens, pois nessa idade as mamas são mais densas, e o exame apresenta muitos resultados incorretos. Um nódulo ou outro sintoma suspeito nas mamas deve ser investigado para confirmar se há ou não presença de câncer de mama. Para a investigação, além do exame clínico das mamas, exames de imagem podem ser recomendados, como mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética. A confirmação diagnóstica só é feita, porém, por meio da biópsia, técnica que consiste na retirada de um fragmento do nódulo ou da lesão suspeita por meio de punções ou de uma pequena cirurgia. O material retirado é analisado pelo patologista para a definição do diagnóstico.

Recomendações do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer de mama		
Mamografia	< 50 anos	Contra o rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 anos.(Recomendação forte: os possíveis danos claramente superam os possíveis benefícios).
	50 a 59 anos	Recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 50 e 59 anos. (Recomendação fraca: os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes).
	60 a 69 anos	Recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 60 e 69 anos. (Recomendação fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos).
	70 a 74 anos	Contra o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 70 e 74 anos.(Recomendação fraca: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto).
	75 anos ou mais	Contra o rastreamento com mamografia em mulheres com 75 anos ou mais.(Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
	Periodicidade	Recomenda que o rastreamento nas faixas etárias recomendadas seja bianal. (Recomendação forte: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos quando comparada às periodicidades menores do que a bianal).
Autoexame das mamas		Contra o ensino do autoexame como método de rastreamento do câncer de mama.(Recomendação fraca: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
Exame clínico das mamas		Ausência de recomendação: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto.
Ressonância nuclear magnética		Contra o rastreamento do câncer de mama com ressonância nuclear magnética em mulheres, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia.(Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
Ultrassonografia		Contra o rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia. (Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
Termografia		Contra o rastreamento do câncer de mama com a termografia, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia. (Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).
Tomossíntese		Contra o rastreamento do câncer de mama com tomossíntese, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia convencional. (Recomendação forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).

Quadro 3.1: diretrizes para detecção precoce do câncer de mama

Recomendações do Ministério da Saúde para o diagnóstico precoce do câncer de mama	
Estratégia de conscientização	Implementação de estratégias de conscientização para o diagnóstico precoce do câncer de mama. (Recomendação fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos).
Identificação de sinais e sintomas suspeitos	Recomenda que os seguintes sinais e sintomas sejam considerados como de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário (Recomendação fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos): <ul style="list-style-type: none"> • Qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos; • Nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual; • Nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade; • Descarga papilar sanguinolenta unilateral; • Lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos; • Homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral; • Presença de linfadenopatia axilar; • Aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja; • Retração na pele da mama; • Mudança no formato do mamilo.
Confirmação diagnóstica em um único serviço	Recomenda que toda a avaliação diagnóstica do câncer de mama, após a identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária, seja feita em um mesmo centro de referência. (Recomendação fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos, quando comparados à organização tradicional dos serviços de investigação diagnóstica).

Quadro 3.2: recomendações do Ministério da Saúde para diagnóstico do câncer de mama

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento para o câncer de mama deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar visando ao acompanhamento integral do paciente. As modalidades terapêuticas são a cirurgia e a radioterapia para tratamento loco-regional e a quimioterapia e a hormonioterapia para tratamento sistêmico. ³

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Tipos de cirurgia conservadoras: Tumorectomia (exérese do tumor sem margens); Ressecção segmentar ou setorectomia (exérese do tumor com margens). ³

Não conservadoras: Adenomastectomia subcutânea ou mastectomia subcutânea (retirada da glândula mamária, preservando-se pele e complexo aréolo-papilar) ; Mastectomia simples ou total (retirada da mama com pele e complexo aréolo-papilar) ; Mastectomia com preservação de um ou dois músculos peitorais com linfadenectomia axilar (radical modificada); Mastectomia com retirada do(s) músculo(s) peitoral(is) com linfadenectomia axilar (radical). ^{3,5}

Indicações Cirúrgicas:

- Carcinoma in situ Lobular: Indica-se apenas biópsia excisional, que é suficiente para diagnóstico e tratamento desta condição que é somente um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma, e exige vigilância clínica e mamográfica rigorosa, podendo ser considerado o uso de tamoxifeno com finalidade profilá-

tica.^{3,5}

- Ductal: a mastectomia simples é um tratamento curativo para 98% dos casos, mas certamente representa procedimento excessivamente mutilante para considerável parcela de casos. Os tumores com diâmetro inferior a 2 cm e margens cirúrgicas livres de comprometimento podem ser tratados pela ressecção segmentar seguida da radioterapia complementar. A taxa de sobrevivência em 15 anos é de 96% com a rotina de ressecção segmentar e radioterapia. No entanto, para casos menores do que 4 cm e margens de ressecção livres, a conduta conservadora com radioterapia leva em torno de 10% de recidiva local. Em casos selecionados de bom prognóstico, e margens superiores à 1 cm, pode-se omitir a radioterapia.³

Indicam-se cirurgias não conservadoras da mama, seguida ou não de reconstrução mamária, para tumores maiores do que 2 cm, ou com impossibilidade de se assegurar a obtenção de margens livres em função da extensão ou multicentricidade tumoral.³

A linfadenectomia de nível I (base da axila) ou a dissecação do linfonodo sentinela deve ser realizada em casos de comedonecrose ou alto grau nuclear (GIII), devido a possibilidades de microinvasão e envolvimento axilar. Recomenda-se a seguir hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno 20 mg/dia durante 5 anos.³

Um estudo clínico randomizado, realizado em 2001, com 5 anos de seguimento, mostrou redução da média anual de recorrências invasoras pós-cirurgia conservadora e radioterapia de 1,6% para 0,9% (risco relativo: 0,56 e redução de risco absoluto: 0,7%).³

Carcinomas invasores com diâmetro tumoral inferior a 3 cm: pesquisas do Instituto de Tumores de Milão demonstraram que os tumores menores que 3 cm tratados pela ressecção segmentar, seguida de linfadenectomia axilar e radioterapia, têm os mesmos resultados oncológicos do que aqueles tratados por mastectomia radical. Assim, a cirurgia conservadora preenche os pré-requisitos que norteiam o tratamento cirúrgico do câncer de mama que são: máximo de controle loco-regional, estadiamento, prognóstico com menores morbidade e mutilação.⁵

São pré-requisitos para se indicar cirurgia conservadora: mamografia prévia, diâmetro inferior a 3 cm, ausência de comprometimento de pele, tumor único, avaliação das margens cirúrgicas. Ressalte-se que podem ocorrer recidivas locais após cirurgia conservadora em até 10% dos casos, com prejuízo emocional e repercussão negativa no prognóstico oncológico.⁸

A recidiva local depende do grau de agressividade do tumor, do diâmetro tumoral e do comprometimento microscópico das margens cirúrgicas. A avaliação das margens pode ser feita no intraoperatório, pois modifica a extensão da cirurgia e contribui para reduzir a incidência de recidiva local após as cirurgias conservadoras. Quando for feita posteriormente a cirurgia e for identificado comprometimento das mesmas, recomenda-se a reintervenção cirúrgica. Nas cirurgias conservadoras recomenda-se de rotina a radioterapia complementar na mama, sendo opcional o “boost” de reforço na área tumoral prévia.⁸

A linfadenectomia axilar seletiva é baseada na retirada do linfonodo sentinela (LS), que é o primeiro linfonodo a drenar as micrometástases do tumor primário. O LS pode ser

identificado pelo cirurgião pela injeção de corantes vitais ou radiofármacos, seguido de linfocintilografia e uso de detector portátil de radiação (probe). O exame citohistológico feito por patologista pode indicar ou não a presença de micrometástases. Trata-se de nova modalidade para selecionar as pacientes com tumores menores que 3 cm, sem adenomegalia axilar, para a linfadenectomia. Esse procedimento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar treinada (mastologista, patologista e médico nuclear). Não se deve indicar em pacientes submetidas previamente a biópsia com hematoma, cicatrizes extensas, plástica de mama ou quimioterapia neoadjuvante. Não havendo disponibilidade da técnica do linfonodo sentinela pelo cirurgião ou em caso de positividade histopatológica do mesmo, deve-se fazer a linfadenectomia axilar.^{5,8}

Carcinomas invasores com diâmetro tumoral superior ou igual a 3 cm (com ou sem quimioterapia neoadjuvante): a mastectomia com linfadenectomia deve ser indicada para tumores maiores que 3 cm. As técnicas modificadas, com preservação de um ou ambos músculos peitorais, são mais empregadas, pois asseguram resultados semelhantes à radical, facilitam a reconstrução plástica e reduzem a morbidade.³

A opção pela técnica depende das condições locais intra-operatórias, clínicas e idade da paciente. Sempre que se indica uma mastectomia em pacientes com bom prognóstico e boas condições clínicas, pode-se indicar a reconstrução mamária.³

A reconstrução plástica não interfere no prognóstico oncológico das pacientes e condiciona melhor equilíbrio emocional e qualidade de vida.

RADIOTERAPIA

Após a cirurgia conservadora, deve-se irradiar toda a mama das pacientes submetidas a esse tipo de procedimento, independentemente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia e/ou hormonioterapia e mesmo com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico.⁷

O reforço da dose na área tumoral (“boost”) está indicado nas pacientes com menos de 50 anos, com mais de 25% de carcinoma ductal in situ na peça cirúrgica, na presença de margens exíguas (menor que 1 cm), comprometidas ou desconhecidas e em tumores com alta agressividade local. Com relação aos carcinomas ductais in situ, se a opção for cirurgia conservadora, as pacientes devem ser submetidas à radioterapia pós-operatória em toda a mama.⁷

Na indicação do “boost”, deve-se levar em conta o tamanho do tumor, e grau nuclear, a presença de comedonecrose e margens (menores do que 1 cm). O papel da radioterapia pós-mastectomias tem sido controverso, mas algumas publicações randomizadas recomendam esta indicação. No encontro de St. Gallen, (Suíça), foram definidos fatores considerados consensuais, bastando somente a presença de um deles para a indicação de radioterapia pós-mastectomia. Foram eles:

- Tumores maiores ou iguais a 5 cm (somar com biópsia prévia);
- Pele comprometida;

- Estágio grau III;
- Dissecção axilar inadequada (menos do que 10 linfonodos);
- Invasão extra-capsular linfonodal (mesmo em um único linfonodo);
- Margem comprometida (menor que 1 cm);
- Quatro ou mais linfonodos comprometidos.⁷

QUIMIOTERAPIA

A utilização de quimioterapia com antracíclicos no período pós-operatório, tanto das cirurgias conservadoras quanto das mastectomias, protela o início da radioterapia para o término da terapêutica sistêmica, não devendo ultrapassar o período de 6 meses da cirurgia.^{5,7}

A indicação de se irradiar as drenagens linfáticas é a mesma tanto para as cirurgias conservadoras quanto para as mastectomias. A presença de um único linfonodo comprometido é suficiente para irradiar-se a fossa supra clavicular homolateral. Existindo acima de 4 linfonodos axilares comprometidos e em tumores centrais ou mediais, pode-se incluir os linfonodos da cadeia da mama interna, principalmente nos 3 primeiros espaços intercostais, uma vez que a probabilidade de comprometimento é de 30%.^{5,7}

O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é reduzir o volume tumoral tornando tumores irressecáveis em ressecáveis, e/ou possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical.^{5,7}

O esquema quimioterápico utilizado deve ser baseado em regimes contendo antraciclina (Doxorrubicina ou Epirubicina) associadas a Taxanes (AT) ou ciclofosfamida e Fluorouracil (FAC, FEC, AC) administrando-se de 3 a 4 ciclos de acordo com a resposta.^{5,7}

A resposta à quimioterapia neoadjuvante é um fator preditivo de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Existindo dois tipos principais desse tratamento. Tratamento adjuvante sistêmico Hormonioterapia Adjuvante: hormonioterapia adjuvante com Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos deve ser empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado nas pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia. E quimioterapia adjuvante: Poli-quimioterapia adjuvante deve ser recomendada nas pacientes com tumores maiores que 1 cm, independente do status linfonodal, receptores hormonais, idade ou menopausa. Para pacientes com tumores menores que 1 cm a decisão deve ser individualizada.^{7,8}

Linfonodos Axilares Negativos: recomenda-se como esquemas de quimioterapia apropriados CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil) por 6 meses ou AC (adriplastina, ciclofosfamida) por 4 ciclos.^{7,8}

Linfonodos Axilares Positivos: regimes baseados em antraciclina apresentam resultados superiores ao esquema CMF, devendo ser preferencialmente empregados. Recomenda-se como regimes apropriados FAC (fluorouracil, adriplastina, ciclofosfamida), FEC (fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida), AC, CMF, A-CMF.⁸

A utilização de paclitaxel na adjuvância é ainda objetivo de estudo. Algumas observações importantes: a dose das medicações empregadas nos regimes quimioterápicos administrados para a adjuvância não devem ser diminuídas arbitrariamente, devendo ser reajustadas somente em caso de toxicidade de acordo com os critérios estabelecidos sob pena de prejudicar o resultado terapêutico.⁹

Outro fator a se destacar é que a ablação ovariana (cirúrgica, radioterápica ou análogos de LHRH ou GnRH) nas pacientes pré-menopausadas está associada à redução do risco de recidiva e morte na ausência de utilização da quimioterapia.⁹

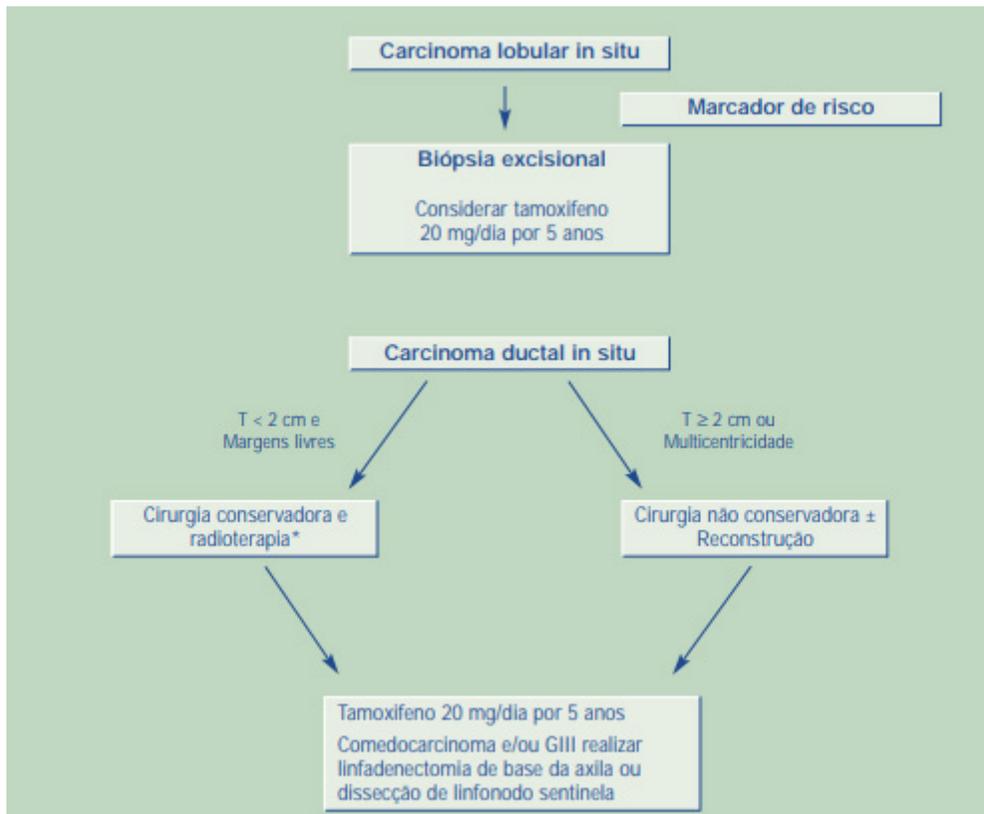


Fig. 3.8: algoritmos de conduta para o carcinoma lobular in situ.

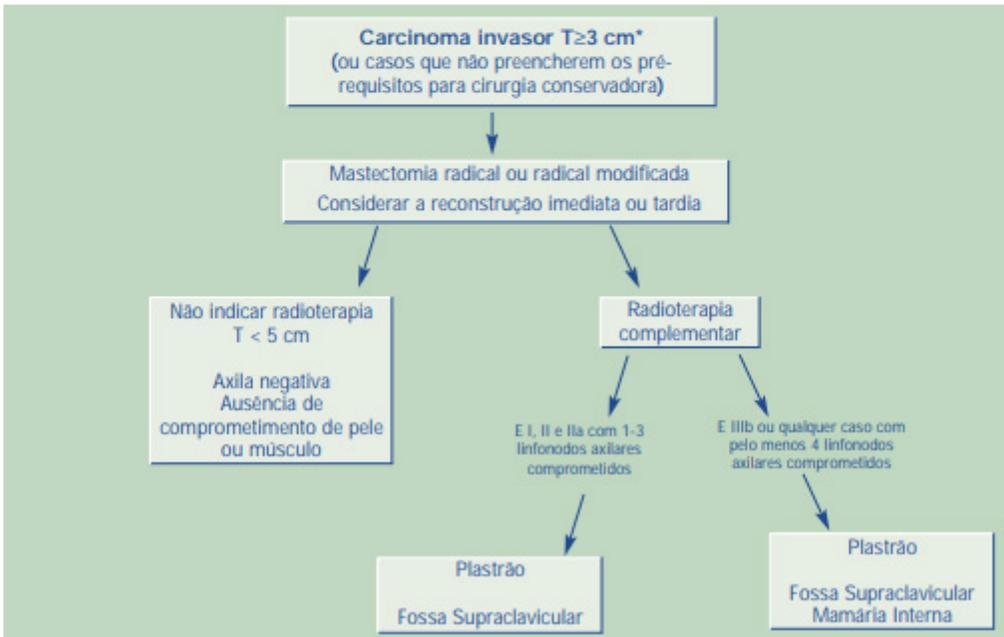
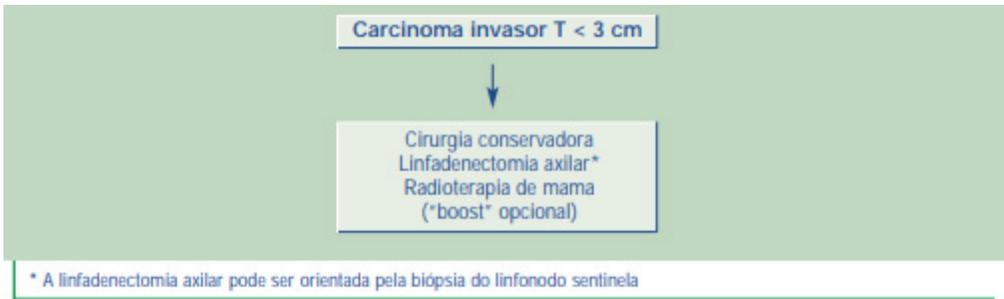


Fig. 3.9: algoritmos de conduta para o carcinoma invasor.

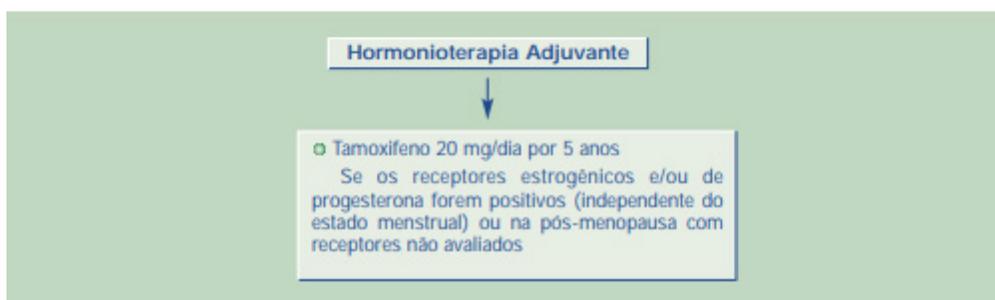
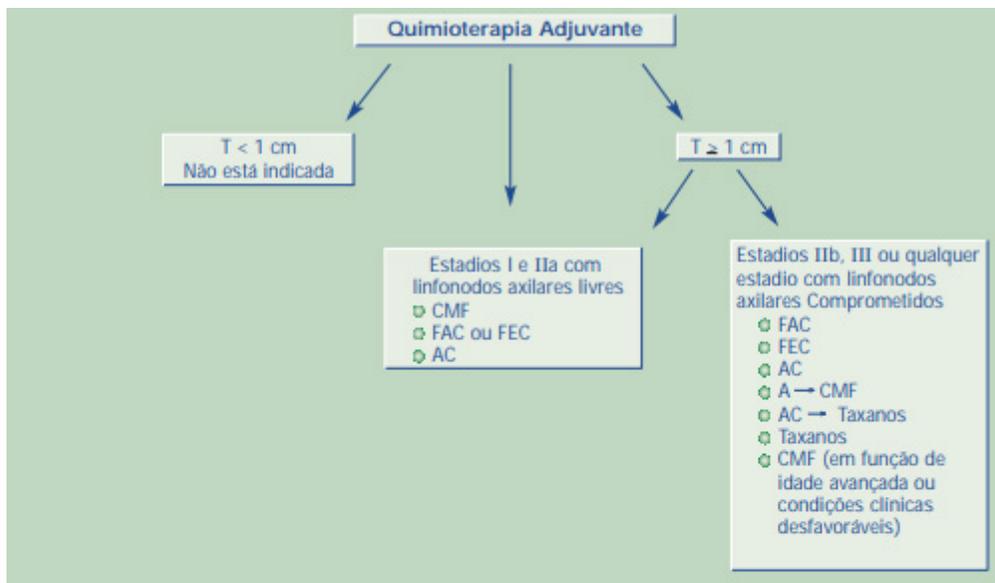


Fig. 3.10: algoritmos de conduta para a quimioterapia e hormonioterapia

COMPLICAÇÕES

O câncer de mama é a doença crônica mais temida pela população feminina por afetar negativamente as mulheres em seus anos reprodutivos de vida e por proporcionar traumas psicológicos, decorrentes do receio de mutilação e perda da feminilidade. Atualmente existem duas técnicas de tratamento cirúrgico, dentre elas a cirurgia conservadora de mama, ou seja, a quadrantectomia que consiste na retirada parcial da mama e a ressecção do tumor, seguida da dissecação dos nódulos linfáticos com ou sem a realização da radioterapia, no qual causa menos impactos na qualidade de vida das mulheres submetidas a essa cirurgia.¹³

A mastectomia é a outra técnica, que inclui excisão do tecido mamário e divide-se em subtipos de acordo com a ressecção de nódulos linfáticos e músculos, normalmente, é realizada quando o risco de recorrência local é aumentado pelo tamanho do tumor.¹³

Apesar dos progressos nos métodos cirúrgicos utilizados para o tratamento do câncer de mama, o período pós-cirúrgico é primordial, devido à possibilidade de desenvolver complicações como linfedema, dor, diminuição da amplitude de movimento e redução da força muscular.¹⁸

Um dos fatores contribuintes para o linfedema é a linfadenectomia axilar, uma técnica invasiva que remove estruturas da cavidade axilar com o intuito de promover o estadiamento clínico da doença e obter o controle local, reduzindo o risco de metástase linfática. Deste modo, em um primeiro momento, a retirada desses gânglios axilares aumenta o risco de linfedema e posteriormente podem modificar a biomecânica da articulação do ombro, o que gera dificuldades de movimentação e que interfere nas atividades diárias dessas mulheres.¹⁸

O linfedema está relacionado à diferentes causas como, o grau de envolvimento de gânglios axilares, tipo de cirurgia, radioterapia e a extensão do esvaziamento axilar, no qual é uma das principais complicações do tratamento para o câncer de mama, o qual é definido por inchaço crônico e insolúvel dos tecidos moles devido ao acúmulo de líquido rico em proteína nos espaços extracelulares, que envolvem os membros superiores, e prejudica a drenagem linfática do membro superior afetado.¹⁵

O linfedema pode influenciar no desenvolvimento de outras disfunções e afetar a qualidade de vida geral por meio de uma série de fatores como, inchaços no membro afetado, parestesia da mão, rigidez dos dedos, dor, reduzida amplitude de movimento do ombro, cotovelo e punho, aumento da incidência de infecções, deformidades posturais, função limitada, problemas psicológicos e emocionais além da incapacidade de usar determinada roupa e reduções de independência.¹⁸

As alterações de sensibilidade ocorridas após o tratamento cirúrgico para câncer de mama estão associadas à lesão do nervo intercostobraquial (NICB), no qual o caminho do nervo tornar-se vulnerável a danos durante o procedimento de dissecação de linfonodos axilares, causando parestesia, hipostesia e em menor grau hiperestesia no membro afetado.¹³

Outra complicação gerada pelo procedimento cirúrgico é a perda significativa da amplitude de movimento do complexo articular do ombro. Na mastectomia, um fragmento de tecido muscular é removido para obter margens cirúrgicas seguras e livres da doença, o que ocasiona limitação de movimento da articulação de ombro, afetando principalmente os movimentos de flexão e abdução. O receio de deiscência e dor por parte dessas mulheres, contribui para o desuso da articulação, que agravados pela má postura e pela fraqueza de toda a musculatura gera um ciclo vicioso de movimento limitado.¹³

Complicações físico-funcionais adquiridas após o câncer de mama conduzem a uma deterioração significativa na qualidade de vida, no qual é necessária uma intervenção fisioterapêutica a longo prazo. Os problemas psicológicos causados pela retirada da mama, são significativos tanto para a mulher, quanto para família e particularmente para seu parceiro, por ser a mama um dos atributos da feminilidade, no qual sua perda por conta de uma doença é uma vivência psicológica traumática, que influencia tanto na relação familiar como social e profissional.^{13,18}

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & figures 2020**. Atlanta: American Cancer Society; 2020.
3. Barros, A. C. S. D., Barbosa, E. M., Gebrim, L. H., Pelizon, C., Martella, E., Motta, E., ... & Araújo, M. B. (2001). **Diagnóstico e tratamento do câncer de mama**. AMB/CFM-Projeto Diretrizes, 1-15.
4. BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: **GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.
5. CASSI, L.C., *et al.* **Comparative study of oncoplastic versus non-oncoplastic breast conserving surgery in a group of 211 breast cancer patients**. Eur. Ver. Med. Pharmacol. Sci., v.20, n.14, p.2950-2954, 2016.
6. EKMEKTZOGLU, Konstantinos A. *et al.* **Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century**. European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology. mar. 2009.
7. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA/MS) PRÓ-ONCO. **Câncer da mama**
8. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2016. Incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2016.
9. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2019.
10. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
11. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2019.
12. Migowski, Arn *et al.* **Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias**. Cadernos de Saúde Pública [online]. 2018, v. 34, n. 6 [Acessado 17 Agosto 2020] , e00074817. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00074817>>. Epub 21 Jun 2018. ISSN 1678-4464.
13. MYERS, Evan R. *et al.* **Benefits and Harms of Breast Cancer Screening**. Jama, [S.L.], v. 314, n. 15, p. 1615-1634, out. 2015.
14. NIEDERHUBER, John E. *et al.* **ABELOFF'S CLINICAL ONCOLOGY**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
15. OSSA, Carlos A.; TORRES, Diana. **Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries**. The Oncologist. p. 1-8. jun. 2016.
16. SALOMON, Marcus Felipe Bopp *et al.* **Câncer de mama no homem**. Revista Brasileira de Mastologia, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 141-145, dez. 2015.

17. SUN, Yi-Sheng *et al.* **Risk Factors and Preventions of Breast Cancer**. International Journal Of Biological Sciences. [S. L.], p. 1387-1397. nov. 2017.

18. URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê *et al.* **Breast cancer screening: updated recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations**. Radiol Bras, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 244-249, Aug. 2017.

19. URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê *et al.* **CBR Mama**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

20. WAKS, Adrienne G.; WINER, Eric P.. **Breast Cancer Treatment: a review**. Jama. Boston, p. 288-300. jan. 2019.

CAPÍTULO 4

CRIPTORQUIDIA

Data de aceite: 19/05/2021

Isabella Miranda Esteves Orsi

Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca

Gabrielli Naiara Vieira Miranda

Reigson Alves Dias

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Beatriz Mendes Rocha

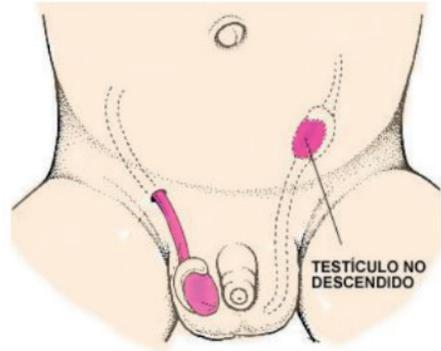


Fig. 4.1: representação do testículo não descendido (criptorquidia unilateral).

INTRODUÇÃO

Ainda hoje existem muitos questionamentos a respeito da fisiologia da descida testicular. Mesmo assim, pode-se associar este mecanismo a alguns fatores, como pressão intra-abdominal, andrógenos, gonadotrofinas, substância inibidora mulleriana e CGRP. Já a não descida testicular, está correlacionada à deficiência de gonadotrofinas na fase intrauterina, a níveis escassos de substância inibidora mulleriana e ao excesso de estradiol pela placenta. Este fenômeno é denominado criptorquidia, definida como ausência do testículo na bolsa testicular, podendo ser ocasionada pela sua não descida ou pela sua não permanência no interior da bolsa. Dentre as malformações geniturinárias existentes, o criptorquidismo é a anomalia mais comum entre recém-nascidos do sexo masculino.^{1,8}

A obra britânica de Martin Seymour-Smith, citada por José Marianno em seu estudo “Criptorquidia, História da Medicina”, relata que as crianças nascidas com anatomia anormal dos testículos eram isoladas. A partir de ensinamentos específicos, essas crianças eram preparadas para se tornarem os eunucos chefes na Pérsia antiga, os quais seriam providos de diversas regalias. Já na Renascença, os portadores dessa anomalia eram considerados estéreis e homossexuais. Por volta do século XVIII, com o aprimoramento dos estudos, os testículos retidos passam a ser reconhecidos cientificamente, e nesta época também ocorre a primeira tentativa de correção dessa malformação. Porém, apenas em 1877 foi realizada a primeira orquidopexia de sucesso, em uma criança de três anos que possuía o testículo palpável.^{13,14}

Sabe-se que a palavra criptorquidia é oriunda das palavras gregas: *Kryptos* e *Orquis*, que significam, respectivamente, oculto e

testículo. O TND, que pode ser diagnosticado aos 6 meses de vida, está retido em diferentes pontos anatômicos, originando as diversas classificações da criptorquidia. A distinção mais importante baseia-se na localização do testículo e na presença ou ausência de sua palpabilidade durante o exame clínico. Dentre os testículos não palpáveis e palpáveis, este último grupo compreende a aproximadamente 85% dos casos de criptorquidia, sendo o mais predominante.^{5,13}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Embriologicamente, a descida testicular ocorre em três etapas: diferenciação das gônadas, descida transabdominal e percurso inguino-escrotal.⁵

DIFERENCIAÇÃO DAS GÔNADAS

Um embrião normal do sexo masculino possui um complexo cromossômico composto pelos genes sexuais XY. O cromossomo Y possui o gene SRY, responsável por influenciar na formação dos testículos a partir da indução das células de Sertoli. Essas células, por sua vez, produzem a substância inibidora mulleriana, que bloqueia o desenvolvimento do útero, vagina e demais órgãos reprodutores femininos. Este processo de diferenciação inicia-se por volta da 7ª semana de gestação.^{5,8,10}

Aproximadamente na 8ª semana, as células intersticiais de Leydig tornam-se funcionantes, produzindo testosterona. A produção deste hormônio somado à substância inibidora mulleriana, induzirão a diferenciação sexual da genitália externa.^{5,8}

DESCIDA TRANSABDOMINAL

Os testículos são formados ao redor dos rins mesonéfricos durante a gestação e atingem o escroto entre a 35ª e 40ª semanas. Entretanto, em torno da 10ª e 23ª semanas de gestação, é esperado que os testículos já estejam no canal inguinal. Esta migração sofrerá influência tanto hormonal quanto mecânica.^{5,13}

As células de Leydig, que previamente produziram testosterona, iniciam a liberação de Fator semelhante à insulina do tipo 3, que será expresso no gubernáculo (cordão fibroso que liga os testículos fetais ao fundo do escroto). Esse fator está envolvido na migração transabdominal por influenciar o encurtamento do gubernáculo, permitindo a descida testicular.⁵

PERCURSO INGUINO-ESCROTAL

Esta última etapa consiste na descida dos testículos pelo canal inguinal em direção à bolsa escrotal, sendo altamente dependente dos andrógenos. O nervo genitofemoral, a partir da estimulação androgênica, libera neurotransmissores como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. O CGRP é liberado na fenda sináptica e seu efeito é potencializar

a contração muscular, atuando como um transmissor de acetilcolina. A partir de contrações rítmicas do *gubernaculum testis* e músculo cremaster, ocorre a descida inguino-escrotal dos testículos. Concomitantemente, há uma invaginação do peritônio originando um trajeto para a descida da gônada.^{2,3,5}

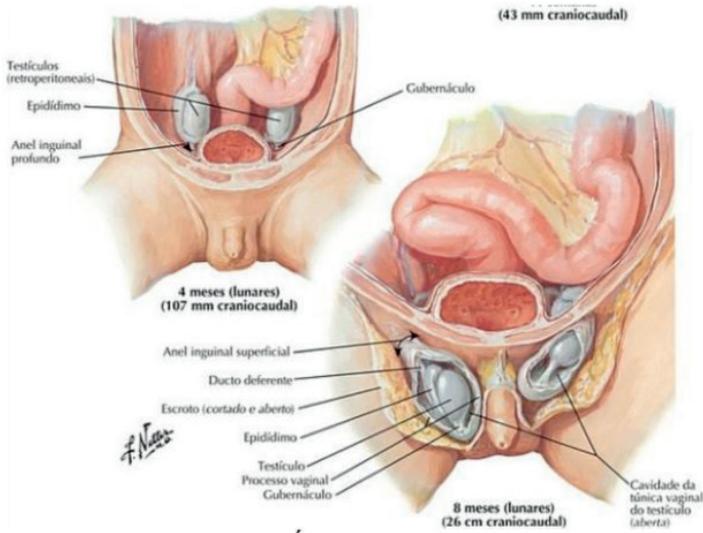


Fig. 4.2: descida testicular durante a vida embrionária.

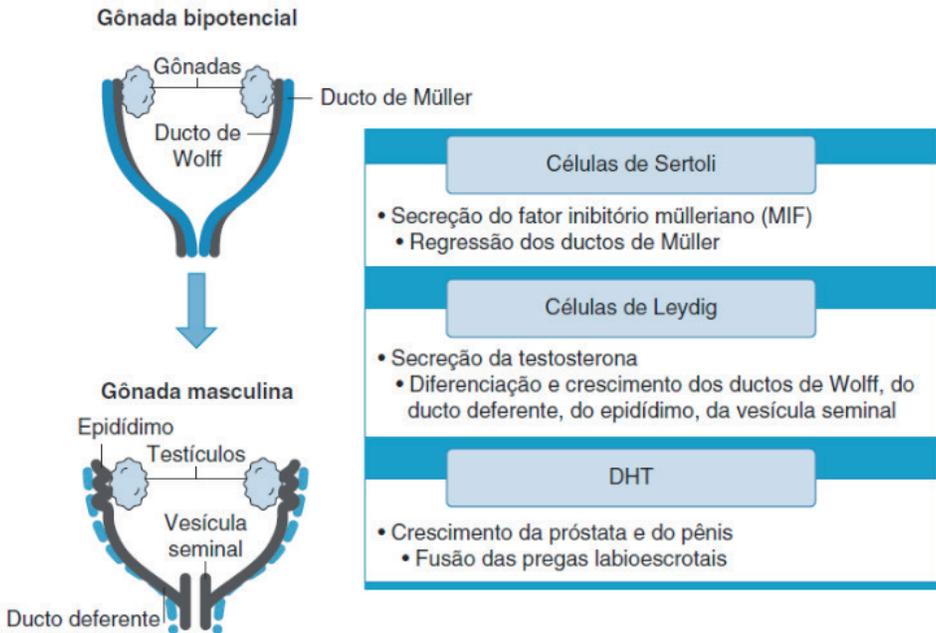


Fig. 4.3: ação dos hormônios na diferenciação gonadal.

Apesar de ser uma anomalia com elevada incidência, há lacunas sobre a etiologia do criptorquidismo. Todavia, as duas teorias mais aceitas sobre a organogênese desta malformação são a teoria *in útero* e teoria *da posição*. A teoria *in útero* pressupõe que as informações genéticas são causadoras da criptorquidia, enquanto a teoria *da posição* refere-se à ação de fatores ambientais sobre a má localização do testículo. Portanto, a causa mais plausível é a interação de ambas as correntes, conferindo um caráter multifatorial à patologia.^{5,8}

Um dos fatores que está envolvido na teoria *in útero* é a influência dos androgênios, com destaque para a testosterona. Esse hormônio está relacionado à diferenciação e maturação sexual, a partir do desenvolvimento dos ductos de Wolff (ductos presentes no trato urogenital inferior de embriões de ambos os sexos, responsáveis por dar origem ao epidídimo, vaso deferente, vesícula seminal e ducto ejaculatório, nos homens apenas) (Figura 4.3). Além disso, a testosterona tem a capacidade de se transformar em DHT, um indutor da diferenciação da genitália externa masculina. Portanto, qualquer deleção ou mutação nos genes que codificam para os receptores de testosterona (membros da superfamília de receptores nucleares) pode impossibilitar a descida testicular, resultando em criptorquidismo.^{2,5,10}

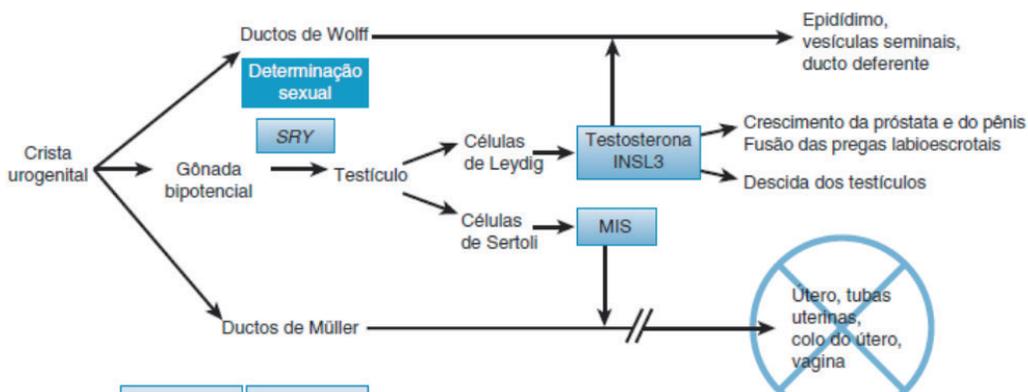


Fig. 4.4: ação da testosterona sobre a diferenciação e maturação sexual.

O Fator semelhante à insulina do tipo 3 pertence à família dos hormônios peptídicos e, em conjunto com a testosterona, age sobre a migração transabdominal acarretando a descida final dos testículos. Desta forma, indivíduos que apresentem mutação na síntese ou ação desse fator manifestarão criptorquidismo.¹⁰

A insuficiência placentária com redução da secreção de hCG também é um fator que demonstra risco para surgimento dessa anomalia. Acredita-se que o hCG influencie o desenvolvimento inicial das células de Leydig. Logo, uma redução na secreção de hCG diminui os níveis de testosterona, propiciando criptorquidia.^{10,13}

Os principais fatores ambientais (relacionados à teoria *da posição*) são: pais tabagistas; pré-eclâmpsia; *diabetes mellitus* materna; complicações no momento do parto; exposição a organoclorados e monoésteres de ftalatos durante a gestação. Ademais, dois fatores de risco com forte influência são prematuridade e o baixo peso ao nascer (< 2.500

gramas).^{5,13}

Algumas síndromes predisõem à criptorquidia como síndrome de Prune-Belly, de Klinefelter, de Kallmann, de Prader-Willi, de Noonan e de Laurence-Monn. Outros distúrbios possivelmente associados à gênese da doença são defeitos no tubo neural, paralisia cerebral e DDS.¹

EPIDEMIOLOGIA

A taxa de natalidade de pacientes, nascidos a termo, com criptorquidia é em média de 3%, porém pode apresentar variações de acordo com as diferentes regiões geográficas. Recém-nascidos pré-termo têm maior possibilidade de apresentar essa anomalia em relação às crianças com idade média de 1 ano. No primeiro grupo, a taxa de incidência é de 21%, enquanto no segundo é de 0,8 a 1%. A justificativa para esta diferença é a descida espontânea do testículo após o nascimento devido ao aumento dos níveis de testosterona endógena. Portanto, quanto mais prematuro, maior será a probabilidade deste paciente apresentar criptorquidismo.^{2,13}

Idade	Peso (g)	Incidência (%)
RN Prematuros	451-910	100,0
	911-1810	62,0
	1811-2040	25,0
	2041-2490	17,0
	Total	30,3
RN Termo	2491-2720	12,0
	2721-3630	3,3
	3631-5210	0,7
	Total	3,4
1 ano		0,7 - 1,0
Escolar		0,76 - 0,95
Adultos		0,7 - 1,0

Quadro 4.1: incidência de casos em recém-nascidos prematuros e a termo, e em pacientes que já completaram o primeiro ano de vida.

Os testículos retidos palpáveis representam 80 a 90% dos casos, ao passo que os impalpáveis representam apenas 10 a 20%.⁴

Além das porcentagens apresentadas no parágrafo anterior, é importante salientar que existe sim incidência de casos entre membros da mesma família. Logo, aproximadamente 4% dos pacientes nascidos com criptorquidia, são filhos de pais que também possuem essa afecção.

A letalidade na criptorquidia é variável; cerca de 33% para os casos bilaterais; nos casos unilaterais, está entre 46,7% quando acomete o testículo direito e 20% quando afeta o testículo esquerdo.

Nas décadas de 70 e 80, nos EUA e Canadá, os casos reportados de criptorquidismo dobraram, respectivamente, de 20 para 40 e de 15 para 30 (número de casos para cada 10.000 nascidos). A Dinamarca, por sua vez, apresentou taxa de prevalência de até 9% de

neonatos nascidos com criptorquidia. Já os casos apresentados na Inglaterra variaram de 1,4 para 2,9%, entre os anos de 1952 e 1977.^{2,7}

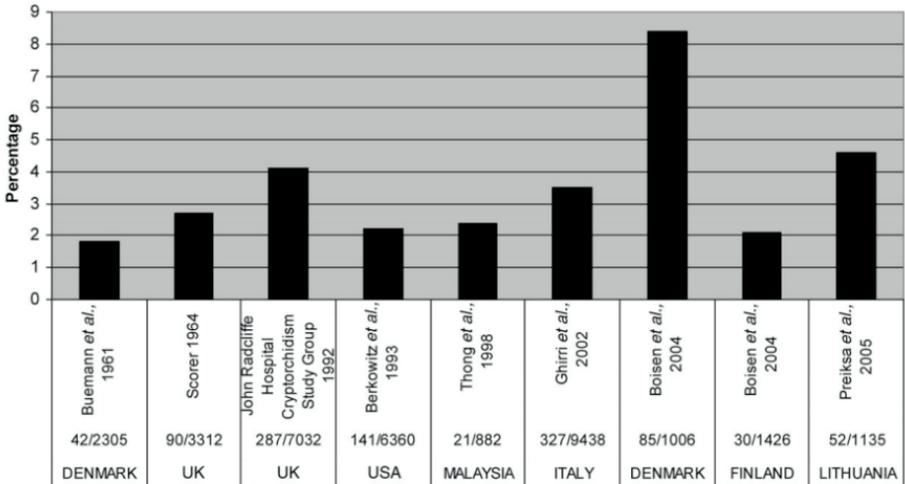


Fig. 4.5: gráfico representando o percentual de recém-nascidos do sexo masculino, com peso \geq 2.500g, que apresentaram criptorquidismo. Além disso, a imagem representa a quantidade de casos por número de recém-nascidos examinados.

Portadores desta anomalia apresentam 40 vezes mais chance de manifestar degeneração maligna, quando comparados com a população normal. Dentre as malignidades, a mais frequente nestes indivíduos é o seminoma. Mesmo após orquidopexia, o risco deste câncer não diminui.⁴

Além de isoladamente, os casos de Criptorquidia podem aparecer como manifestações de diferentes anormalidades cromossômicas. Quando comparada aos casos isolados, a criptorquidia associada a anormalidades cromossômicas, apresenta taxa de 12 a 25%, enquanto os demais casos apresentam, em média, uma taxa de 3,5%.⁵

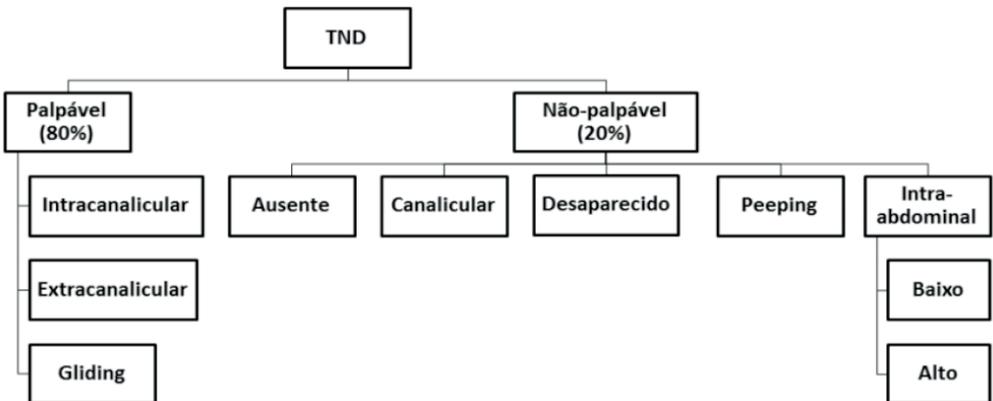


Fig.4.6: classificação do testículo não descido

CLASSIFICAÇÃO

Em uma descrição minuciosa, são dadas as classificações da criptorquidia:

1. Palpáveis

1.1 Intracanalicular – gônada fixada entre o anel inguinal interno e externo;

1.2 Extracanalicular – gônada fixada entre anel inguinal e escroto;

1.3 Deslizante/*Gliding* – é aquele testículo que, quando tracilhado, pode vir a descer até o escroto;

2. Não Palpáveis

•2.1 Ausente

2.2 Canalicular – há a penetração dos vasos do cordão espermático no anel inguinal interno;

2.3 Desaparecido – os vasos do cordão espermático terminam em um fundo cego;

2.4 *Peeping* – o testículo está delimitado no interior do saco herniático. Com aumento da pressão intrabdominal, o testículo pode deslocar-se para o canal inguinal;

2.5 Intra-abdominal alto ou baixo – é considerado alto quando está acima de 2 cm de distância do orifício interno do canal inguinal. Já o testículo intra-abdominal baixo é aquele a uma distância menor que 2 cm deste mesmo orifício.¹³

Além dessa classificação citada, é fundamental diferenciar a criptorquidia em unilateral ou bilateral porque a conduta médica é direcionada conforme cada caso.⁵

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A única alteração clínica presente nos pacientes com criptorquidia é a ausência de um ou ambos os testículos no interior da bolsa escrotal.



Fig.4.7: testículo criptorquídico unilateral.

As consequências da criptorquidia são alteração na espermatogênese; maior risco de torção testicular; degeneração maligna; questões estéticas locais pela não descida testicular propriamente dita, podendo gerar distúrbios psicológicos.⁴

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de criptorquidia é essencialmente clínico, através do exame físico, que é baseado na presença ou não do testículo e sua palpação. Em alguns casos, pode ser complementado por outros exames. Lembrando que o diagnóstico desta anomalia é mais frequente ao 6º mês de vida do recém-nascido.^{5,13}

Durante o exame físico, é essencial diferenciar entre testículo retrátil e criptorquidia. O testículo retrátil é uma condição normal, geralmente bilateral, na qual o reflexo do músculo cremaster traciona o mesmo em direção ao canal inguinal. Esse reflexo intercorre frequentemente em crianças irritadas ou com frio. Mesmo que considerado normal, o testículo retrátil pode tornar-se permanente, sendo necessária a correção cirúrgica. O reflexo cremastérico é inativo antes dos 3 meses de vida do recém-nascido, mas a partir dessa idade é efetivo, podendo dificultar o diagnóstico. Sendo assim, para evitar a subida espontânea do testículo, o exame físico deve ser realizado em um ambiente quente e o examinador deve aquecer as mãos. São úteis as manobras que inibem esse reflexo, como manter o paciente em posição de cócoras ou semi-sentada com joelhos fletidos.^{5,9}

INICIANDO O EXAME FÍSICO

O examinador deve posicionar a mão não-dominante na altura da espinha ilíaca superior e, em seguida, colocar a outra mão a nível da bolsa escrotal. Feito isto, deve-se deslizar a mão em direção ao escroto, tocando o testículo e empurrando-o em direção ao seu local anatômico. A palpação é feita sutilmente e utilizando-se sabão ou talco para facilitar o deslizamento.^{5,9}

Após a manobra, observar se o testículo movimentou-se com facilidade e se houve manutenção, por alguns segundos, no interior da bolsa escrotal após ser liberado. Caso o testículo tenha voltado imediatamente para a posição anterior após o exame físico, é considerado criptorquidia. Contudo, se o mesmo permaneceu por alguns segundos no escroto, trata-se de testículo retrátil.⁵

A obesidade é um fator confundidor na avaliação inguinal. Pacientes obesos possuem a parte superior do escroto preenchida por tecido adiposo, conferindo um aspecto hipoplásico; esse mesmo aspecto é encontrado em pacientes com criptorquidia devido à ausência do testículo, dificultando o diagnóstico. Assim, para facilitar a palpação em crianças acima do peso, o exame é realizado em posição sentada com pernas cruzadas.^{5,9}

EXAMES COMPLEMENTARES

Em casos de criptorquidia, tanto bilateral quanto unilateral, em que os testículos são palpáveis, a realização de exames laboratoriais é dispensável. Porém existem algumas situações que requerem investigação complementar:

- Testículo bilateral não palpável: proceder a análise genética para descartar cariótipo feminino, além de avaliação endocrinológica para descartar outras síndromes;
- Para descartar anorquia: realizar dosagem de LH, FSH, substância inibidora de Muller e gonadotrofina;
- Testes de estimulação de hCG e de produção de testosterona: são realizados antes de uma exploração cirúrgica;^{5,13}

De maneira geral, a propedêutica laboratorial é necessária nos casos em que os testículos não são palpáveis bilateralmente, com intuito de verificar a presença de tecido testicular e descartar distúrbios de diferenciação sexual.⁵

Os exames de imagem, por outro lado, permitem verificar a presença ou ausência do testículo, e sua localização quando presente. Dentre estes recursos, destacam-se ultrassonografia, ressonância magnética, ecografia e tomografia computadorizada. Para testículos localizados na região inguinal, a ecografia apresentou um valor preditivo positivo de 91% e sensibilidade média de 77%.⁵ A ressonância magnética exibiu uma eficácia similar à ecografia (em torno de 85%). Em contrapartida, a ressonância possui fatores limitantes, uma vez que a não é amplamente disponível, além de carecer de sedação em casos de pacientes pediátricos. A ultrassonografia também permite a constatação de testículos na região inguinal, porém com a vantagem de detectar resquícios mullerianos. Por último, a tomografia computadorizada exibe uma grande parcela de resultados falsos negativos, requer a sedação do paciente, além de empregar radiação ionizante.^{1,5,9}

Atualmente, o padrão ouro para diagnóstico de testículos não palpáveis é a laparoscopia exploratória, apresentando sensibilidade e especificidade próximas de 100%, além de possibilitar a correção cirúrgica.^{1,5}

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Existem 5 situações que justificam o tratamento de casos de criptorquidia:

1. Risco de torção testicular;
2. Risco de infertilidade;
3. Risco de degeneração maligna;
4. Presença de hérnia inguinal associada (o tratamento cirúrgico faz a correção simultânea);
5. Desenvolvimento de distúrbios psicológicos;

O tratamento hormonal pode ser iniciado a partir do 6º mês e deve ser realizado até no máximo no 2º ano de vida do paciente.^{2,4}

TRATAMENTO HORMONAL

A migração testicular após o nascimento ocorre de maneira espontânea nos 3 primeiros meses de vida e dificilmente após 6º e 9º mês. Portanto, o período ideal para início do tratamento hormonal varia entre 9 e 12 meses de vida.⁹

Os casos de criptorquidia que podem ser tratados a partir de hormônios são aqueles que não estão associados a hérnia inguinal, cisto de cordão, hidrocele e/ou varicocele; porque nestes casos há risco de compressão do funículo espermático e isquemia testicular, necessitando intervenção cirúrgica.⁹

Existem dois medicamentos disponíveis para o tratamento de criptorquidismo: a gonadotrofina coriônica humana (hCG) e o hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH). Ambas as drogas têm a função de elevar os níveis de testosterona no organismo do paciente, através de mecanismos diferentes. O hCG atua estimulando diretamente as células de Leydig, enquanto o GnRH sintetiza LH, que por sua vez, produzirá testosterona.⁴

O primeiro medicamento a ser utilizado no tratamento de criptorquidia foi o hCG, introduzido no mercado no ano de 1930, em Berlim, pelo urologista Schapiro. O hCG seguiu como único fármaco para o tratamento dessa anomalia até 1975, ano em que foi comprovado a eficácia do GnRH via intranasal no tratamento de criptorquidismo.²

O hCG é extraído da urina de mulheres gestantes. Trata-se de um hormônio proteico, produzido pela placenta e bastante semelhante à molécula de LH hipofisário. É administrado via intramuscular e por ser comercializado sob a forma liofilizada, devendo ser diluído para ser eficaz. A meia-vida plasmática é em torno de 3 dias, enquanto sua ação varia de 5 a 7 dias. A dose recomendada é de 50 UI/Kg/dia, uma vez por semana, durante 6 semanas, não podendo ultrapassar um total de 15.000 UI.^{4,9}

O GnRH surgiu como uma terapia alternativa por apresentar administração intranasal, ou seja, possui menos efeitos colaterais, não produzindo um excesso de estímulo androgênico. A dose é de 200 µg, 6 vezes ao dia, durante 6 semanas. Porém, como não é um medicamento aprovado pelo FDA, não é empregado como tratamento no Brasil.^{4,9}

Os efeitos colaterais sistêmicos advindos do tratamento hormonal são quase imperceptíveis, além de curta duração. Dentre os efeitos colaterais genitais destacam-se:

- Hiperemia;
- Leve escurecimento da pele local;
- Rugosidade escrotal leve;
- Ereção peniana de curta duração;
- Aumento do comprimento do pênis;
- Pilificação escrotal;
- Aumento do peso e apetite;
- Alteração da histologia testicular, quando em superdosagem.^{4,9}

O sucesso do tratamento clínico varia de 14 a 59%, e também dependente de fatores como idade e lateralidade do criptorquidismo; apresentando uma maior eficácia em pacientes com criptorquidia bilateral.^{4,9}

TRATAMENTO CIRÚRGICO

É uma modalidade eficaz de tratamento, com sucesso de aproximadamente 98% e baixo índice de complicações. É recomendado entre os 6 e 12 meses de vida do paciente para permitir um melhor prognóstico de crescimento testicular.¹

A cirurgia está indicada para testículos muito altos ou impalpáveis, nos casos de falha no tratamento hormonal e em casos de criptorquidia associada a hérnia inguinal. Ao contrário do tratamento hormonal, a resolução cirúrgica não possui contra-indicação. Porém, os procedimentos variam conforme a posição do TND.^{2,4}

- Testículos canaliculares: a abordagem é exploração inguinal;
- Testículos intra-abdominais: realizar orquiectomia ou orquipedexia;
- Testículos escondidos/baixos: proceder à dissecação dos vasos da região, seguida de exteriorização e fixação do testículo no escroto;
- Testículos altos: aplicar a técnica de Fowler-Stephens;⁴

De forma generalizada, o tratamento cirúrgico consiste em orquidopexia aberta para os testículos palpáveis, e nos casos não palpáveis, a intervenção é realizada via laparoscópica.¹¹

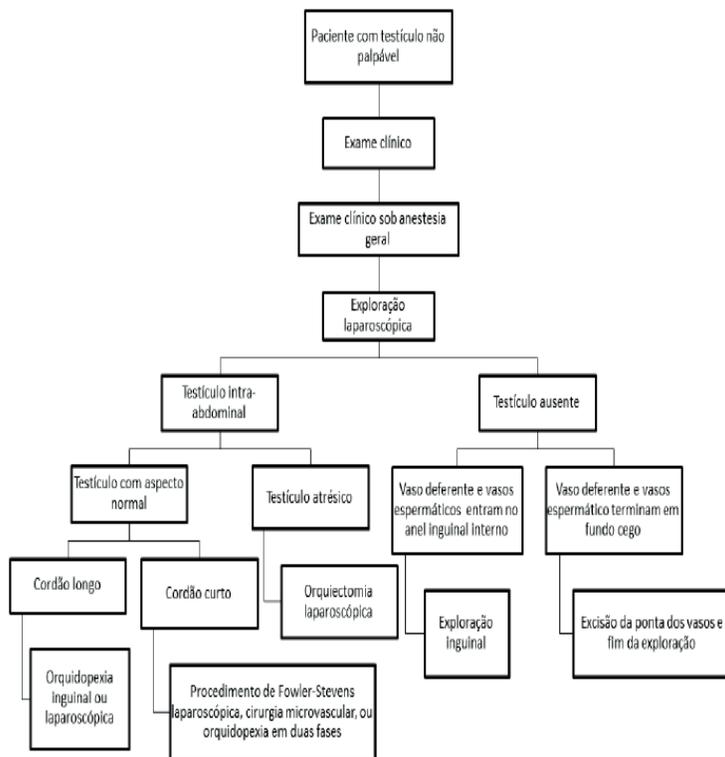


Fig.4.8: esquema sobre a conduta do tratamento em pacientes com TND não palpável.

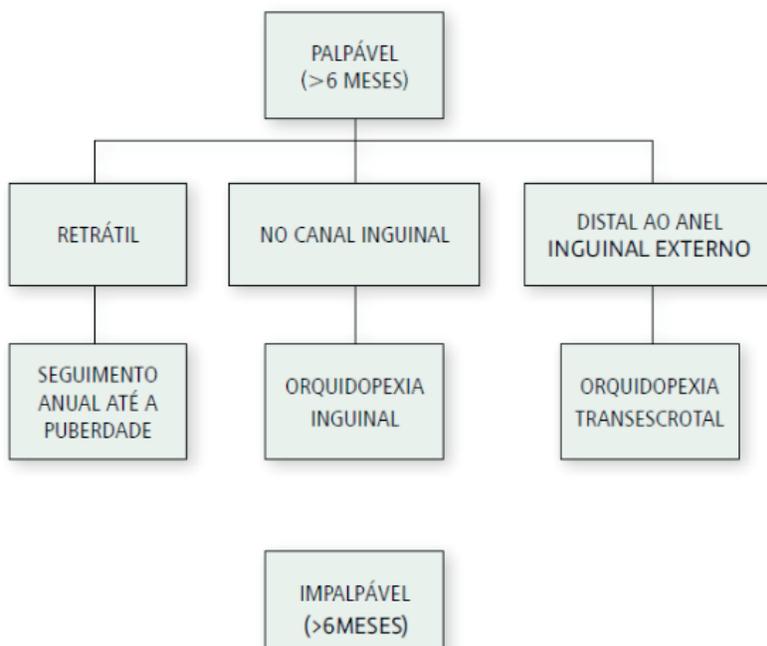


Fig.4.9: esquema sobre a conduta do tratamento em pacientes com TND palpável.

Complicações cirúrgicas são incomuns, mas incluem (em ordem crescente de ocorrência): lesão deferencial; má fixação/retração tardia; lesão vascular/atrofia; falha em migrar o testículo ao escroto. A atrofia testicular é a condição mais grave.^{1,4}

Para resguardar o potencial de fertilidade do paciente, é indicado que o tratamento cirúrgico seja realizado no 1º ano de vida. A terapia hormonal com uso de GnRH 1,2 mg/dia durante 4 semanas no pré-operatório potencializa a fertilidade. No pós-operatório, o uso de GnRH tem como objetivo agir de forma positiva sobre as células germinativas. Desta forma, o prognóstico da fertilidade em pacientes que associam tratamento cirúrgico e hormonal demonstra melhores desfechos.¹

Portadores de testículos criptorquídicos têm maior probabilidade de desenvolver câncer de células germinativas, como seminomas, teratomas, coriocarcinomas entre outros. Este risco pode ser reduzido se a correção cirúrgica for realizada antes que o paciente atinja a puberdade.^{1,13}

COMPLICAÇÕES

Apesar de aparecer isoladamente em alguns casos, a criptorquidia geralmente está associada a outras patologias como hérnia inguinal, hipospádia, DDS, estresse psicológico, câncer testicular, infertilidade, anomalias do epidídimo.

1. Hérnia inguinal

É altamente frequente na criptorquidia, associada em 90% dos casos unilaterais e 70% nos bilaterais. O maior risco em relação a essa complicação é isquemia e atrofia do testículo; por isso deve ser tratada tão logo ao diagnóstico.^{1,5}

2. Hipospádia

Situações em que ocorre hipospádia remete à possibilidade de intersexualidade. Esta é conhecida popularmente como hermafroditismo, definida como a presença de órgãos sexuais ambíguos.^{6,9}

O que justifica a intersexualidade são as características das próprias gônadas dos pacientes com testículos criptorquídicos: a disgenesia (diferenciação incompleta) e insuficiência na produção de hormônios androgênicos e hormônio inibidor dos dutos de Muller. Como consequência, estas crianças apresentarão resquícios mullerianos, como útero e tubas uterinas.⁹

É importante analisar o cariótipo porque 1/3 deles é portador de anomalias cromossômicas.²

3. DDS

Além da intersexualidade, a criptorquidia pode representar um sintoma de outros distúrbios de diferenciação sexual, por exemplo, as síndromes de Kallmann, de Klinefelter e de Prader-Willi, que afetam a produção e/ou ação da testosterona, e as síndromes de Noonan e Laurence-Monn.^{1,9}

4. Estresse psicológico

Como a maioria dos casos são identificados nos primeiros meses de vida do recém-nascido, o estresse psicológico afeta os pais do paciente. Em contrapartida, quando o

diagnóstico é feito ao longo da vida, principalmente quando na puberdade, o paciente vivencia o desconforto relativo à compreensão corporal.⁵

5. Câncer testicular

O câncer testicular é um evento menos frequente aos casos deTND. Avaliando-se o total de casos, apenas 11% foram relatados em indivíduos com história de criptorquidia. Por outro lado, uma criança com TND tem de 2,7 a 8 vezes mais chance de apresentar cancro testicular quando comparada a uma criança normal.⁵

6. Infertilidade

Através do espermograma, foram demonstrados os seguintes resultados para infertilidade nos pacientes com criptorquidia: 21,5% para as formas unilaterais e 49% para as bilaterais. Estes índices podem piorar conforme a posição do TND, sendo observado que quanto mais cefálico, maior o risco de infertilidade.²

Ressalta-se que as gônadas destes pacientes apresentam número normal de células germinativas quando comparadas aos demais indivíduos sem criptorquidismo. Somente a partir do 6º mês de vida é que essas células começam a sofrer deterioração progressiva. Assim, no segundo ano de vida da criança, 40% do testículo possui depleção dessas células, progredindo ao longo da vida. Na fase adulta, as gônadas estarão praticamente destituídas de células germinativas, justificando possível infertilidade.²

Estudos recentes sugerem que após completar o primeiro ano de idade, os testículos já não possuem a mesma capacidade de regeneração. Portanto, a orquidopexia precoce apresenta melhores resultados em comparação ao procedimento tardio.⁵

7. Anomalias do Epidídimo

As anormalidades do epidídimo nos portadores de TND é altamente incidente, oscilando entre 33 a 66%. Algumas das alterações são epidídimo alongado, atresia segmentar, agenesia total e falha na fusão entre testículo e o epidídimo. A incidência é maior em testículos nas posições intra-abdominal ou inguinal alta.²

REFERÊNCIAS

1. ADRIANO, Calado et al. **Uropediatria, Guia para Pediatras**. 1. ed. – Rio de Janeiro: SBU - Sociedade Brasileira de Urologia, 2019. Disponível em: <https://portaldaurologia.org.br/medicos/pdf/livros/Manual_Uropediatria.pdf> Acessado em: 08/07/2020.
2. BICAS, Domingos; BRAZ, Marcelo. **Capítulo: Criptorquidia**. Tratado de Urologia Pediátrica. Editora Sparta, 2013. Disponível em: <<http://www.marcelobrazuropediatria.com.br/wp-content/uploads/2018/12/CAP%C3%8DTULOCRIPTORQUIDIATRATADODEUROLOGIAPEDI%C3%81TRICA.pdf>> Acessado em: 11/07/2020.
3. COSTA JUNIOR, Valter Luiz da. **Effects of calcitonin gene-related peptide on the acetylcholinesterase of skeletal muscle culture**. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), 2000. 65 p. ilus. Disponível em: <<http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/16896>> Acessado em: 12/07/2020.
4. DENES FT, Souza NCLB, Souza AS. **Afecções Testiculares: Diagnóstico e Tratamento**. Sociedade Brasileira de Urologia e Colégio Brasileiro de Radiologia. 27 de junho de 2006. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/afecoes-testiculares-diagnostico-e-tratamento.pdf> Acessado em: 13/07/2020.

5. DIAS, Artur Filipe Dias. **Criptorquidia: Revisão Sistemática de Conceitos**. Portugal: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto/Centro Hospitalar do Porto, 2016/2017. Disponível em: <https://sigarra.up.pt/fep/pt/pub_geral.show_file?pi_doc_id=125285> Acessado em: 09/07/2020.
6. GAUDENZI, Paula. **Intersexualidade: entre saberes e intervenções**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 34, n. 1, e00000217, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000105007&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 21/07/2020.
7. H.E. Virtanen, J. Toppari, **Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism**, *Human Reproduction Update*, Volume 14, Issue 1, January/February 2008, Pages 49–58. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/humupd/dmm027>>. Acessado em: 13/07/2020.
8. JUNIOR, Archimedes N.; FILHO, Miguel Z.; DOS REIS, Rodolfo B. **Urologia Fundamental**. São Paulo : Planmark Editora, 2010. Disponível em: <<http://www.sbu-sp.org.br/admin/upload/os1688-completo-urologiafundamental-09-09-10.pdf>> Acessado em: 08/07/2020.
9. LONGUI, Carlos Alberto. **Diagnóstico e tratamento do criptorquismo**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 165-171, Feb. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000100021>. Acessado em 20/07/2020.
10. MOLINA, Patricia E. **Fisiologia endócrina [recurso eletrônico]** / [tradução: Patricia Lydie Voeux ; revisão técnica: Rubens Antunes da Cruz Filho]. – 4. ed. – Dados eletrônicos. Porto Alegre : AMGH, 2014.
11. NETO, João Saraiva da Cruz et al. **CRIPTORQUIDIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA DE 2002 A 2012**. Universidade Regional do Cariri – URCA. Caderno de Cultura e Ciência, Ano VIII, v.12, n.2, Dez, 2013. Disponível em: <<http://periodicos.urca.br/ojs/index.php/cadernos/article/viewFile/625/590>> Acessado em: 22/07/2020.
12. SILVA, Samira Soledade. **Criptorquidia bilateral pós-traumática: um relato de caso**. Universidade Federal do Maranhão, 2019. Disponível em: <<https://monografias.ufma.br/jspui/bitstream/123456789/3964/3/SamiraSilva.pdf>> Acessado em: 12/07/2020.
13. SILVÃO, Betânia Andrade. **Tratamento Cirúrgico da Criptorquidia: Uma Revisão de Literatura. Salvador: Universidade Federal da Bahia**. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/7986/1/Bet%C3%A2nia%20Andrade%20Silv%C3%A3o%20%282012.1%29.pdf>> Acessado em: 09/07/2020.
14. SOBRINHO, José Marianno Duarte Lanna. **Criptorquidia**, Revista Médica de Minas Gerais 2004; 14(4):278-82. Disponível em <<http://rmmg.org/artigo/detalhes/1477>> Acessado em: 08/07/2020.

CAPÍTULO 5

DALTONISMO

Data de aceite: 19/05/2021

Bruno Corte Bueno de Oliveira

Isadora Letícia Ribeiro Melo

Reigson Alves Dias

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Marcelo Fabiano Gomes Boriollo

Luan Almeida Gomes Oliveira

INTRODUÇÃO

Isaac Newton foi o pioneiro na descrição do espectro de cores e partir disso passou-se a acurar melhor a visão em cores. Em seguida, Thomas Young discorreu sobre o número infinito de partículas contidas em cada ponto sensível da retina e que, estas, estariam limitados a três cores principais, sendo elas o vermelho, amarelo e azul. Posteriormente, Hemiholtz e Maxwell determinaram a tricromatopsia da composição das cores, complementando a teoria de Young, organizando a teoria tricromática da visão em cores. A teoria consiste na existência de três classes de cones na retina, com pigmentos visuais de sensibilidade diferente, tais como o vermelho, verde e azul. Em 1957, Lloyd Wrigth classificou os indivíduos de acordo com o aspecto cromático, podendo ser: tricromatas, aqueles que percebem todo espectro visível como azul, verde e vermelho; dicromatas, os que não identificam uma das três cores; e os acromatas ou monocromatas, aqueles que não percebem nenhuma das três cores primárias⁵. Já

em 1794, John Dalton fez sua própria descrição na alteração da percepção visual, assim definida como Daltonismo¹³.

A interpretação das cores consiste em uma sensação visual da absorção de fótons pelos pigmentos dos cones da retina. A identificação de uma cor, ou comprimento de onda, ocorre através do embasamento de características como o comprimento de onda absorvido pelos cones (que permite perceber de qual cor se trata), a saturação transmitida pela cor e a quantidade de luz que o objeto emite, isto é, a quantidade de fótons que atingem um olho (Figura 5.1). Os cones, localizados na retina recebem, através de seus receptores, a luz emitida pelos objetos e a partir desse estímulo originam um impulso elétrico (hiperpolarização) que passa pelas células bipolares e ganglionares, modulados pelas células horizontais e amácrinas. Por fim, esses estímulos são levados ao córtex visual composto por diversas regiões interconectadas que processam esses impulsos elétricos¹. A aptidão para evidenciar diferentes cores depende dos três tipos de cones da retina (que captam o vermelho, verde e azul)¹³.

Atualmente, usa-se o termo discromatopsia para definir qualquer alteração na visão de cores¹². As discromatopsias podem ser congênicas, devido aos déficits herdados nos pigmentos cônicos ou podem ser adquiridas, como a discromatopsia cerebral, na qual os déficits, geralmente, são inespecíficos afetando todas as cores¹¹. As alterações adquiridas na visão das cores, na maioria das vezes, são sutis e subclínicas. Ademais, são manifestações em diversos estados patológicos como Diabetes

Mellitus, Parkinson e alcoolismo crônico. Desse modo, deve-se fornecer marcadores sensíveis e precoces aos achados relacionados à essa alteração visual, favorecendo o tratamento, monitorização da progressão da doença e da lesão oftalmológica ⁹.

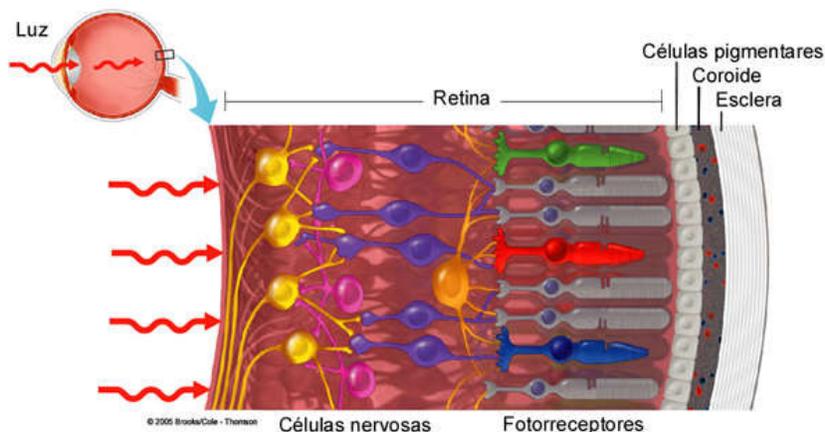


Fig. 5.1: ilustração sobre a captação luminosa pelas estruturas componentes da retina.

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A discromatopsia ou daltonismo pode ser dividida em congênita e em adquirida. ¹³

A forma congênita é a apresentação mais comum da deficiência. Nesse caso, o problema está geneticamente ligado ao cromossomo X, logo ocorre mais frequentemente entre os homens. No caso das mulheres, será necessário que os dois cromossomos X contêm o gene anômalo. ¹⁴

A fopsina é a proteína responsável por converter o sinal luminoso em sinal elétrico, que é conduzido pelo nervo óptico até o córtex cerebral, onde a visão cromática é interpretada. ¹⁰

Os defeitos congênitos da visão cromática são resultado de alterações nos genes codificadores das fopsinas e são divididos em: tricromatismo anômalo (quando uma das três fopsinas tem seu espectro de absorção de luz deslocado para outro comprimento de onda); dicromatismo (quando há ausência de um dos tipos de fopsinas); e monocromatismo (condição muito rara caracterizada pela presença de apenas uma das fopsinas, normalmente a azul). Nas situações de tricromatismo anômalo o defeito de visão cromática costuma ser menos intenso. ⁹

O material genético responsável pela codificação das fopsinas pertence a uma superfamília de genes que inclui também os genes das proteínas receptoras do odor e do paladar. No locus 7q32.1 encontra-se o gene da fopsina do cone azul; os genes dos fotopigmentos dos cones vermelho e verde encontram-se no locus Xq28. ¹²

Os distúrbios adquiridos para a visão cromática são mais raros. Acometem homens e mulheres igualmente, sendo mais comuns os defeitos tritan. Geralmente, o indivíduo afetado possui um ou ambos os olhos acometidos e sua acuidade visual está comprometida.

O distúrbio pode agravar-se ou evoluir para a cegueira dependendo da condição que está afetando a visão em cores. A etiologia é representada por várias doenças e condições, incluindo toxinas, inflamação, descolamento da retina e certas doenças do nervo óptico. Algumas doenças como hipertensão arterial, diabetes melitus e cirrose hepática (alcoólica e não alcoólica), estão relacionadas com o distúrbio da percepção de cores. As drogas mais frequentemente envolvidas são os anticoncepcionais hormonais, cloroquina ou hidroxicloroquina, antibióticos e quimioterápicos. Estudos também têm demonstrado que a exposição ocupacional a alguns solventes (tolueno, estireno e percloroestireno), metais pesados como o mercúrio e outros produtos químicos, possuem um efeito tóxico sobre a retina, causando uma deficiência não só na função, como também no número e sensibilidade dos cones. Geralmente esse déficit para a visão em cores é subclínico e está relacionado a uma exposição cumulativa. Defeitos adquiridos também são vistos em lesões vasculares do córtex cerebral e hipovitaminose A.¹³

As alterações na percepção de cores podem ser leve, moderada ou severa, e os efeitos variam com a severidade e com o tipo de discromatopsia. Os indivíduos podem ser classificados em tricromatas normais e anormais, dicromatas, e acromatas ou monocromatas.¹³

EPIDEMIOLOGIA

As discromatopsias congênitas acometem cerca de 6 a 10% dos homens e 0,4 a 0,7% das mulheres. Sendo mais comum a deficiência para o vermelho e para o verde decorrentes de alterações autossômicas recessivas ligadas ao cromossomo X. A alteração para o azul é rara, além de ser uma herança autossômica dominante. Os distúrbios para o vermelho e verde é mais regular no sexo masculino, atingindo cerca de 8% dos homens caucasianos, 4 a 5% dos homens asiáticos e 1 a 4% dos africanos e americanos. Já nas mulheres essas alterações representam um percentual de 0,5%, principalmente nas caucasianas. Os distúrbios adquiridos para a visão cromática são raros e, quando ocorrem, acometem homens e mulheres de forma semelhante.^{8,13}

A protanopia acomete 1% dos homens e 0,02% das mulheres, a protanomalia acomete 1,5% dos homens e 0,03% das mulheres, a deuteranopia acomete 1% a 1,4% dos homens e 0,01% das mulheres. A deuteranomalia, por sua vez, acomete 5% dos homens e 0,4% das mulheres. Já a tritanopia/ tritanomalia são alterações muito raras, tanto em homens quanto em mulheres, variando entre 0,0001 a 0,1% (quadro 5.1). E por fim a acromatopsia típica ocorre de 0,0001% a 0,001% e acromatopsia atípica 0,01%. Acredita-se que esse distúrbio acomete 5% da população mundial, enquanto que no Brasil estima-se que 10% dos homens e 1% das mulheres sejam portadoras dessa patologia.^{3,8,13}

Condição	Homens (%)	Mulheres (%)
Protanopia	1	0,02
Protanomalia	1,5	0,03
Deuteranopia	1	0,01
Deuteranomalia	5	0,4
Tritanopia/Tritanomalia	Muito raras	Muito raras

Fonte: Bruni e Velasco (2006)

Quadro 5.1: expressa a frequência das alterações visuais em homens e mulheres

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Como resultado da alteração genética, os portadores de discromatopsia confundem ou deixam de discriminar cores que são facilmente distinguidas por tricromatas normais. ¹⁶

Fenotipicamente, os resultados das alterações nos genes são tricromacia anômala (quando um dos três pigmentos do cone é alterado em sua sensibilidade espectral, mas a tricromacia não é totalmente prejudicada), dicromacia (quando um dos pigmentos está ausente e a visão de cores é reduzida para duas dimensões) ou monocromacia (quando faltam dois ou todos os três pigmentos dos cones e a visão de cores e luminosidade é reduzida para uma dimensão). Em ocasiões especiais, a visão de cores pode ser, em alguns aspectos, tetracromática, quando um pigmento extra de cone está presente, devido à inativação do cromossomo X. ¹⁶

Aqueles indivíduos portadores de discromatopsia podem experimentar dificuldades em atividades cotidianas como vestir-se e interpretar sinais de trânsito. Os testes de visão de cores têm como objetivo classificar o indivíduo como normal e anormal para a percepção de cores e os diferentes graus da discromatopsia: leve, moderada e forte. ⁹

Até o momento, não há associação entre formas herdadas de daltonismo e quaisquer outros tipos de deficiência da visão. No entanto, o daltonismo adquirido pode ser um sintoma de outras doenças como glaucoma, retinopatia diabética e degeneração macular. Por isso, identificar uma perda de visão adquirida pode ser uma ferramenta importante para o diagnóstico e tratamento precoce. ¹²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser feito pela avaliação do histórico familiar e clínico do paciente associado aos exames simples que avaliam a capacidade de identificar as cores primárias da visão. O exame de fundo de olho, no entanto, não é capaz de identificar esse tipo de anormalidades. ^{1,5}

O teste de Ishihara faz parte dos chamados testes por pranchas pseudoisocromáticas. Esse método é composto por um conjunto de 38 placas com pontos coloridos em intensidades diferentes. No centro dessas placas há um numeral com uma cor que o indivíduo com daltonismo pode não ser capazes de identificar (Figura 5.2). Esse teste é mais usado para detectar discromatopsias no eixo vermelho-verde e é considerado normal

se inferior à 4 erros nas placas 1 a 25. O objetivo do teste de Ishihara é classificar as alterações cromáticas em moderada (protanomalia ou deutanomalia) e forte (protanopia ou deutanopia); além de acromatopsia. ^{5,8}

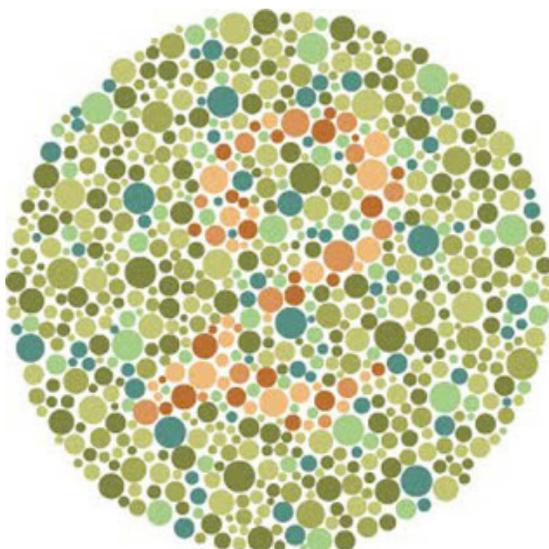


Fig 5.2: Exemplo de tabela usada no Teste de Ishihara

O teste de visão de Cor Farnsworth-Munsell 100 Hue, ou Teste de visão Munsell, é um teste do sistema visual humano usado com frequência para testar o daltonismo. Sua forma mais comum contém quatro linhas distintas de tonalidades de cor semelhantes, cada uma contendo 25 variações distintas de cada matiz de cor (Figura 5.3). Cada matiz de cor na extremidade polar de uma linha é fixado na posição servindo de âncora. O arranjo final das telhas de matiz representa a aptidão do sistema visual em discernir as diferenças das cores. Uma forma reduzida desse teste é o D28 de Roth. ⁸

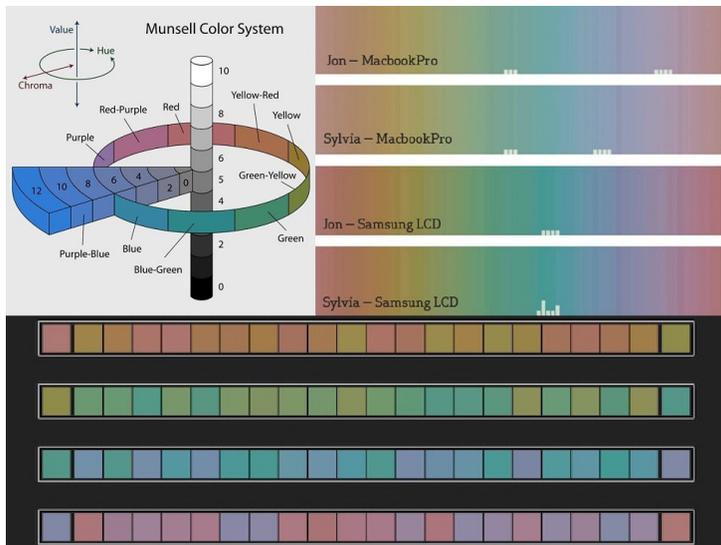


Fig. 5.3: exemplo de Teste 100 Hue

O teste Farnsworth-Munsell D15 Color Vision é composto por uma única bandeja, contendo 15 cores independentes (Figura 5.4). Esse teste D15 é realizado da mesma forma que o teste 100 Hues. A principal diferença entre os testes D15 e 100 Hues é o conjunto pretendido de resultados informativos qualitativos. O objetivo do teste 100 Hue é se fazer a medição da acuidade visual global de uma pessoa, enquanto a principal finalidade do teste D15 é identificar defeitos de visão de cores, principalmente deficiências de detecção de cores vermelho-verde e azul-amarelo.⁸

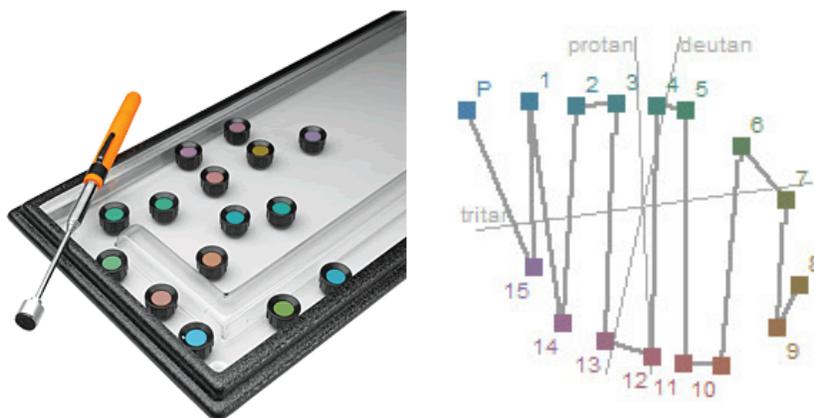


Fig. 5.4: ambas as imagens representam como é realizado o Teste D15 das cores

Na prática clínica, portanto, a escolha do teste varia de acordo com o tipo de discromatopsia buscada. Para rastrear discromatopsia hereditária, que envolve as cores verde e vermelho, pode-se usar as placas pseudo-isocromáticas como o Teste de Ishihara.

Para buscar discromatopsia azul/amarela, o teste de D15 é o mais indicado. Por fim, para acompanhar uma discromatopsia, na maioria das vezes adquirida, é indicado um teste quantitativo, como o teste de 100Hue.⁸

A eletrorretinografia avalia a função da retina através de eletrodos que captam a atividade elétrica de estímulos luminosos, podendo ser usada no diagnóstico de discromatopsias.⁵

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As discromatopsias congênitas não são progressivas e não têm tratamento, mas atualmente há algumas lentes corretoras incolores que auxiliam melhor na visão das cores. As lentes funcionam mudando a composição espectral dos cones a fim de realçar a diferenciação das cores, os filtros corretivos do sistema, mudam o comprimento de onda das cores. Os filtros projetados melhoram a capacidade perceptiva das cores somente para daltonismo do tipo protano-deutano (vermelho e verde), portanto não servem para casos com acromatopsia ou tritanopia. As lentes, no entanto, auxiliam apenas na distinção de cores indistinguíveis, adicionando brilho à visão, porém não permitindo a percepção igual à de uma retina saudável.¹⁷

Esses indivíduos possuem geralmente ambos os olhos acometidos e uma boa acuidade visual, exceto os monocromatas. Não há piora, nem melhora na evolução da doença com o passar do tempo.¹³

É um erro comum pensar que a discromatopsia não afeta a performance em atividades cotidianas. Uma pesquisa conduzida por Steward e Cole revelou que mais de 75% dos indivíduos com essa condição disseram ter dificuldades nas atividades do dia a dia. Algumas queixas comuns entre indivíduos com daltonismo incluem dificuldade para mexer no computador, observar a presença de lesões ou de queimaduras em outras pessoas, ler mapas, distinguir sinais de trânsito e vestir roupas com padrões de cores escolhidas.¹²

Os dois maiores problemas que podem ser encontrados em pessoas com discromatopsia envolvem problemas no desempenho escolar e restrições quanto à escolha de emprego, o que limita em certo modo, a qualidade de vida do paciente.¹²

COMPLICAÇÕES

As complicações do daltonismo estão, em sua maioria, relacionadas com a atividades que necessitam uma visão adequada e necessita de identificação das cores. Por ser uma alteração restrita aos olhos, não há alterações em outros sistemas. As crianças podem encontrar dificuldade ao ingressar na escola e os adultos podem apresentar limitações em profissões que exijam uma visão eficaz. No entanto, essa patologia não impede o desempenho de outras atividades do cotidiano.⁵

REFERÊNCIAS

1. BRUNI, L. F. et al. "Chromatic sense: types of defects and clinical evaluation tests." Arquivos

brasileiros de oftalmologia 69.5 (2006): 766-775.

2. CHOI A.R., et al. **Exposição ocupacional ao estireno e discromatopsia adquirida: Revisão sistemática e metanálise.** Am J Ind Med. 2017; 60 (11): 930–946.

3. DEEB, S. S. **Molecular genetics of colour vision deficiencies.** Clinical and Experimental Optometry. v. 87, n. 4-5, p. 224-229, 2004.

4. FERNANDES, L.C.; URBANO, L.C.V.; LEÃO, .N.R. **Estudo comparativo dos testes de visão de cores em portadores de visão subnormal.** Arquivos Brasileiro de Oftalmologia. 1998; 61(5): 562-70.

5. FERNANDES, Luciene Chaves; URBANO, Lúcia Carvalho de Ventura. **Eficiência dos testes cromáticos de comparação na discromatopsia hereditária: relato de casos.** Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo, v. 71, n. 4, p. 585-588. Agosto, 2008.

6. GORDON, N. **Colour blindness.** Public Health, v. 112, n. 2, p. 81-84, 1998.

7. JACOBS, G.H. **Evolution of colour vision in mammals.** Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, v. 364, n. 1531, p. 2957-2967, 2009.

8. MARECHAL, M., et al. **“Hereditary color vision deficiency: Physiology, classification, diagnosis and application to aeronautics.”** Journal francais d’ophtalmologie (2019).

9. MELO, Débora Gusmão; GALON, José Eduardo Vitorino; FONTANELLA, Bruno José Barcellos. **Os” daltônicos” e suas dificuldades: condição negligenciada no Brasil?.** Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 24, n. 4, p. 1229-1253, 2014.

10. MERGULHÃO, E. W. T.; ANDRADE, S. H. M. S.; NASCIMENTO, JO do. **Um modelo computacional baseado em Redes Neurais Artificiais para auxiliar o reconhecimento de cores por portadores de Daltonismo.**

11. MOROZ, Daniel et al. **“Localization and patterns of Cerebral dyschromatopsia: A study of subjects with prosopagnosia.”** Neuropsychologia vol. 89 (2016): 153-160. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.06.012

12. NEITZ, M.; NEITZ, J. **Molecular genetics of color vision and color vision defects.** Archives of Ophthalmology, v. 118, n. 5, p. 619-700, 2000.

13. NETTO, Augusto Adam et al. **Prevalência de discromatopsia em estudantes de medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.** Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 35, n. 2, 2006.

14. SATO, Mário Teruo et al. **Discromatopsias congênitas e condução de veículos.** Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 65, n. 1, p. 53-58, 2002.

15. STEWARD, JM; Cole, BL. **What do color vision defectives say about everyday tasks?** Optometry and Vision Science. 1989;66288- 295

16. SHARPE, Lindsay T. et al. **Opsin genes, cone photopigments, color vision, and color blindness.** Color vision: From genes to perception, p. 3-51, 1999.

17. MAIA, A. **Representação Gráfica de Mapas para Daltônicos: um estudo de Caso dos Mapas da Rede Integrada de Transporte de Curitiba.** Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2013.

Data de aceite: 19/05/2021

Anne Karoline Pires de Jesus

Letícia Benevenuto

Ariany Oliveira Silva

Reigson Alves Dias

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Igor Caldeira Silva

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas cursando com deficiência completa na produção de insulina. A base etiológica do processo de autoimunidade que deflagra o DM1 começou a ser descrita por Ungar e Col, ainda na década de 1960, evidenciando a presença de anticorpos antitireoidianos e antimucosa gástrica em pacientes portadores de insulite. O processo de agressão ao pâncreas é mediado principalmente pelo sistema imunológico e gera elevação sustentada dos níveis glicêmicos. O DM1 é responsável por cerca de 5% a 10% de todos os casos de DM e é subdividido em tipos 1A, tipo 1 B e Latent Autoimmune Diabetes of the Adult (LADA).^{2, 20, 23, 29}

As manifestações clínicas do DM1 são deflagradas quando há o acometimento de praticamente todas as células β pancreáticas. Normalmente, as manifestações da doença

se apresentam de forma aguda e intensa em crianças e adolescentes e de maneira lenta e progressiva nos adultos, caracterizando a forma LADA. Em consequência do déficit total da produção de insulina, o paciente portador de DM tipo 1 apresenta um quadro sustentado de hiperglicemia, tornando a reposição de insulina exógena a única forma de garantir o controle dos níveis glicêmicos adequados para manutenção da homeostase e funcionalidade de todos os tecidos.²⁸

A hiperglicemia se manifesta através de sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva ou através de complicações agudas graves como a cetoacidose diabética e o estado hiperosmolar não cetótico. Já a hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.¹

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Segundo a Associação Americana de Diabetes e a Organização Mundial da Saúde, o diabetes tipo 1 é subdividido em diabetes autoimune (mediado por imunidade, tipo 1A) e diabetes idiopático com destruição de células beta (tipo 1B). Na doença, ocorre um desequilíbrio nos mecanismos de tolerância aos antígenos próprios e isso resulta na insulite que são infiltrados inflamatórios compostos de linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas. As células T-CD4 ativadas (CD4+) agem no processo da insulite, determinando reações inflamatórias e

secreção de citocinas, especialmente interleucina 1 (IL-1), interferon g (IFN-g) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), culminando com a morte das células-beta (imunidade celular). As células T CD4+ também funcionam como células auxiliares ativadoras das células T-CD8 e linfócitos B produtores de auto anticorpos.^{7, 18.}

Devido à destruição das células β pancreáticas, que são produzidas nas ilhotas de Langerhans, a produção da insulina, que é o hormônio responsável pela entrada da glicose na célula, é comprometida fazendo com que esta fique retida na corrente sanguínea, deixando o portador em um estágio hiperglicêmico. Acredita-se que o processo seja desencadeado pela agressão das células beta por fator ambiental (sobretudo, infecções virais) em indivíduos geneticamente suscetíveis. Essa suscetibilidade genética é, na maioria dos casos, conferida pelo sistema HLA (human leucocyte antigen; antígeno leucocitário humano): cerca de 95% dos pacientes brancos com DM1 têm antígenos HLA DR3 ou DR4, enquanto 55 a 60% têm ambos. Os genes HLA contribuem com mais de 50% do risco genético do diabetes tipo 1. Há genótipos HLA que aumentam o risco e genótipos que conferem proteção, como o haplótipo HLA DQ6.^{4, 24, 32}

Alguns agentes etiológicos foram apontados como desencadeantes da autoimunidade, como os vírus Coxsackie e o vírus da rubéola. Toxinas (pesticidas, nitratos), carência de vitamina D e alguns alimentos, como a introdução precoce do leite de vaca e de cereais, também são fatores que podem ativar esse mecanismo autoimune.⁷

Na maioria dos casos, a agressão inicial das células beta ocorre indiretamente, ou seja, anticorpos produzidos contra antígenos virais acabam lesionando as células betas devido ao mimetismo molecular entre antígenos virais e antígenos dessas células.³²

Existem também auto anticorpos que fazem uma destruição autoimune da célula beta, sendo que os principais são: os auto anticorpos anti-ilhotas (ICA), anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65) e tirosinofosfatases IA-2 e IA-2b. Em grande parte dos casos, os auto anticorpos estão positivos já nas fases iniciais da doença, precedendo a hiperglicemia por meses a anos (estágio pré-diabético). Quanto maiores os níveis de anticorpos presentes e quanto mais elevados forem seus títulos, maior a chance de o indivíduo desenvolver a doença.^{4, 7, 18, 24, 32}

DIABETES MELLITUS TIPO 1A

O DM1A compreende 90% dos casos de diabetes da infância e 5% a 10% daqueles de início na idade adulta, visto que 40% do DM1A ocorre até os 20 anos de idade. Sua prevalência é inferior a 1%. Há predomínio na raça branca, porém sua incidência é variável entre populações e áreas geográficas, refletindo diferentes genes de suscetibilidade e fatores ambientais desencadeantes. Em algumas populações, foi observada forte associação entre antígeno leucocitário humano (human leucocyte antigen, HLA) DR3 e DR4. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente compreendida, acredita-se que além da predisposição genética, fatores ambientais possam desencadear a resposta autoimune.^{7, 29}

Os principais genes de suscetibilidade codificam moléculas polimórficas de HLA e, em particular, alelos dos genes MHC de classe II (DR, DQ e DP). Polimorfismos de genes individuais fora do MHC também contribuem para o risco de diabetes, mas evidências

recentes sugerem que existem genes adicionais não-HLA que determinam a suscetibilidade ligada ao MHC.¹⁴

Os marcadores conhecidos de autoimunidade são: anticorpo anti-ilhota (islet cell antibody, ICA), auto anticorpo anti-insulina (insulin autoantibody, IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco.²⁹

De forma clássica, a deflagração dos sintomas do diabetes tipo 1 autoimune ocorre de maneira aguda, sendo possível definir com clareza a data de início dos sintomas.¹

DIABETES MELLITUS TIPO 1B

O DM1 idiopático ou DM tipo 1B (DM1B) representa 4 a 7% dos pacientes com DM1 recém-diagnosticado e inclui casos de deficiência absoluta de insulina que não são imunomediados e não estão associados ao HLA. Indivíduos com esse tipo de diabetes apresentam com frequência cetoacidose com graus variados de deficiência insulínica entre os episódios. O DM tipo 1B foi descrito inicialmente em africanos e asiáticos e tem sido mais detalhadamente observado em outras populações, surgindo uma nomenclatura nova de “DM com tendência à cetose”.

A patogênese de deficiência insulínica no DM1B ainda não é conhecida, porém foi referido, em publicação recente, que mutações no gene da insulina podem ocasionalmente ser encontradas em crianças e jovens com DM1B. É atribuída aos casos de DM1 nos quais os auto anticorpos não são detectáveis na circulação. O diagnóstico apresenta limitações e pode ser confundido com outras formas de DM diante da negatividade dos auto anticorpos circulantes, de modo concomitante com a necessidade precoce de insulino terapia plena.^{20,29,32}

DIABETES TIPO LADA

Trata-se de uma forma de diabetes autoimune em que a velocidade da destruição das células beta pancreáticas é mais lenta do que a habitualmente observada no DM1. Em geral, manifesta-se entre 30 e 50 anos de idade, mas pode ocorrer mais cedo ou mais tardiamente. O LADA representa o tipo mais comum de diabetes autoimune em adultos e, possivelmente, a forma mais prevalente de DM autoimune em geral. Pacientes com LADA compartilham aspectos genéticos do DM1 e do DM2. Os principais anticorpos identificados são os ICA e os Acs anti-GAD, de forma isolada ou em combinação com os Acs anti-IA-2 e os Acs anti-ZnT8. O fenótipo é peculiar, pois os pacientes não são obesos, têm diagnóstico de DM numa idade compatível com diagnóstico de DM tipo 2. Inicialmente a doença pode ser controlada com agentes orais, mas apresentam sinais de progressiva perda de função da célula β9 e eventualmente necessitam de insulina, por definição, após pelo menos seis meses depois de se confirmar o diagnóstico de DM.^{20,32}

EPIDEMIOLOGIA

O diabetes é uma situação clínica frequente que acomete cerca de 7,6% da população adulta entre 30 e 69 anos e 0,3% das gestantes. Alterações da tolerância à glicose são observadas em 12% dos indivíduos adultos e em 7% das grávidas. O diabetes tipo 1 apresenta uma distribuição racial pouco uniforme com uma frequência menor em indivíduos negros e asiáticos e uma frequência maior na população europeia, principalmente nas populações provenientes de regiões do norte da Europa.^{1,2}

A incidência do diabetes tipo 1 apresenta taxas por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade, as quais variam, por exemplo, entre 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia. Uma criança na Finlândia tem quase 40 vezes mais chances de desenvolver diabetes tipo 1 do que uma criança no Japão e quase 100 vezes mais probabilidade ter a doença do que uma criança na região de Zunyi, China.^{8,29}

Homens e mulheres são igualmente afetados pelo DM1, mas nos países com alta prevalência da doença, predomina-se o gênero masculino, com diagnóstico após os 20 anos de idade. Em 2017, o número mundial de pessoas com DM1, na faixa etária de 0 a 19 anos, foi aproximado em 1.104.500, com estimativa de surgimento de 132 mil casos novos por ano.^{2,29}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A característica marcante do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é a destruição seletiva de células produtoras de insulina no pâncreas (Figura 6.1).⁸

De uma forma geral, a instalação do quadro de diabetes tipo 1 é relativamente abrupta e muitas vezes o indivíduo pode identificar a data de início dos sintomas. Na fase clinicamente manifesta do DM1, o paciente apresenta sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado). A cetoacidose diabética pode ser a primeira manifestação da doença, sendo que o não reconhecimento desta condição promove progressiva deterioração metabólica que pode levar a sérias sequelas ou mesmo ao óbito. A cetoacidose diabética (CAD) ocorre quando há déficit absoluto de insulina, estimulando a liberação de hormônios contrarreguladores, como glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio de crescimento. Essas respostas hormonais estimulam a produção hepática e renal de glicose enquanto reduzem sua utilização nos músculos, no fígado e no tecido adiposo. Como consequência, ocorre hiperglicemia, liberação de ácidos graxos a partir do tecido adiposo (lipólise) e oxidação hepática de ácidos graxos a corpos cetônicos.⁵

Na doença ocorrem alterações no metabolismo de hidratos de carbono, lipídios e de proteínas, assim como alterações estruturais em diversos sistemas orgânicos incluindo microangiopatia (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macroangiopatia (doença coronariana, insuficiência arterial periférica, etc). Durante o estado hiperglicêmico de longa duração no DM, a glicose forma pontes covalentes com as proteínas plasmáticas através de um processo não enzimático, conhecido como glicação. A glicação proteica e a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) desempenham um papel importante na patogênese das complicações diabéticas. A glicação das proteínas interfere nas funções normais e modifica as conformações moleculares, alterando a atividade enzimática e

interferindo no funcionamento dos receptores. Os AGEs ligam-se não apenas às proteínas, mas também aos lipídios e ácidos nucleicos, favorecendo as complicações diabéticas.^{2, 30}

As complicações crônicas do diabetes mellitus (DM) ocorrem principalmente devido o controle inadequado, do tempo de evolução e de fatores genéticos da doença. Essas complicações microvasculares englobam a nefropatia diabética, a retinopatia diabética e a neuropatia diabética. As complicações crônicas macrovasculares, como o próprio nome diz, são resultantes de alterações nos vasos e causam infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica.³⁰

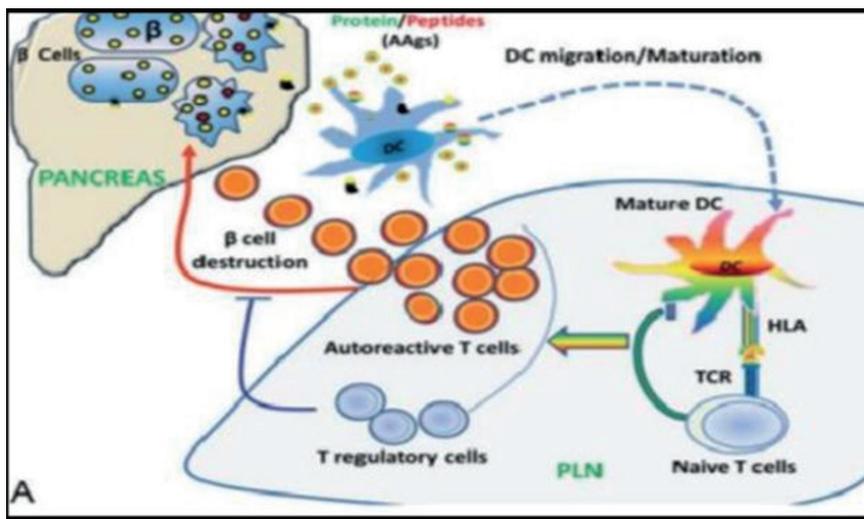


Fig. 6.1: destruição autoimune das células beta pancreáticas.³⁵

DIAGNÓSTICO

De acordo com as recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) o diagnóstico é confirmado por meio da glicemia de jejum, glicemia 2 horas após o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Os valores adotados para o diagnóstico, de acordo com a Diretriz da SBD do ano de 2020, estão descritos no quadro abaixo (quadro 6.1).²⁹

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

Quadro 6.1: critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.

A confirmação do diagnóstico de DM necessita da repetição dos exames alterados em uma segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas de hiperglicemia. Para pacientes com os sintomas clássicos, como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem realizar uma glicemia ao acaso e independente de jejum, sem necessidade de uma

segunda amostra caso se verifique glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL. ²⁹

Esses parâmetros diagnósticos sofreram mudanças nas últimas décadas, uma vez que valores glicêmicos mais baixos se mostraram mais eficazes na redução do risco de complicações micro e macrovasculares. Essas mudanças são apresentadas no quadro abaixo (quadro 6.2). ¹³

Ano de aplicação	Valores de referência
1979	A National Diabetes Data Group definiu o nível glicêmico de jejum de 140 mg/dL (7,8mmol/L) ou glicemia pós-TOTG em 200mg/dL (11,1 mmol/L).
1997	A Associação Americana de Diabetes (ADA) juntamente com a Organização Mundial de Saúde reduziu o ponto de corte para 126mg/dL (7 mmol/L). A ADA introduziu-se o termo " glicemia de jejum alterada" para os valores de 110 a 126mg/dL (6,1 a 7,0 mmol/L).
2004	A ADA reduziu o ponto de corte de 110 para 100 mg/dL (6,1 para 5,5 mmol/L) para glicemia de jejum.
2010	Introduziu-se a HbA1c como forma de diagnóstico de diabetes.

Quadro 6.2: Mudança dos valores glicêmicos para diagnóstico nas últimas décadas.

TOTG

O TOTG é considerado um teste diagnóstico reservado para situações especiais como, por exemplo, quando a glicemia de jejum é inconclusiva, no diabetes gestacional e em pacientes com glicemia alterada. Inicialmente é coletado uma amostra de sangue para dosagem da glicemia, em seguida administra-se 75g de Dextrol (glicose anidra), dissolvido em 250 a 300 mL de água. Uma nova amostra é coletada após duas horas. ³²

HEMOGLOBINA GLICADA

A hemoglobina glicada (HbA1c) permite a estimativa dos níveis glicêmicos médio dos últimos 3 a 4 meses e é menos susceptível à interferência do estado de jejum do paciente no momento da realização do teste. Esse tipo de teste fornece uma medida indireta da glicemia e pode sofrer alterações significativas em algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e estado urêmico. Por esse motivo, a confirmação diagnóstica do estado de tolerância à glicose, preferivelmente é realizado através da dosagem glicêmica direta. Outros fatores, como idade e etnia, também podem interferir no resultado da HbA1c.

Para maior confiabilidade na classificação e diagnóstico de DM, a determinação da HbA1c deverá ser realizada pelo método padronizado no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). ²⁹

PESQUISA POR AUTO ANTICORPOS

Apesar do rastreio de auto anticorpos não ser fundamentalmente determinante para o diagnóstico, no DM tipo 1 A, em grande parte dos casos é identificável a positividade para os anticorpos anti-ilhota (ICA), anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8) positivos.²⁹

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As recomendações atuais da Sociedade Brasileira de Diabetes para o tratamento do DM1, se baseiam em alguns pilares sendo eles:

- Administração correta da exógena de insulina;
- Monitorização;
- Mudança de hábitos de vida: incluindo-se nessa última alimentação e atividade física;
- Orientações para os pacientes e para seus familiares.

O tratamento não medicamentoso consiste na terapia nutricional, que tem como objetivo melhorar a qualidade de vida, além de prevenir e tratar complicações agudas e crônicas no diabetes. A importância desse tipo de tratamento torna-se cada vez mais inquestionável, uma vez que há melhora significativa dos níveis glicêmicos, reduzindo a hemoglobina glicada em 1,0 a 2,0 % após três a seis meses de seguimento com profissional especializado. Dessa forma, é evidente que associação das medidas não farmacológicas com as farmacológicas são na redução das complicações da doença.⁹

O seguimento nutricional com um profissional capacitado tem como principal objetivo a adequação do estilo de vida a longo prazo, avaliação dos resultados com o plano alimentar proposto, facilitando a intervenção quando necessário. É importante ressaltar, no entanto, que a elaboração do plano alimentar seja construída de maneira individualizada com adequação para realidade de cada paciente, observando principalmente o custo da dieta proposta, estilo da alimentação familiar, barreiras psicológicas para uma alimentação saudável, entre outros.^{9, 29}

O incentivo à prática de atividade física em pacientes diabéticos é fundamental. Apesar de não ser considerada uma forma de prevenção, no DM tipo 1 devido ao seu caráter autoimune, a prática regular de atividades aeróbicas em moderada e alta intensidade se mostram eficazes na redução do risco cardiovascular e da mortalidade desses pacientes. Além disso, o aumento da aptidão cardiorrespiratória diminui a resistência insulínica e melhora os níveis lipídicos e a função endotelial. Em relação aos exercícios de resistência ainda não é claro o benefício, mas acredita-se que possam ajudar na minimização do risco de hipoglicemia induzida pelo exercício. Já os exercícios de flexibilidade e equilíbrio são fundamentais para os idosos com a patologia, uma vez que esses possuem mobilidade articular limitada devido aos produtos finais da glicação que são acumulados durante o

envelhecimento e acelerados pela hiperglicemia, além de melhorar o equilíbrio e a marcha, mesmo quando já instalada a neuropatia periférica.⁹

Como o DM1 é caracterizado por ser uma doença autoimune com deficiência completa na produção de insulina, o tratamento medicamentoso se baseia na reposição desse hormônio. Nos últimos 150 anos, ocorreram avanços notórios em relação ao papel do pâncreas e o desenvolvimento da insulina. No ano de 1889 foi descoberta a importância do pâncreas na regulação da glicose, uma vez que Joseph Von Mering e Oskar Minkowski removeram pâncreas de cães, resultando em óbito por diabetes. Em 1910, Edward Albert Sharpey-Schafer levantou a hipótese de que o diabetes ocorre devido à deficiência de um produto químico de origem pancreática denominado de insulina. Em 1921, Frederick Banting e Charles Best reverteram os diabetes induzidos em cães com uma substância sintetizada pelas células das ilhotas pancreáticas de cães saudáveis, assim originando descoberta da insulina. Em conjunto com James Collip e John Macleod, purificaram a insulina bovina e iniciaram o tratamento em pacientes com DM. Essa descoberta trouxe grande impacto para os portadores de deficiência insulínica, que certamente tinham um prognóstico sombrio e passaram a apresentar melhora significativa com aumento da sobrevida.^{29, 27}

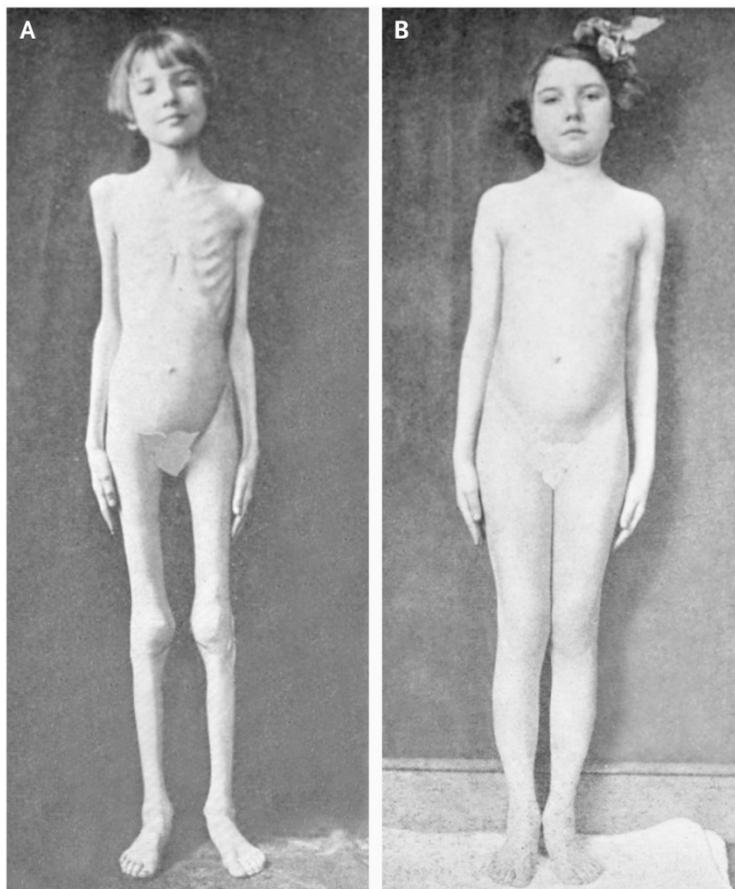


Fig. 6.2: antes e depois de uma paciente tratada com insulina em 1922.²⁷

Após a descoberta da insulina, houve redução significativa da mortalidade dos pacientes portadores de DM tipo 1, uma vez que se tornou possível a intervenção precoce nos quadros agudos de cetoacidose diabética e nos quadros crônicos de inanição devido a um estado catabólico levando à doença degenerativa crônica.²¹

Nos casos de DM1, a insulino terapia deve ser introduzida imediatamente após o diagnóstico e a administração deve ser feita preferencialmente por via subcutânea. A insulina que mimetiza a secreção basal de escolha é a de ação prolongada ou intermediária (1 ou 2 vezes ao dia). Enquanto a insulina de ação rápida ou curta é a de escolha para ser administrada antes das refeições e sua dosagem é ajustada de acordo com os níveis glicêmicos e com a quantidade de glicídios a serem ingeridos.^{24, 29}

O autocontrole dos níveis glicêmicos faz parte do novo pilar de tratamento. O paciente deve manter as metas glicêmicas, assim como a realização de atividade física regular, alimentação saudável e o controle emocional. A glicemia capilar deve ser monitorizada aproximadamente 4 vezes ao dia, antes das refeições e ao deitar, esporadicamente durante a noite, para o ajuste adequado da dose de insulina.²⁴

Em 1993, foi publicado um estudo americano denominado Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). O estudo randomizado avaliou 1.441 indivíduos com DM1 entre 1982 e 1993, sendo o principal objetivo comparar a terapia intensiva (INT) mantendo os níveis glicêmicos próximos da faixa não diabética com a terapia convencional (CON), que mantém o controle de glicose em níveis suficientes para manter o paciente apenas assintomático. Seus resultados, compatíveis com metanálise recentes, são a base do uso da terapia intensiva com insulina no DM1, pois demonstram redução das complicações a longo prazo da doença, como a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia. Além de se mostrar efetiva nos pacientes com complicação já estabelecida, em suas fases iniciais.)²¹

O quadro 6.4 demonstra as metas glicêmicas de acordo com a Internacional Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Tais metas se enquadram em todas as faixas etárias, tentando atingir o perfil mais próximo possível do fisiológico. É importante ressaltar a necessidade do tratamento individualizado, na tentativa de evitar oscilações de hipo e hiperglicemia, situações extremamente danosas ao sistema nervoso central.²⁹

	Glicemia pré-prandial	Glicemia pós-prandial	Glicemia ao deitar	Glicemia da madrugada	HbA1c
Todas as idades	70 a 130 mg/dL	90 a 180 mg/dL	120 a 180 mg/dL	80 a 140 mg/dL	< 7,0%

Quadro 6.3: metas glicêmicas ideais propostas pela ISPAD.²⁹

PROGNÓSTICO

Apesar da difusão do tratamento insulínico ter mudado o curso da doença, a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes portadores de DM 1 ainda são menores quando comparado a indivíduos saudáveis. Em um estudo de coorte realizado na Escócia, de todos os indivíduos vivos no país com diabetes tipo 1 que tinham 20 anos ou mais em 2008 a 2010, concluiu-se que há uma perda na expectativa de vida de 11,1 anos para pacientes portadores de DM1 e do sexo masculino em relação aos não portadores; e uma diminuição da expectativa de vida de 12,9 anos para as mulheres. No geral, essa redução

deve-se à doença isquêmica do coração, mas a morte por coma diabético ou cetoacidose foi associada à maior porcentagem da perda estimada antes dos 50 anos. ^{16,17}

COMPLICAÇÕES

Embora o diabetes tipo 1 corresponda de 5% a 10% de todos os pacientes com diabetes, geralmente as complicações relacionadas à essa patologia surgem precocemente quando comparado ao tipo 2. Essas podem ser divididas em complicações microvasculares e macrovasculares, que são responsáveis pela morbidade e mortalidade da doença. ⁶

MICROANGIOPATIA

- Nefropatia

A nefropatia diabética é causa mais comum no mundo de insuficiência renal crônica. Dentre os pacientes portadores de diabetes, estima-se que 30 a 40% desenvolverão essa complicação em algum momento na evolução da doença. No entanto, dados recentes estimam a diminuição dessa porcentagem, provavelmente como reflexo dos esforços no controle glicêmico e na hipertensão. ⁶

Essa complicação é representada pela tríade: hipertensão, albuminúria e insuficiência renal. Mogensen CE descreveu cinco estágios clássicos para a instalação da nefropatia no diabetes:

- a. O estágio 1 é caracterizado pela hiperfiltração glomerular, onde ocorre aumento da pressão intracapilar com conseqüente aumento da taxa de filtração levando à hipertrofia renal. ⁶
- b. O estágio 2 é denominado de estágio silencioso, em que ocorre alterações histológicas como espessamento da membrana basal e expansão mesangial. ⁶
- c. No estágio 3 a microalbuminúria está presente. Geralmente de 5 a 10 anos após o diagnóstico de DM1. É considerada como o primeiro marcador da nefropatia diabética. Nesse estágio, a taxa de excreção de albumina é aumentada, na faixa de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 30 a 300 mg/dia , já demonstrando alterações estruturais glomerulares. ⁶
- d. No estágio 4, é notável a macroalbuminúria, geralmente aparecendo de 10 a 15 anos após o diagnóstico inicial da doença. Tal achado é altamente preditivo para insuficiência renal, caso o tratamento da doença de base não esteja otimizado. Nessa fase, os níveis de albuminúria estão superiores a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 300 mg/dia . Mais de dois terços dos pacientes que estão no estágio 4, podem apresentar hipertensão arterial sistêmica. ⁶

- e. O estágio 5 é marcado pela insuficiência renal propriamente dita, muitas vezes com evolução aguda para um quadro de uremia. As opções terapêuticas nesse estágio de doença são a diálise ou transplante renal. O transplante simultâneo pâncreas-rim demonstra uma melhor taxa de sucesso quando comparado ao transplante renal isolado. ⁶

A Associação Canadense de Diabetes recomenda que a triagem para nefropatia em pacientes com DM1 deve ter início 5 anos após o diagnóstico com seguimento anual. ^{6,26}

- Retinopatia

A retinopatia diabética (Fig 6.3) é a principal causa de novos casos de déficit visual entre a faixa etária de 20 a 74 anos. É mais comum no DM1 e sua incidência está fortemente relacionada ao tempo de doença. Está presente em aproximadamente 25% dos indivíduos com DM1 após cinco anos do diagnóstico, aumentando para 60%, 80% e 100% após, respectivamente, 10, 15 e 20 anos. Existem evidências de que indivíduos com diabetes mal controlado ou não tratado desenvolvem mais complicações do que aqueles com o diabetes bem controlado. Porém, em algumas circunstâncias, as complicações do diabetes são encontradas mesmo antes da hiperglicemia, evidenciando a grande heterogeneidade desse distúrbio metabólico. ^{29, 30}

A progressão dessa complicação pode ser dividida em três etapas. A fase inicial não proliferativa é caracterizada pela presença de microaneurismas que podem evoluir com exsudatos e hemorragias devido à fragilidade capilar e à redução da espessura do vaso. Essa fase aparece em quase todos os pacientes acometidos por DM1 após 20 anos do início da doença. A segunda etapa é definida como retinopatia pré-proliferativa. E a terceira é a fase proliferativa, em que há risco de descolamento de retina e hemorragia vítrea. A avaliação oftalmológica deve começar 5 anos após o diagnóstico de DM1. A presença dessa complicação requer monitorização e controle agressivo dos níveis glicêmicos, pressóricos e lipídêmicos. A laserterapia é uma opção de tratamento que tem se mostrado eficaz na redução das áreas lesadas. ⁶

Como já descrito, o estudo “The Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT- estudo realizado no ano de 1983 até 1993, o qual comparava terapia intensiva da DM em relação a convencional) demonstrou que a terapia intensiva retardou o desenvolvimento e a progressão da retinopatia no DM1, uma vez 6.5 anos de terapia intensiva com a média de HbA1c em torno de 7% reduzia substancialmente o as complicações microvasculares em relação terapia convencional, com média de 9%. ^{12, 30}

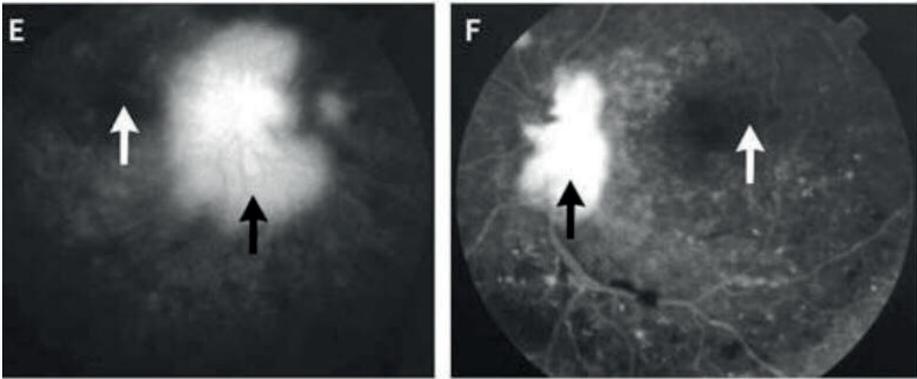


Fig.6.3: demonstração de uma retinopatia diabética proliferativa bilateral grave com significativa neovasculariza o do disco óptico, especialmente no olho direito. Conforme mostrado nos painéis E e F, a hiperfluorescência no disco óptico indica vazamento causado pela neovasculariza o (setas pretas), áreas pontuais de hiperfluorescência espalhadas por todo o fundo correspondem a microaneurismas, e uma área aumentada de hipofluoresc ncia na mácula indica isquemia macular. ³⁴

- Neuropatia

A neuropatia diabética (Figura 6.4) refere-se a um grupo complexo de condi es que se enquadram em duas categorias principais, sendo elas focal ou generalizada. A neuropatia focal   caracterizada principalmente pela síndrome do túnel do carpo, paralisia do nervo fibular e do terceiro nervo craniano. A neuropatia generalizada se apresenta como sensitiva ou motora, em que frequentemente afeta o sistema auton mico, caracterizada por disautonomia simpática e parassimpática como disfun o card cia, gastroparesia e disfun o erétil. Em consequência da neuropatia periférica sensorial,   comum a suscetibilidade   forma o de lesões plantares que frequentemente evoluem para mal perfurante plantar, infec es tissulares graves, necrose gangrenosa e necessidade de amputa o (Figura 6.5). ⁶

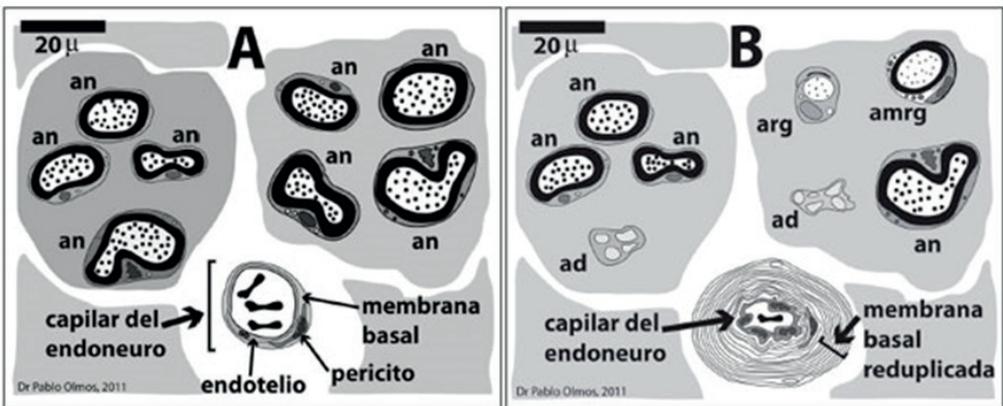


Fig.6.4: A) corte histológico de um nervo periférico mielinizado normal. B) nervo perif rio afetado por neuropatia diabética. ²⁵



Fig.6.5: ulceração digital com osteomielite subjacente em um paciente diabético com neuropatia, mas com perfusão vascular normal. ³³

MACROANGIPATIA

- Complicações cardiovasculares

O risco relativo de complicações cardiovasculares em pacientes com DM1 é de até 10 vezes maior do que em indivíduos não diabéticos, principalmente em pacientes que já apresentam complicações características da doença como nefropatia diabética, neuropatia autonômica, dislipidemia e hipertensão. ⁶

- Hipoglicemia

É uma das complicações agudas mais comuns da insulinoterapia. Cerca de 25% dos pacientes com diabetes tipo 1 apresentam essa complicação. A hipoglicemia pode se manifestar com cefaleia, tremor de extremidades, alterações de humor, sudorese, confusão mental, sonolência, fadiga, fraqueza e em casos mais graves, convulsões, perda de consciência, coma e morte. ¹⁰

A hipoglicemia interfere diretamente na qualidade de vida do paciente portador de DM tipo 1, provocando um quadro de estresse emocional permanente que contribui para a dificuldade em manter os níveis glicêmicos adequados. ^{10,19}

O tratamento dessa complicação é feito através da ingestão rápida de carboidratos, administração de glucagon, ou outras medidas ressuscitadoras da glicemia. Além disso, é necessário a otimização das doses de insulina. ^{10,19}

OUTRAS DOENÇAS CONCOMITANTES

Estudos evidenciaram importante associação do DM tipo 1 com outras doenças

autoimunes como hipotireoidismo e doença celíaca. ²²

Estima-se que a Tireoidite de Hashimoto ocorra em cerca de 5% dos pacientes com DM1 e a doença celíaca de 3 a 10%. Por isso, pode-se indicar a triagem anual de hormônios da tireóide, enquanto que a triagem para a doença celíaca inicia-se logo após o diagnóstico e posteriormente após cinco anos do diagnóstico. ⁶

Em relação há outras doenças autoimunes, a doença de Addison é rara e não justifica a necessidade da triagem. ^{6,22}

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, Mirela; GROSS, Jorge L. et al. **Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.
2. BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, Alvaro. **Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 45, n. 2, p. 175-180, 1999.
3. BOSCO, Adriana et al. **Retinopatia diabética**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 49, n. 2, p. 217-227, 2005.
4. BRASIL, F.; PONTAROLO, R.; CORRER, C. J. **Qualidade de vida em adultos com diabetes tipo 1 e validade do DQOL-Brasil**. Revista De Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada, v. 1, p. 105-112, 2014.
5. DAMIANI, Durval. **Complicações Hiperglicêmicas agudas no Diabetes Melito Tipo 1 do Jovem**. Arq Bra Endocrinol Metab, v. 52, n. 2, p. 367-374, 2008.
6. DANEMAN, Denis. **Diabetes tipo 1**. The Lancet , v. 367, n. 9513, p. 847-858, 2006.
7. DAVINI, Elaine et all. **Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 2, p. 166-180, 2008.
8. Devendra, Devasenan; LIU, Edwin; EISENBARTH, George S. **Diabetes tipo 1: desenvolvimentos recentes**. Bmj , v. 328, n. 7442, p. 750-754, 2004.
9. DIANA SHERIFALI, R.; ROBYN, L. **Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee**. Can. J. Diabet, v. 42, 2018.
10. DRISCOLL, Kimberly A. et al. **Fear of hypoglycemia in children and adolescents and their parents with type 1 diabetes**. Current diabetes reports, v. 16, n. 8, p. 77, 2016.
11. FERREIRA, Camila Solarievicz. **Aspectos terapêuticos e metodológicos dos transplantes de células pancreáticas como tratamento do Diabetes Mellitus tipo I: uma revisão de literatura**. 2017.
12. HAINSWORTH, Dean P. et al. **Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study**. Diabetes care, v. 42, n. 5, p. 875-882, 2019.
13. INZUCCHI, Silvio E. **Diagnosis of diabetes**. New England Journal of Medicine, v. 367, n. 6, p. 542-550, 2012.

14. JAHROMI, Mohamed M.; EISENBARTH, George S. **Patogênese celular e molecular do diabetes tipo 1A**. Ciências da vida celular e molecular, v. 64, n. 7-8, p. 865, 2007.
15. José Antonio Aliss et al. **Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus**. Acta Médica Grupo Ángeles, v. 4, n. 1, p. 13-17, 2006.
16. LI, Wei; HUANG, Edgar; GAO, Sujuan. **Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review**. Journal of Alzheimer's disease, v. 57, n. 1, p. 29-36, 2017.
17. LIVINGSTONE, Shona J. et al. **Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010**. Jama, v. 313, n. 1, p. 37-44, 2015.
18. MATSUZAWA, Yuji; IMAGAWA, Akihisa et al. **Um novo subtipo de diabetes mellitus tipo 1, caracterizado por um início rápido e uma ausência de anticorpos relacionados ao diabetes**. New England journal of medicine, v. 342, n. 5, p. 301-307, 2000.
19. MCGILL, Dayna E.; LEVITSKY, Lynne L. **Management of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus**. Current diabetes reports, v. 16, n. 9, p. 88, 2016.
20. MURUSSI, Nadia; MARASCHIN, Jorge de Faria et al. **Classificação do diabete melito**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 95, n. 2, p. 40-46, 2010.
21. NATHAN, David M. et al. **The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview**. Diabetes care, v. 37, n. 1, p. 9-16, 2014.
22. NEDERSTIGT, Christa et al. **Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis**. European Journal of Endocrinology, v. 180, n. 2, p. 135-144, 2019.
23. NERY, Marcia et al. **Diabetes melito tipo 1: pesquisa à clínica**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 2, p. 143-145, 2008.
24. NEVES, C. et al. **Diabetes Mellitus Tipo 1**. Revista Portuguesa de Diabetes, v. 12, n. 4, p. 159-167, 2017.
25. OLMOS, Pablo R. et al. **Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética**. Revista médica de Chile, v. 140, n. 12, p. 1593-1605, 2012.
26. PAPAPOPOULOU-MARKETOU, Nektaria; CHROUSOS, George P.; KANAKA-GANTENBEIN, Christina. **Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis**. Diabetes/metabolism research and reviews, v. 33, n. 2, p. e2841, 2017.
27. POLONSKY, Kenneth S. **The past 200 years in diabetes**. New England Journal of Medicine, v. 367, n. 14, p. 1332-1340, 2012.
28. SEIXAS, Aline Maués Ferreira de Figueiredo; MOREIRA, Alana dos Anjos; FERREIRA, Eleonora Arnaud Pereira. **Adesão ao tratamento em crianças com diabetes Tipo 1: insulino terapia e apoio familiar**. Revista da SBPH, v. 19, n. 2, p. 62-80, 2016.
29. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. 2019.
30. TSCHIEDEL, Balduino et al. **Complicações crônicas do diabetes**. Jornal Brasileiro de Medicina,

v. 102, n. 5, p. 1-10, 2014.

31. VIEIRA, Suzana Maria. **A predisposição genética para o desenvolvimento da microangiopatia no DM1**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 2, p. 375-386, 2008

32. VILLAR, Lucio. **Endocrinologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016

33. SUMPPIO, Bauer. Úlceras nos pés. New England Journal of Medicine, 2000

34. K, Ioannis et al. **Retinopatia diabética proliferativa severa**. New England Journal of Medicine, 2007

35. HAN, S.; et al. **Novel autoantigens in type 1 diabetes**. American Journal of Translational Research, v. 4, p. 379-392, 2013

36. JUAN, J. W.; et al. **Catarata bilateral como primeira manifestação do diabetes mellitus tipo 1**, Medicina: outubro de 2018 - volume 97 - edição 42.

Data de aceite: 19/05/2021

Carlos Alexandre Bezerra Júnior

Annita Maria de Oliveira Fagundes

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Thiago Calandria Obeid

Gabrielle Vasconcelos Silva Santana

INTRODUÇÃO

Podemos discernir quatro momentos essenciais da história da demência pré-senil de Alzheimer. Dois deles são frequentemente associados: a descoberta de Alois Alzheimer em 1906 e a redescoberta pelo estudo de Newcastle nos anos 60 (pouco citada em livros) dando origem às descobertas recentes. Menos mencionado o “pré-Alzheimer”, é conhecida como fase que geralmente demonstra que a doença de Alzheimer sempre existiu, citando Shakespeare ou Cícero que em “De Senectute” atribuiu a alguns homens, àqueles que são “fracos de mente e determinação”, a “debilidade senil, geralmente chamado de ‘dotage’”.^{5,6,13}

A doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, ao se fazer uma autópsia em um cadáver, descobriu no cérebro do falecido, alterações que até então não eram conhecidas. Tratava-se de um problema de dentro dos neurônios, os quais apareciam atrofiados em vários lugares do cérebro, cheios de placas estranhas e

fibras retorcidas, enroscadas umas nas outras gerando uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios. A Doença de Alzheimer, a mais comum patologia que cursa com demência, é uma encefalopatia crônica onde as células se deterioram lentamente e cada vez mais, causando atrofia cerebral.^{5,6,17,33}

Alzheimer descreveu o caso de Aguste D. uma mulher de 51 anos, que se internou no Asilo Municipal para Lunáticos e Epilépticos, em Frankfurt, em 25 de novembro de 1901. Em sua hospitalização, ela foi examinada pelo especialista médico Alois Alzheimer; enquanto consultava, ela sabia tinha ciência do próprio nome, mas não o sobrenome de sua família ou nome de seu esposo. Alzheimer relata que enquanto delineava os documentos elaborados relativos à essa paciente, ela ficava sentada na cama com uma “expressão desolada”.^{5,6,13}

A doença é caracterizada por afetar principalmente a memória e a função mental (por exemplo, incapacidade de raciocinar, entender e falar.), mas também pode conduzir a outros problemas, como confusão, alterações de humor, perda de orientação temporal e espacial. O Alzheimer afeta muito a qualidade de vida, reduzindo a capacidade da pessoa de cuidar de si mesma (higiene, roupas, controle de sua vida emocional e profissional), prejudicando também habilidades como a escrita. O Alzheimer é uma doença derradeira e levará a um enfraquecimento geral da saúde a medida que vai progredido. No entanto, a causa mais comum de morte, é a pneumonia, pois a medida que a doença

progredir, o sistema imunológico não consegue desempenhar totalmente a sua função, acarretando em maior vulnerabilidade para adquirir infecções em geral, principalmente do sistema respiratório.^{5,6,11,32}

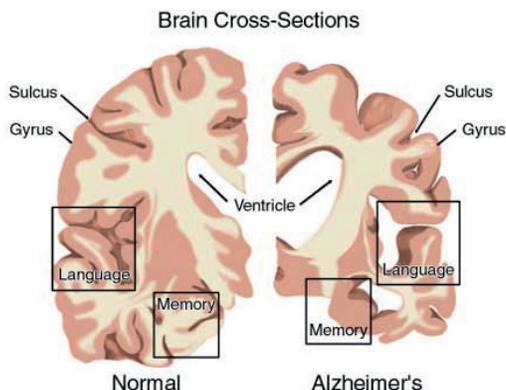


Fig. 7.1: o cérebro de um paciente com Alzheimer, há um encolhimento d córtex, danificando as regiões envolvidas com elaboração de raciocínios, planos e lembranças. Esse encolhimento é principalmente grave no hipocampo, uma região do córtex que exerce papel importante na formação de novas lembranças.¹⁷

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Embora esteja claro que a DA de início precoce é principalmente determinada geneticamente, a etiologia da doença de início tardio ainda precisa ser elucidada, aparentando depender de fatores genéticos e ambientais, isto é, multifatoriais. As formas familiares monogênicas são excepcionais (<1% dos casos) e caracterizadas por um início precoce (antes dos 60 anos). A grande maioria dos casos de DA é casual, para a qual foram estabelecidos vários fatores de risco: a idade é a principal, com uma incidência que dobra por faixa etária de cinco em cinco anos a partir dos 65. Alguns fatores de suscetibilidade genética também foram identificados, como o e4 do gene que codifica a apolipoproteína E (ApoE e4). Fatores de risco vasculares como pressão alta, diabetes e hipercolesterolemia são associados a um risco aumentado desse declínio cognitivo. Em contrapartida, um alto nível de educação e intelectualidade, consumo moderado de álcool, dieta mediterrânea, prática regular de atividade física, conteúdos interessantes da rede social e atividades de lazer podem ter um efeito benéfico, protetor.^{2,4,9,17,28}

Embora varie amplamente entre os indivíduos, a taxa de progressão para disfunção cognitiva pode perdurar por duas décadas. Diferentemente da forma de início precoce da doença, as evidências indicam que a DA tardia não é determinada geneticamente, embora a existência do ε 4 alelo do APOE no locus do cromossomo 19 é um fator de risco demonstrado e bem aceito para o desenvolvimento da doença. Além disso, mutações em um pequeno número de outros genes associados à doença de início precoce não estão presentes na doença de início tardio. Nem todos os indivíduos que possuem o ε 4 alelo no gene APOE (em seu locus) desenvolveram DA tardiamente, definida porém a sua presença tem-se o aumento do risco de desenvolvimento da doença, promovendo o aparecimento

mais precoce dos sintomas.^{36,37,38}

EPIDEMIOLOGIA

A DA é a enfermidade neurodegenerativa mais frequente associada aos idosos. Além disso, mais de 5 milhões de novos casos da Doença de Alzheimer são enumerados a cada ano no Estados Unidos, e sua incidência aumenta de 1% entre pacientes de 60 a 70 anos a 8% entre os pacientes com 85 anos ou mais.^{15,25}

É notório que a prevalência da DA aumenta significativamente com a idade e a sua incidência também cresce de 2,8 por 1000 pessoas / ano para pessoas entre (65 e 69 anos), para 56,1 por 1000 pessoas / ano para pessoas com mais de 90 anos nos Estados Unidos e na Europa. Aproximadamente 10% das pessoas com mais de 70 anos têm perda de memória significativa. Estima-se também que cerca de 25% a 45% das pessoas com mais de 85 anos possui alguma forma de demência. A duração da progressão da doença é tipicamente de 8 a 10 anos, com um intervalo de 2 a 25 anos após o diagnóstico.^{7,20,22}

A prevalência da doença de Alzheimer é alarmante, nos Estados Unidos por exemplo se concentra mais de 2 milhões de pessoas diagnosticadas e na França, segundo estimativas mais recentes, haveria mais de 610.000 doentes entre os mais de 75 anos.^{14,29}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. Geralmente, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram à medida que a patologia evolui.^{16,39}

Essas manifestações são geralmente acompanhadas por alguns distúrbios comportamentais, tais como: agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão. Transtornos de humor afetam uma porcentagem considerável de indivíduos que desenvolvem doença de Alzheimer em algum ponto da evolução da síndrome demencial. Ademais, há o deterioramento da capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuoespaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas do cotidiano. Os delírios e as alucinações demonstram muitos sinais, podendo ser mais frequentes na fase crônica da doença.^{16,23,39}

O paciente acometido pela doença apresenta uma crescente dificuldade em memorizar, decidir, agir e alimentar-se, até atingir o estado vegetativo.³⁰

Com a progressão da doença, o envolvimento de outras áreas da cognição como por exemplo, a linguagem, o raciocínio abstrato, que é definido como a capacidade de examinar problemas de formas abrangentes e de estabelecer novas conexões entre diferentes conceitos, e a função executiva, ocorrendo em graus variados e geralmente percebidos por terceiros devido à dificuldade no trabalho, no convívio social ou nas atividades domésticas. Os sintomas neurológicos que podem ocorrer mais tardiamente no

curso da doença incluem convulsão, hipertonia, mioclonia, incontinência e mutismo.^{8,24}

DIAGNÓSTICO

Ainda não existe um marcador biológico específico, confiável e definitivo para fechar o diagnóstico da demência pré-senil (DA). Esse diagnóstico é feito, basicamente, pela exclusão de diferentes condições clínicas que causam comprometimento do quadro neurológico. O diagnóstico de certeza só pode ser feito com o exame histopatológico do tecido cerebral, obtido por ensaio diagnóstico após a morte. Alguns estudos mostram que existe uma variação substancial de erro ao se analisar o diagnóstico prévio de demência pré-senil, devido os testes serem breves e de rápida aplicação, podendo apresentar resultados limitofes e não conclusivos uma vez confrontados com a realidade anatomopatológica, A impossibilidade de se construir um diagnóstico de certeza é basicamente responsável pela problemática encontrada pelos pesquisadores na busca por um determinado tratamento.¹¹

Após o último acordo sobre critérios diagnósticos publicado em 1984, o National Institute on Aging (NIA) em interação com a Associação de Alzheimer reformulou essas idéias que foram impressas em maio de 2011, e desenvolveram as recomendações para cada uma das novas fases da doença, reconhecendo 3 estágios: demência presente, Pré-demência "Mild Cognitive Impairment" (MCI) Alzheimer / Prejuízo Cognitivo Leve (PCL), Pré-clínica (assintomática), Definitiva. A prova do diagnóstico da doença de Alzheimer é basicamente baseada em biomarcadores suportados, dentre eles Tau total (T-Tau), Tau fosforilada (P-Tau) e peptídeo beta-amiloide (A β 42) no líquido cefalorraquidiano (LCR). A fase pré-demência, PCL (leve comprometimento de características psicológicas), tem a prova clínica relacionada à mudanças nos biomarcadores como um pilar diagnóstico.¹⁹ Uma notável distinção desses novos critérios, é também a valorização dos marcadores biológicos e das fases iniciais. Os biomarcadores mais estudados e formalmente incorporados a esses critérios de medida quadrada auxiliaram na análise das estratégias de imagem e também no exame do líquido espinhal. Embora muitos estudos conclusivos ainda sejam necessários para medir os biomarcadores dessa enfermidade degenerativa cerebral. Os biomarcadores medem os parâmetros (físicos, biológicos, anatômicos) que serão medidos em organismo vivos, evidenciando características específicas associadas ao método fisiopatológico, resultando em algum consenso: os indícios sugerem que a deposição da supermolécula de beta-amiloide Ab dentro da formação de placas neuríticas e supermolécula de letras em feixes neurofibrilares estão diretamente relacionada à lesão característica de células somáticas. Concluiu-se ainda que esses marcadores, para serem válidos dentro dos critérios diagnósticos, deveriam ser extremamente específicos, uma vez que essas alterações neuropatológicas não parecem ser específicas da DA e podem até ser encontradas em doenças de especialidades médicas alternativas, como demência frontotemporal, demência Vascular e demência com corpos Lewy. Uma vez que as mudanças determinadas pela deposição Ab parecem ser muito mais específicas do que as alterações na TAU, dividiram-se esses dois marcadores biológicos em dois grandes grupos. Primeiro os biomarcadores de acumulação de Ab, que foram encontrados alterados no exame de retenção por imagem de PET / amiloide e baixa concentração no líquido cefalorraquidiano.¹⁹

Os critérios de diagnósticos da doença de Alzheimer, portanto, são: presença de biomarcadores de degeneração e/ou lesão neuronal com elevação da TAU no líquido (total e fosforilada); diminuição da absorção de fluorodeoxyglicose em método de imagem – PET- em áreas topográficas específicas envolvendo o córtex temporoparietal; e atrofia na Ressonância Nuclear Magnética comprometendo as áreas mediais, basais e laterais do córtex dos lobos temporais e regiões mediais e basais parietais são critérios de diagnóstico da doença de Alzheimer. ^{19,27}

O critério para diagnóstico diferencial é baseado na história clínica do paciente, exames laboratoriais, incluindo o exame de líquido cefalorraquidiano (LCR). O exame de imagem na DA inclui também outro distúrbio cognitivo como o Parkinson, que interfere na autonomia do paciente. Esses exames de neuroimagem apresentam importância na diferenciação das demências, entre elas Demência do Corpo de Lewy (DCL), Demência Frontotemporal (DFT), Demência Vascular (DV) e Doença de Alzheimer.¹¹

Tais exames são amplamente utilizados na avaliação inicial dos indivíduos com demências. Destacam-se, neste contexto, os aspectos considerados característicos de determinados tipos de senilidade como atrofia hipocampal ou a presença de infartos corticais e subcorticais e de lesões da substância branca. Algumas técnicas de imagens, bem como modalidades funcionais, estão sendo utilizadas para diferenciar a DA da demência senescente (que pode ser definida como uma condição que envolve processos degenerativos cerebrais decorrentes do envelhecimento associado a doenças crônicas, como diabetes, hipertensão ou maus hábitos cotidianos. Essas condições do envelhecimento necessitam de abordagens e tratamentos específicos). Através da Tomografia por Emissão de Pósitron (PET) em conjunto com a Ressonância Magnética (RM), fazendo uso da perfusão com cálculos do fluxo sanguíneo cerebral regional, é possível diagnosticar e propor um tratamento para a DA sendo usados especificamente fluorodeoxyglicose (F^{18}), que é uma proteína relacionada com a DA, sendo assim possível detectar de forma precoce a doença e também planejar o tratamento, bem antes que os sintomas clínicos se tornem aparentes. ^{19,27}

A tomografia computadorizada (TC) apresenta um uso limitado, porém, é bastante utilizada para afastar patologias de causas secundárias passíveis de tratamento cirúrgico, como tumores, hematomas e hidrocefalia. A RM, devido à um melhor detalhamento anatômico, é o método de escolha na avaliação de atrofia envolvendo a região cerebral como um importante papel diagnóstico diferencial em certas demências. A espectroscopia por ressonância magnética de prótons (1H -ERM) analisa os processos metabólicos e demonstra alterações significativas nos níveis de N-acetilaspártato(NAA) e do mio-inositol (ml). ³

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC):

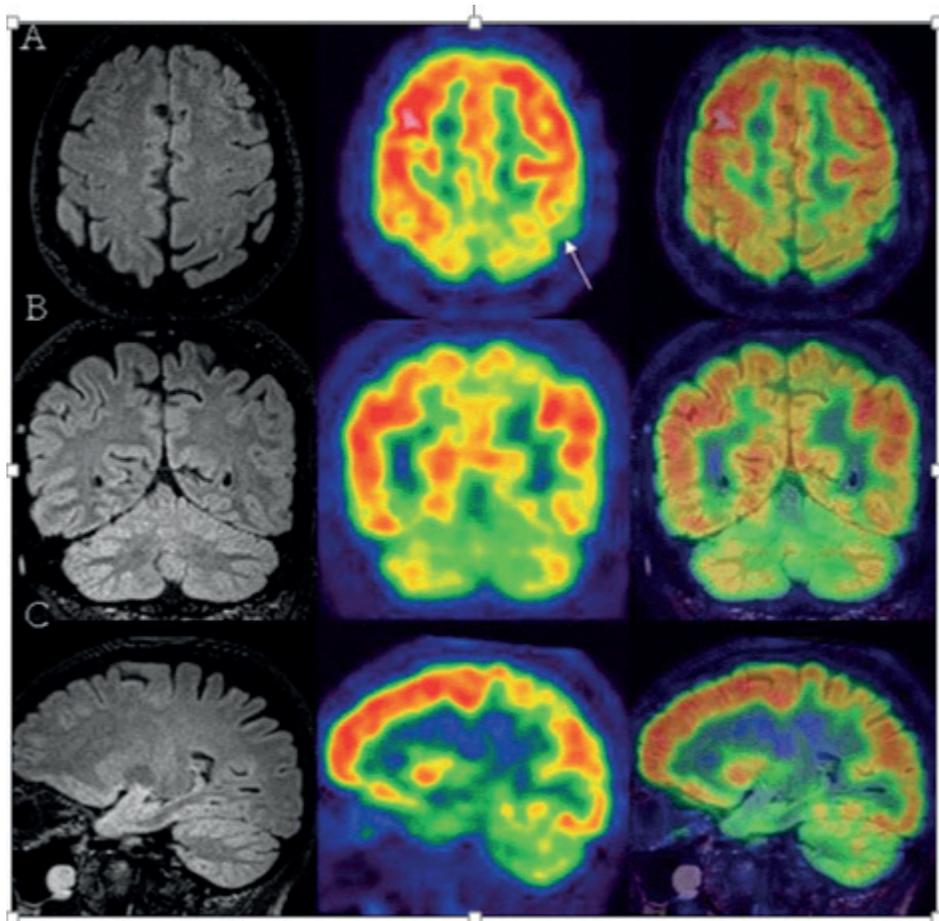


Fig.7.2: TC de um paciente de 49 anos de idade, apresentando leves episódios de esquecimento notados pela sua esposa. Exame neurológico normal, entretanto, apresentou déficit seletivo na memória declarativa. Linhas A, B e C representam imagens de RM, PET. A RM mostra discreta acentuação dos sulcos parietais posteriores.³

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON (PET):

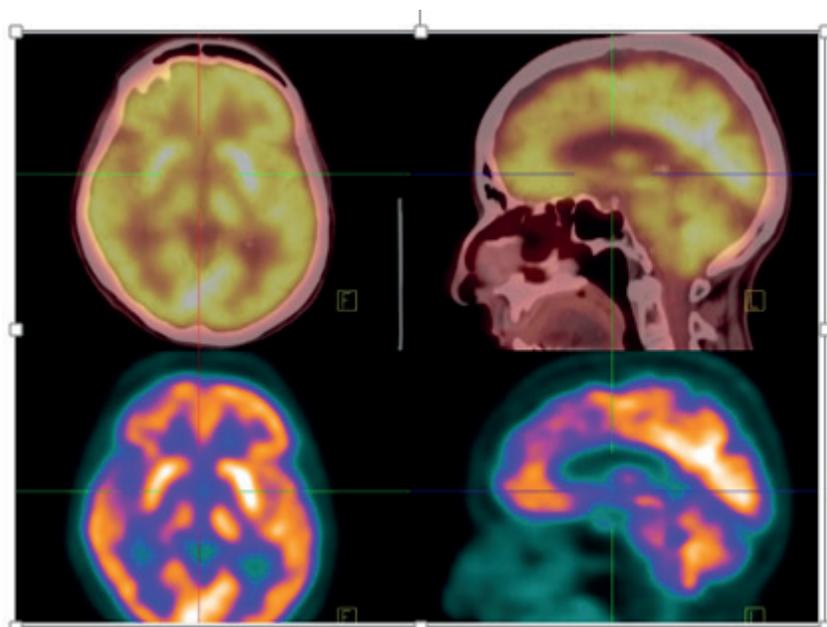


Fig.7.3: PET-CT neurológico, mostrando um radiofármaco na corrente sanguínea chamado de ^{18}F -FDG, análogo a glicose marcada com um átomo de flúor radioativo. Esse material mostra como está à função dos neurônios e permite mapear se existe algum dano. ¹⁹

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Até o momento, não há uma cura definitiva para a demência pré-senil. Os avanços na medicação permitiram aos pacientes uma sobrevida prolongada e uma melhor qualidade de vida, mesmo na parte mais avançada da doença. As pesquisas avançaram, no entendimento dos mecanismos que causam a doença e no desenvolvimento de medicamentos para tratamento. Os objetivos visados na estratégia de tratamento é o alívio dos sintomas existentes ou, pelo menos, permitir que uma parte dos pacientes possuam uma progressão mais lenta da doença, conseguindo permanecer independentes nas atividades da vida diária por um período prolongado. Essa estratégia consiste em um atendimento multidisciplinar com abordagem de tratamento farmacológico e tratamento não farmacológico. ¹

Tratamento farmacológico

Na doença de Alzheimer, acredita-se que uma parte dos sintomas resulta de alterações em uma substância presente no cérebro, um neurotransmissor denominado acetilcolina que é reduzido em pacientes com essa doença. Uma possibilidade no tratamento dessa doença é usar medicamentos que inibam a degradação desse neurotransmissor. A primeira medicação, testado ao longo de trinta anos, foi a fisostigmina, que, apesar de proporcionar a melhoria da memória, foi se tornando menos usada devido à sua meia-vida curta, de aproximadamente 30 minutos, necessitando de administrações frequentes, e pela alta incidência de efeitos colinérgicos colaterais (náusea, vômito, cólica abdominal, suor e

fasciculações).^{1,35}

O Ginkgo biloba (Gb) é uma droga que foi amplamente usada no tratamento do Alzheimer, porém apresentou inconsistência nos resultados das pesquisas científicas que avaliaram a eficácia do Gb em problemas de demência. Foi interpretada principalmente com base em obstáculos metodológicos e, adicionalmente, no aumento da gravidade da demência dentro das amostras decididas. Desde a verificação da inefetividade do Gb na DA intensa, os interesse das pesquisas mais recentes foram voltados para estagios leves e moderados da DA. Um exame multicêntrico realizado por meio de Le Bars et al. (1997) aconselharam que o remédio com extrato EGb761, popularmente conhecido como Ginkgo biloba, testado por cinquenta e duas semanas forneceu benefícios modestos, porém objetivamente detectáveis por meio de ADASCog, que é uma subescala cognitiva que visa uma breve avaliação neuropsicológica em pacientes com Alzheimer e demência vascular em vários níveis de gravidade médica.^{1,21}

Medicamentos que atuam sobre o neurotransmissor acetilcolina, que são aprovados para ser utilizados no Brasil, em casos de demências superficiais e moderadas, são os inibidores da acetilcolinesterase ou anticolinesterásicos. Exemplo desses são a rivastigmina, a donepezila e a galantamina, visto que esses são vistos como tratamento de primeira linha. Os três medicamentos citados apresentam efetividade similar para o tratamento da DA leve a moderada, também houve similaridade dessas drogas em relação à melhora dos resultados cognitivos, atividades de vida diária e comportamentais. Já em relação aos seus efeitos aos seus a rivastigmina inibe também a butirilcolinesterase, podendo acarretar em maior incidência de efeitos colaterais periféricos como exemplo náuseas, distúrbios gastrointestinais e anorexia. Por outro lado, a inibição da enzima butirilcolinesterase pode apresentar benefícios adicionais ao tratamento por estar também envolvida na maturação das placas neuríticas, que são placas que se formam no cérebro e estão relacionadas ao desenvolvimento do Alzheimer.¹

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO:

Há provas científicas consistentes que indicam que características psicológicas, atividades de estímulo social e de estímulo físico beneficiam a manutenção de habilidades preservadas e favorecem o indivíduo afetado pelo mal de Alzheimer a ter uma vida mais saudável e menos dependente de outra pessoa. O uso de métodos de compensação, que é um método que busca amenizar os efeitos que essa doença causa ou de neutralizar as suas consequências é extremamente útil para o benefício da qualidade de vida e para a estimulação das características psicológicas, dentre esses métodos pode-se citar algumas atividades sociais simples, como receber amigos e parentes, estimulando uma interação social.^{1,35}

Os passos a serem dados para se obter um sucesso relevante são comparativamente simples e abrangem a seleção de um local aceitável, como uma sala que possui ventilação agradável e com muitas cadeiras. Deve-se evitar a aglomeração de pessoas nesses momentos em que o paciente esta realizando o tratamento. Ao primeiro sinal de aborrecimento, os hóspedes devem ser alertados e, portanto, a visita pode terminar, uma vez que o paciente pode facilmente se estressar, com mudança súbita do humor. Os

visitantes devem estar bem conscientes do que se está passando para que norteiem uma conversa com assuntos agradáveis. ^{1,35}

Além das visitas, existem diversas outras possibilidades de interação social, como museus, igrejas, praças, parques e lojas são opções que podem ser utilizadas sem grandes preparativos ou preocupações e que são ricas em estímulos novos com grandes benefícios para a conservação de identidade social do indivíduo, que, dessa forma, não se sentirá preterido ou apartado da sociedade. Animais de estimação também são uma boa ideia para acarretar em uma melhora do quadro de Alzheimer, gerando interação e afetividade. A presença de um cachorro ou gato ou de outros animais domésticos proporciona ao paciente uma sensação de estar sendo sempre acompanhado, gerando uma integração social entre dono e companheiro, expressando para o paciente que ele não é mais solitário no mundo. ^{1,35}

Pacientes mais ativos usam o cérebro de maneira ampla e regular e se sentem mais seguros e despreocupados, uma vez submetidos a tarefas agradáveis e realizáveis. A escolha, a frequência e a distribuição das tarefas devem ser uniformes e, preferencialmente, orientadas por profissionais. Outra estratégia para manter estimular o intelecto do paciente é a adoção do hábito da leitura, jogos interativos, palavras cruzadas ou estudo de um idioma estrangeiro. ¹

COMPLICAÇÕES

A doença de Alzheimer é uma condição incurável e progressiva que, ao longo dos anos de evolução, pode apresentar inúmeras complicações. Em grande parte dos pacientes em estágio avançado, observa-se redução da massa muscular, devido à condição do paciente associada ao déficit nutricional. Esse déficit, juntamente ao comprometimento do sistema imunológico favorece o aumento da sua vulnerabilidade para infecções, sobretudo referentes ao sistema respiratório. Em consequência disso, muitas pessoas com a doença de Alzheimer falecem em decorrência de pneumonia. ¹⁴

A morte comumente não ocorre pela doença em si e sim, pelas complicações dela principalmente relacionadas ao sistema cardiopulmonar, infecções como as do trato urinário e respiratório, inanição e desnutrição. Um dos motivos é que o sistema imune do idoso perde à sensibilidade ou capacidade de reconhecer certos antígenos estranhos, e a inserção de sondagens de alívio ou de delonga, abrem portas para que patógenos oportunistas tomem conta do sítio de inserção. Ademais, com o passar da idade avançada há uma predisposição para problemas de saúde com o declínio da atividade do sistema imune. ^{7,11,14}

Outro evento que é agravante da doença são as fraturas. Sabe-se que as quedas em idosos podem ser de grande prejuízo para a saúde ou até mesmo fatais. Um estudo feito em 2002 no Rio de Janeiro pelo Instituto Nacional do Câncer e pelo Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública demonstrou dados alarmantes sobre as quedas nessa população: 78% dos idosos que tiveram acidentes com algum tipo de queda e consequentemente fraturas apresentaram diagnóstico de algum tipo de demência. Essa correlação existe em virtude do declínio

do equilíbrio e da inconstância postural, relacionados ao uso de fármacos para controle de determinadas mudanças de conduta, a queda é um sinal de alerta para abrir uma investigação, para destrinchar se o indivíduo manifesta o mal de Alzheimer. ^{5,11,14}

REFERÊNCIAS

1. ABRAZ – Associação Brasileira de Alzheimer. **O que é Alzheimer?/Fatores de risco/Tratamento.** Disponível em:<http://www.abraz.org.br/>. Acesso em: 8 Jun 2020.
2. ALAGIAKRISHNAN K, MCCRACKEN P, FELDMAN H. **Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline?** Postgrad Med J. v.5; p.82:101. 2006.
3. AMARO, E Jr; YAMASHITA, Helio. **Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética.** Rev. Bras. Psiquiatr. 2001;23(Supl I):2-3.
4. AMOUYEL P. **E´ pide´miologie des maladies neurode´ge´ne´ natives : l'exemple des de´mences.** Ann Biol Clin. v.58; p.345–357. 2000.
5. **Auguste D and Alzheimer’s disease.** The Lancet. 349.
6. Berrios, G.E. - **Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries: a conceptual history,** em: Psychological Medicine 17: 829-837, 1987.
7. BIRD TD. **Genetic aspects of Alzheimer disease.** Genet Med. v.10; n.4; p.231-239. 2008.
8. BOTTINO, C. M.C.; CARVALHO, I. A.M.; ALVAREZ, A. M. M. A.; AVILA, R.; ZUKAUSKAS, P. R.; BUSTAMANTE, S. E.Z.; ANDRADE, F. C.; HOTOTIAN, S. R.; SAFFI, F.; CAMARGO, C. H. P. **Reabilitação Cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer.** Arq. Neuropsiquiatr. v. 60, n.1, p. 70-79, 2002.
9. BRETELER MM, CLAUS JJ, VAN DUJIN CM. **Epidemiology of Alzheimer’s disease.** Epidemiol Rev. v.14; p.59–82. 1992.
10. BUCHNER, D. M. & LARSON, E. B., 1987. **Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia.** JAMA, 257(11):1492-1495.10.
11. CARAMELLI, Paulo; BARBOSA, Maria Toniandel. **Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?** RevBrasPsiquiatr 2002;24(Supl I):7-10.
12. CORDEIRO JUNIOR, Quirino and OLIVEIRA, Alexandra Martini de. **Sintomas parkinsonianos, cerebelares, psicóticos e demenciais em ex-pugilista: relato de caso.** Arq. Neuro-Psiquiatr. v.59; n.2A; p.283-285. 2009.
13. **“Dementia, Clinical Section”**, em: A History of Clinical Psychiatry, the origin and history of psychiatric disorders, G.E. Berrios e R. Porter (orgs.), New York: New York University Press, 1995, pp. 34-51.
14. El Kadmiri N et al. **Os aspectos genéticos da doença de Alzheimer (revisão).** Pathol Biol (Paris) (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2013.04.001>.
15. FERRI CP, PRINCEP M, BRAYNE C. **Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study.** Lancet. v.366; n.9503; p. 2112-2117. 2005.

16. FORLENZA OV. **Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento.** Rev Bras Psiquiatr. v.22; n.2; p.87-95. 2000.
17. HARDY JA, HIGGINS GA. **Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis.** Science. v.256; p.184–5. 1992.
18. Katzman R. **Alzheimer's disease.** N Engl J Med 1986;314:964-73.
19. Kachaturian ZS. **Diagnosis of Alzheimer's disease.** Arch Neurol 1985;42:1097-105.
20. KEEFOVER RW. **The clinical epidemiology of Alzheimer's disease.** Neurol Clin. v.14; p.337–51. 1996.
21. KIVIPELTO M, HELKALA EL, HANNINEM T, LAAKSOL MP. **Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study.** Neurology. v.56; n.12; p.1683-9. 2001.
22. KUKULL WA, HIGDON R, BOWEN JD. **Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study.** Arch Neurol. v.59; n.11; p.1737-1746. 2002.
23. LINDEBOOM J, WEINSTEIN H. **Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment.** Eur J Pharmacol. v.490; n13; p.83-86. 2004
24. LOKVIG J, BECKER JD. **Alzheimer de A a Z.** São Paulo: Verus; 2005.
25. MAYEUX R. **Epidemiology of neurodegeneration.** Annu Rev Neurosci. v.26; n.6; p.81-104. 2003.
26. PRINCE M, BRYCE R, ALBANESE E, WIMO A. **The global prevalence of dementia: review and systematic meta-analysis.** Alzheimers Dement. v.9; p.63–75. 2013
27. PROMTEANGTRONG, Chetsadaporn et al. **Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease.** Part II: 1H MR spectroscopy, FDG PET and Amyloid PET. Dement Neuropsychol 2015 December;9(4):330-342.
28. RADEMAKERS R, CRUTS M, VAN BROECKHOVEN C. **Genetics of early-onset Alzheimer dementia.** Sci World J. v.3; p.497–519. 2003.
29. RAMAROSON H, HELMER C, BARBERGER-GATEAU P. PAQUID **Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort.** Rev Neurol. v.159; p.405–11. 2008.
30. RASCHETTI R, ALBANESE E, VANACORE N. **Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials.** PLoS Med. v.4; n1; p. 338. 2007.
31. **Rev. Bras. Enferm.** vol.70 no.4 Brasília July/Aug. 2017.
32. **Rev. bras. geriatr. gerontol.** vol.19 no.6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2016.
33. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol.21 s.2 São Paulo Oct. 1999.
34. **Rev. Gaúcha Enferm.** (Online) vol.32 no.2 Porto Alegre June 2011.

35. **Rev. psiquiatr. Clín.** vol.32 no.3 São Paulo May/June 2005.

36. ROVELET-LECRUX A, HANNEQUIND, RAUX G. **APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy.** Nat Genet. v.38; p.24–26. 2006.

37. SCHELLENBERG GD, BIRD TD, WIJSMAN EM. **Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14.** Science. v.23; p.668–671. 1992.

38. SCHELLENBERG GD. **Genetic dissection of Alzheimer Disease, a heterogeneous disorder.** Proc Natl Acad Sci U S A. v.92; p.8552–8559. 1995.

39. SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos.** Rev. Psiquiatra, Rio Grande do Sul, v.30, n.1, p. 1-17, 2008.

Data de aceite: 19/05/2021

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria

Diego Vilela Amaral

Gabrielli Naiara Vieira Miranda

Reigson Alves Dias

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Dayana Bomfim Santos

INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a doença neuromuscular mais frequente. Possui padrão de herança genética recessiva ligada ao cromossomo X, ocorrendo normalmente em homens. Os meninos com essa condição apresentam uma degeneração progressiva dos músculos que leva à fraqueza. A manifestação dos sintomas ocorre em torno dos 3 anos de idade, embora possa ocasionalmente surgir no período neonatal, cursando com hipotonia e atraso no crescimento e desenvolvimento. A evolução da doença gera distúrbios na funcionalidade do organismo que são evidentes e constituem desafios diários ao indivíduo, diminuindo sua longevidade, que se estende a aproximadamente o vigésimo aniversário.^{3,6,15}

Em 1986, foi isolado o gene relacionado à DMD. Este é responsável pela síntese da proteína distrofina e, em caso de deleção dos alelos, há alterações musculares. No entanto, a história e os vestígios de prováveis distrofias

musculares são datados desde antes do século XVII. Os egípcios, por exemplo, em suas pinturas em paredes já retratavam anormalidades físicas visivelmente perceptíveis, e é possível identificar características que se aproximam das doenças conhecidas na atualidade como poliomielite, nanismo congênito e alguns tipos de distrofia muscular.^{9,15}

Já no século XVI, o artista Rafael, mestre da pintura e da arquitetura da escola de Florença durante o Renascimento italiano, retratou a figura de um menino em sua obra inacabada “Transfiguração” que permitiu diferentes interpretações. Uma delas foi exposta no livro *Live of the artist*, no qual o autor italiano Vasari (1568) considera o menino da pintura como “possuído por um diabo”. Posteriormente, surgiu outras opiniões sobre a possibilidade de ser um caso ilustrado de epilepsia. No entanto, o próprio Duchenne ao analisar a obra comentou que o garoto retratado poderia ser portador de distrofia muscular pseudo-hipertrófica.⁹

Porém, o cirurgião-anatomista escocês Charles Bell, foi o primeiro a descrever a doença, em meados do século XIX. A primeira descrição completa da DMD foi feita posteriormente no ano de 1852 pelo inglês Dr. Edward Meryon, mas foi em 1868 que o Dr. Guillaime Benjamin Amand Duchenne, um neurologista francês, se destacou por fazer uma revisão detalhada, inclusive com estudo de casos (12 no total, sendo 2 meninas) e, pela primeira vez se obteve uma biópsia em pacientes vivos. Em 1879, o Dr. William R. Gowers concluiu que a distrofia era uma doença genética e descreveu a “manobra ou sinal de Gowers”, em que o indivíduo utiliza as mãos para erguer-se do

ção porque há fraqueza nos músculos proximais dos membros inferiores.⁹

Atualmente, sabe-se que a DMD está relacionada à distrofina, uma proteína ligada à membrana muscular e que atua na integridade das fibras musculares. Com a doença, os níveis de distrofina estarão nulos, baixos ou insuficientes para desempenhar sua função de maneira eficaz, o que provoca degeneração de constituintes do tecido muscular. Além disso, estão associadas cardiomiopatias, alterações eletrocardiográficas e, em alguns casos, déficit de aprendizagem e baixo QI. Ademais, a deterioração muscular subsequente resulta em contrações articulares, lordose lombar e insuficiência cardiorrespiratória, culminando com a morte precoce.³

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A DMD é uma doença genética de caráter recessivo ligada ao cromossomo X. O fato de este cromossomo apresentar centenas de genes funcionais e ser um dos cromossomos de maior tamanho, justifica que as doenças ligadas ao sexo, como a distrofia de Duchenne sejam associadas a ele quando *locus* gênico está ali localizado.¹⁷

Tais características do cromossomo X fazem com que os homens expressem totalmente os alelos mutantes e apresentem formas fenotípicas mais graves quando afetados, uma vez que o sexo masculino possui somente um cromossomo X (hemizigotos). Por outro lado, as mulheres possuem dois cromossomos X, sendo tradicionalmente caracterizadas como assintomáticas ou não expressivas. Contudo, sabe-se que cada célula depende de um cromossomo específico, em atividade ou não, para se expressar. Em casos de mulheres heterozigotas, essa expressão pode ocorrer de forma parcial ou total (quando o alelo deletério está localizado no X ativo e o alelo normal no X inativo), o que difere é a quantidade de células acometidas. Por exemplo, algumas portadoras podem manifestar cardiopatia com início na meia idade, outras podem apresentar elevações brandas nos níveis de CK e ainda, há mulheres que demonstram fraqueza ou perda de massa muscular. Isto pode ser explicado, pelo menos em parte, pela inativação enviesada do X nas mulheres (processo aleatório que ocorre durante o desenvolvimento embrionário, evitando que os genes de um dos cromossomos X sejam transcritos) que, quanto mais intensa, mais se aproxima do fenótipo grave masculino.^{3,17}

Após o isolamento e a clonagem, foi descoberto que o gene DMD é o maior gene conhecido no ser humano. A transcrição de sua molécula de RNA mensageiro pode demorar até 24 horas e seu produto final é uma proteína de 3385 aminoácidos, denominada distrofina. Essa proteína está localizada na face citoplasmática da membrana celular do músculo estriado porque é um componente do citoesqueleto subsarcolêmico, resultado da ligação da extremidade aminoterminal à F-actina e da extremidade carboxi-terminal a um complexo de glicoproteínas (Figura 8.1). Desta forma, auxilia na manutenção da integridade e estabilidade da fibra muscular. O gene DMD situa-se no braço curto do cromossomo Xp 21 e apresenta alta taxa de mutação, provavelmente devido ao seu grande tamanho, o que equivale a mais de 1% do cromossomo X. Essas mutações são provocadas em 65% dos casos por deleção, 27% por uma mutação pontual, em 8% por uma duplicação e em 1% por uma translocação, inversão ou por mutação intrônica. Esse gene contém 79

éxons, sendo transcrito não apenas nos músculos, mas também no cérebro, o que elucidava algumas alterações centrais nos pacientes com distrofia.^{2,3,11,13}

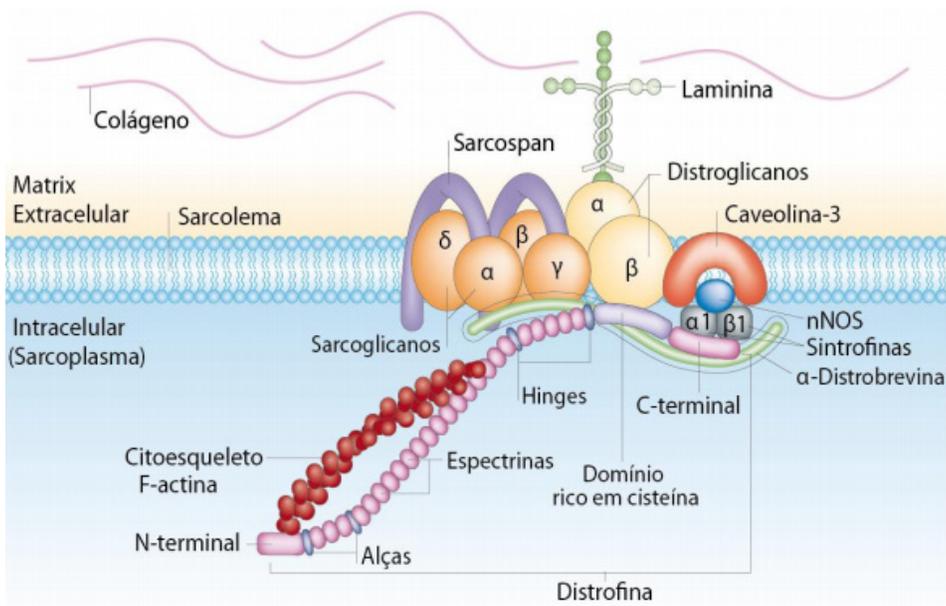
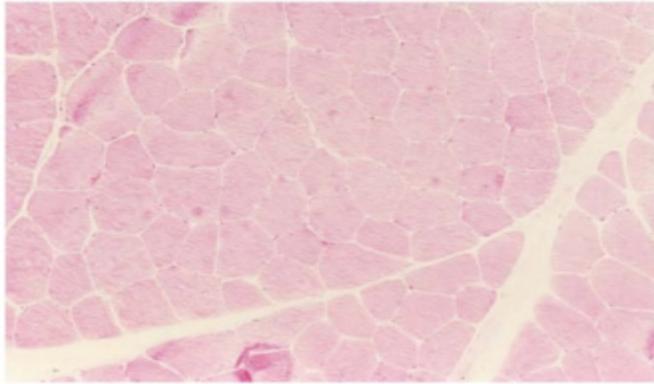
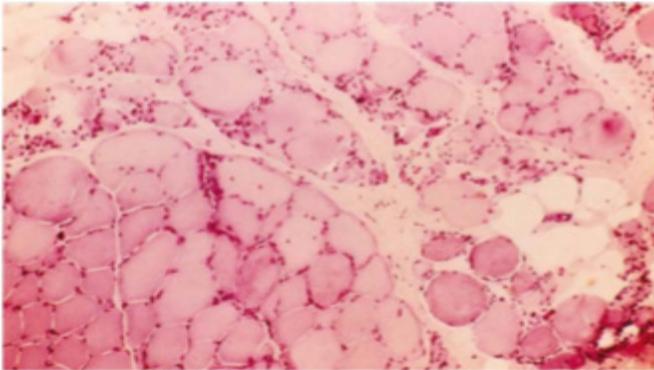


Fig 8.1 : a extremidade aminoterminal da proteína distrofina se liga com a F-actina no citoesqueleto da célula, e sua extremidade carboxiterminal se liga a elementos do complexo distroglicana-sarcoglicana. Este último complexo de glicoproteínas atravessa a membrana celular e se liga a proteínas de matriz extracelular, tais como a laminina.

Portanto, a distrofia muscular de Duchenne caracteriza-se pela alteração do gene da distrofina, induzindo níveis nulos, não funcionais ou bastante reduzidos dessa proteína no músculo. Por estar mais concentrada na junção musculotendínea, que está relacionada com a mecânica de alongamento e encurtamento do músculo em atividade, a anormalidade dessa proteína altera o sarcolema provocando “furos” na membrana que possibilitam o influxo de cálcio na célula provocando necrose segmentar da fibra muscular e perda da sua propriedade contrátil. Essa necrose leva à substituição por novas fibras, mas com a evolução da doença há deposição de tecido adiposo e conjuntivo (Figura 8.2) a partir de uma frequência de destruição elevada do tecido muscular. Contudo, essas deformidades das fibras podem ocorrer em músculos lisos, esqueléticos e cardíacos e em alguns neurônios cerebrais.^{3, 13}



(a)



(b)

Fig 8.2 (a) Histopatologia de um músculo normal. (b) Lâmina de um músculo distrófico. Observam-se a irregularidade de tamanho e coloração da fibra e os múltiplos núcleos centrais.

EPIDEMIOLOGIA

A DMD é a segunda doença genética hereditária mais comum em humanos, transmitida pela mãe em 65% dos casos. O quadro clínico tem início por volta do terceiro ao quinto ano de idade, caracterizado por perdas musculares progressivas, alterando primeiramente a capacidade de marcha e evoluindo para deformidades de coluna e membros inferiores. Durante a progressão da doença, surgem complicações respiratórias e cardíacas levando ao óbito em torno dos 20 anos de idade. Além do mais, cerca de 30 a 50% dos acometidos apresentam algum grau de déficit cognitivo. ^{7,15,16}

Por ser uma doença hereditária recessiva ligada ao cromossomo X, metade dos membros masculinos são afetados e metade das mulheres são portadoras assintomáticas. A incidência da DMD é de 1/3500 para recém-nascidos do sexo masculino e 1/2500 entre mulheres nascidas vivas são portadoras. A ausência de história familiar não exclui o diagnóstico, pois a taxa de mutação do gene é alta, cerca de 1/3 dos casos. ^{3,16}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas são comumente notadas quando a criança começa a andar e a aquisição da marcha geralmente é tardia para a idade. Posteriormente nota-se:

1. Dificuldade em manter a marcha causando quedas frequentes;
2. Surge o caminhar na ponta dos pés em decorrência de contrações nos tendões calcâneos (Áquiles);
3. Marcha anserina pendular ou “de balanço” (que é um balanço acentuado ao andar), devido à atrofia precoce dos abdutores do quadril, impedindo o nivelamento da pelve;
4. Aumento do volume das panturrilhas é outro achado marcante nos pacientes. Esta alteração resulta do grande esforço exercido pelos gastrocnêmios ao tentar suprir o déficit dos músculos anterolaterais da perna, causando uma pseudo-hipertrofia que, gradativamente, será substituída por tecido adiposo e fibroso.

A debilidade para saltar, correr e subir escadas é típica no paciente. Além disso, uma característica comum é a dificuldade em se levantar do chão, sinal clínico denominado de *Gowers* ou levantar miopático, que consiste em fixar cada seguimento dos membros em extensão, como se a criança estivesse “escalando” o próprio corpo (Figura 8.3). Por volta dos 7 e 8 anos de idade, nota-se a marcha equina, por causa da contratura dos cordões tendíneos e das faixas ileotibiais.¹³

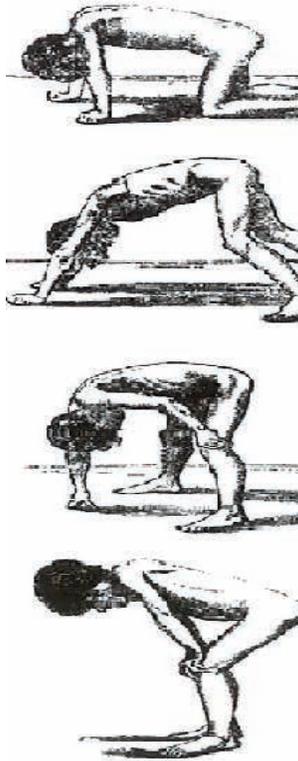


Fig 8.3 Características de se levantar do chão na presença de sinal de Gower.

Como forma de se adaptar às limitações geradas pela atrofia dos músculos, a conformação corpórea sofre alterações para manter um centro de gravidade. Com isso, origina-se a hiperlordose, ocorre protrusão do abdome e aumento bases de sustentação (ombros para trás). A história natural da doença evolui com a necessidade de cadeira de rodas. Nos estágios finais da DMD, a musculatura respiratória é afetada, levando ao óbito por disfunção ventilatória. ¹³

DIAGNÓSTICO

A distrofia de Duchenne pode ser confundida com outros tipos de doenças ou até passar despercebida, pois a própria família pode demorar para detectar os sintomas ou os médicos podem tardar em diagnosticar. ¹

As fases de identificação da distrofia podem ser divididas em etapas:

- Etapa 1: pré-sintomática, delimitada desde o nascimento até os 3 anos de idade. É o período de desenvolvimento motor da criança, e geralmente o indivíduo doente anda na ponta dos pés. O objetivo do médico nessa fase, é auxiliar na manutenção do crescimento e o desenvolvimento normais. ¹

- Etapa 2: fase inicial dos sintomas da doença, entre 2 a 7 anos. É marcada pela perda da função motora e entre os anos de 3-5 anos surgem os primeiros sinais clínicos secundários à fraqueza muscular, como as quedas frequentes e dificuldade de se levantar do chão (sinal de 'Gowers'). O quadro evolui para uma hiperlordose lombar, hipertrofia de gastrocnêmicos (Figura 8.4), marcha anserina e insuficiências respiratória e cardíaca. ^{1,10}
- Etapa 3: transição, momento em que a perda de função dos membros inferiores é veloz. Os limites de idade para esta deterioração são muito variáveis. A maioria das crianças é incapaz de andar nessa fase, sendo inevitável o uso de cadeira de rodas. ^{1,12}
- Etapa 4: inicia-se a perda de deambulação. Também requer vigilância dos membros superiores e musculatura respiratória porque são músculos atingidos. ¹
- Etapa 5: final da adolescência. Exige cuidados para manutenção do conforto e independência do indivíduo. ¹

O diagnóstico correto depende da anamnese, histórico familiar, achados clínicos e laboratoriais, análise do DNA através de exames eletrofisiológicos e histológicos. Além disso, alterações das enzimas creatinofosfoquinase e da distrofina também podem direcionar o diagnóstico. ¹²

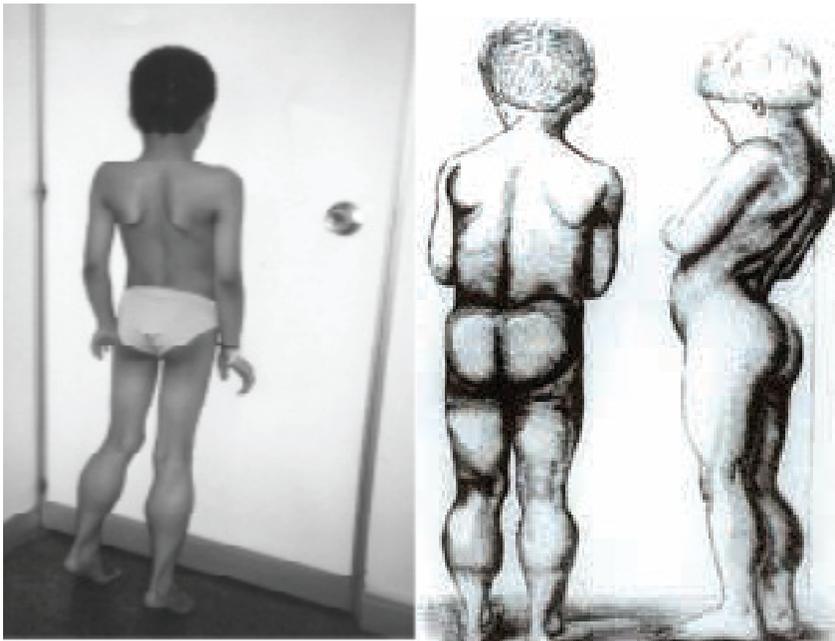


Fig 8.4: Imagem da direita: paciente com a distrofia apresentando atrofia muscular. Imagem da esquerda: acentuada lordose lombar e hipertrofia da panturrilha (BUDEL; DEL CASTRO, 2018).

TRATAMENTO

Por ser uma doença genética, a distrofia de Duchenne não tem cura. Logo, o tratamento precoce visa a melhorar a qualidade de vida do indivíduo.

Os corticoides são empregados para aumentar a força muscular, diminuir a progressão da escoliose e de doenças cardiovasculares, além de ascender a capacidade pulmonar. O suporte também inclui a fisioterapia para estimular o exercício físico regular, fazendo com que a criança coordene os movimentos, alinhe a postura, adquira força de contração dos músculos respiratórios e consiga controlar a respiração.¹²

COMPLICAÇÕES

A DMD culmina em problemas respiratório pois o diafragma e os músculos da parede torácica são prejudicados, por ser uma doença neuromuscular degenerativa progressiva, e a expansão dos pulmões é limitada, levando a uma insuficiência respiratória pela hipoventilação. Isto gera esforço respiratório para oxigenar os tecidos.

A insuficiência pulmonar, geralmente inicia-se quando paciente se encontra confinado à cadeira de rodas. A hipóxia leva ao sofrimento tecidual generalizado.⁸

Diante da suspeita de insuficiência pulmonar, realiza-se a radiografia do tórax e a saturação do oxigênio no sangue, geralmente durante a noite para confirmar o diagnóstico de insuficiência. Os sintomas de hipoventilação são fadiga, má qualidade de sono, sonolência, irritabilidade, cefaleia matinal, dificuldade de concentração nas atividades mentais e baixo desempenho escolar.⁸

O declínio da função pulmonar também está relacionado à ineficiência da tosse, pois isso torna os pacientes propensos à obstrução da passagem de ar nos alvéolos e infecções pulmonares. A incapacidade de tossir aumenta a congestão pulmonar devido a retenção e acúmulo de secreções no trato respiratório e a dificuldade de higienização pela tosse ineficiente, bloqueando as vias aéreas (hipoventilação) e uma falência respiratória. Essa retenção de secreção no trato respiratório facilita a colonização por germes e isso vai causar uma pneumonia.⁸

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, Alexandra P. Q. C. et al. **Consenso brasileiro para distrofia muscular de Duchenne. Parte 2: reabilitação e cuidados sistêmicos.** *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [online]. 2018, vol.76, n.7, pp.481-489.
2. BARROS, Heitor Pereira et al. **Indução de tolerância oral a mioblastos humanos em camundongos imunocompetentes.** 2013. Tese de Doutorado.
3. BORGES-OSÓRIO, Maria Regina; ROBINSON, Wance Miriam. **Genética humana.** 3. ed Porto Alegre: Artmed, 2013.
4. BUDEL, Ellen; DEL CASTRO, Flavia. **Distrofia Muscular de Duchenne :Revisão de Literatura.** *Revista Eletronica Biociências, biotecnologia e Saúde.* Curitiba, v.2, n.20, p. 66-76, Mai/Ago. 2018.

5. DA COSTA LOPES, Lara et al. **ANÁLISE DE DOIS CASOS DE Distrofia Muscular de DUCHENNE NA ZONA RURAL DE MANHUAÇU**. Anais do Seminário Científico do UNIFACIG, n. 4, 2019.
6. DAGHETTI, Scheila; FRIGHETTO, Alexandra Magalhães; DOS SANTOS, Juliano Ciebre. **Distrofia Muscular de Duchenne. Nativa–Revista de Ciências Sociais do Norte de Mato Grosso**, v. 2, n. 1, 2013.
7. DE MELO, Egmar Longo Araújo; VALDÉS, Maria Teresa Moreno; DE SOUSA PINTO, Juliana Maria. **Qualidade de vida de crianças e adolescentes com distrofia muscular de Duchenne**. *Pediatria (São Paulo)*; 27(1):28-37, 2005.
8. DE SOUZA, Igor Emanuel Ribeiro et al. **Distrofia Muscular de Duchenne: Complicações e tratamentos**. *Revista Fafibe Online. Bebedouro-sp*, p. 178-187, Abr/Ago. 2015.
9. EMERY, Alan EH; MUNTONI, Francesco; QUINLIVAN, Rosaline CM. **Duchenne muscular dystrophy**. OUP Oxford, 2015.
10. FREITAS, Mayanna Machado et al. **QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM Distrofia Muscular de DUCHENNE: REVISÃO SISTEMÁTICA**. *Revista Interdisciplinar de Estudos Em Saúde da Uniarp. Caçador-sc*, v.8, n.2, p. 239-251, Mai/Out. 2019.
11. JORDE, L.B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J.; WHITE, R. L. **Genética Médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
12. LOPES, Lara da Costa et al. **ANÁLISE DE DOIS CASOS DE Distrofia Muscular de DUCHENNE NA ZONA RURAL DE MANHUAÇU**. IV Seminário Científico da Facig. Manhaçu-mg, p. 1-5, Nov/Nov. 2018.
13. MORAES, Fernanda Mendonça; FERNANDES, Regina Célia de Souza Campos; MEDINA-ACOSTA, Enrique. **Distrofia Muscular de Duchenne: relato de caso**. *Revista científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 6, n. 2, p. 11-15, 2011.
14. NUSSBAUM, R. L.; MCLNNES, R. R.; WILLARD, H. F. THOMPSON & THOMPSON: **Genética Médica**, 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
15. SANTOS, Maria Auxiliadora Bonfim et al. **Distrofia muscular de Duchenne: análise eletrocardiográfica de 131 Pacientes**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, n. 5, p. 620-624, 2010.
16. SANTOS, Nubia Mendes et al. **Perfil clínico e funcional dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM)**. *Revista neurociências*, v. 14, n. 1, p. 15-22, 2006.
17. SCHAEFER, G. Bradle; THOMPSON JR., James N. **Genética médica: uma abordagem integrativa**. Porto Alegre: AMGH, 2015.

CAPÍTULO 9

DOENÇA DE CROHN

Data de aceite: 19/05/2021

da doença. ¹⁴

Rafaela Alves Pelizzaro

Ray Braga Romero

Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Reigson Alves Dias

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Burrill B. Crohn e colegas em 1932. É caracterizada por ser incurável e por possuir como desfecho, na maioria dos pacientes, a intervenção cirúrgica. Essa patologia por ser classificada como inflamatória crônica do trato gastrointestinal com sintomas que evoluem de maneira recorrente e remitente. Ela é considerada progressiva, capaz de causar danos intestinais e incapacidade, podendo afetar todos os segmentos do trato gastrointestinal, sendo mais comum o íleo terminal e o cólon. ⁴

Essa inflamação é tipicamente segmentar, assimétrica e transmural, sendo considerada um achado comum no diagnóstico inicial. Tal enfermidade apresenta em sua evolução complicações como estenoses, fístulas ou abscessos são desenvolvidas, necessitando, muitas vezes, de procedimentos cirúrgicos como forma de tratamento. Estratégias visam remissão profunda e prolongada, como objetivo de prevenir complicações e interromper o curso progressivo

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Embora o histórico familiar possa indicar um maior risco para o desenvolvimento dessa alteração, apenas 10% a 25% dos pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam algum parente de primeiro grau com a patologia. Na sua hereditariedade, somente 13,1% é explicada pela variação genética, destacando a importância de fatores ambientais epigenéticos e os não-ambientais. Em estudos realizados com gêmeos, as taxas de concordância para doença de Crohn em gêmeos monozigóticos variam de 20% a 50% e são cerca de 10% em pacientes dizigóticos. Apesar de fatores genéticos de risco ainda estarem sendo elucidados, existem mais de 200 genes associados ao desenvolvimento da doença inflamatória intestinal, dos quais 37 são específicos para Doença de Crohn. Desses genes, o locus NOD2 no cromossomo 16 foi primeiro descoberto. ^{4,14}

É notória a interação entre a suscetibilidade genética e os fatores ambientais no desenvolvimento da doença de Crohn. É possível identificar locais genéticos que aumentam o risco para desenvolver tal doença, como por exemplo, a homozigose para o gene NOD2, que mostrou risco de 20 a 40 vezes maior de desenvolver a doença de Crohn, e heterozigose aumentando o risco em 2 a 4 vezes. ^{4,15}

A descoberta de genes associados à detecção bacteriana, imunização inata, função

das células Th17 (NOD2, ATG16L1, LRRK2, IRGM, Vias II23R, HLA, STAT3, JAK2 e Th17) e à uma camada de muco alterada (MUC2), trouxeram informações importantes na patogênese da doença. Esses achados apontaram manejo bacteriano modificado como um fator-chave e levou à descoberta de novos alvos terapêuticos. Vários outros focos genéticos envolvendo múltiplas vias diferentes, como por exemplo a autofagia, adaptação imunológica e função epitelial, também foram associadas à doença de Crohn. ^{4,5,14}

Já os fatores ambientais relacionados ao aumento do risco incluem tabagismo, uso de contraceptivos orais, uso de antibióticos, uso regular de anti-inflamatórios não esteróides e ambiente urbano. Outrossim, os fatores relacionados à diminuição do risco incluem exposição com animais em geral, compartilhamento de quartos, ter mais de dois irmãos, alta ingestão de fibras, consumo de frutas e atividade física. As vacinas, por outro lado, não foram associadas com o desenvolvimento da doença de Crohn. ¹⁵

Apesar das descobertas, a genética não explica a variação da doença e dos fenótipos e, portanto, a avaliação genética não é utilizada na prática clínica. ^{5,14}

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de doença de Crohn tem uma incidência de 3 a 20 casos a cada 100.000 vivos. A primeira crise ocorre predominantemente na segunda a quarta década de vida, sendo menos frequente entre 50 aos 60 anos. A doença de Crohn tem maior prevalência em áreas urbanas de países industrializados, particularmente na América do Norte e Europa Ocidental, embora sua incidência esteja aumentando na Ásia e América do Sul. Na Ásia, devido à urbanização crescente de seus países, observa-se um aumento significativo nos casos de doença de Crohn, chegando a 0,45 por 100.000. Pode haver uma predominância ligeiramente maior de doença de Crohn em mulheres e é mais comum em indivíduos de origem judia Ashkenazi do que em não judeus. Apesar dos inúmeros fatores genéticos e ambientais demonstrarem aumentar o risco de levar a resposta imune intestinal aberrante da doença de Crohn, sua patogênese ainda não é conhecida. ^{4,5,14}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Crohn pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. O acometimento do íleo terminal está presente em 50% dos pacientes, sendo a parte mais afetada, enquanto o intestino delgado representa 30%, e os outros 20% dos casos, isolado ao cólon. Além disso, 25% dos pacientes sofrem de complicações perianais, incluindo fissuras e fístulas. Com muito menos frequência (<10%), os pacientes podem apresentar queixas perianais isoladas, doença gastrointestinal alta ou manifestações extra-intestinais (EIMs) da doença. ⁴

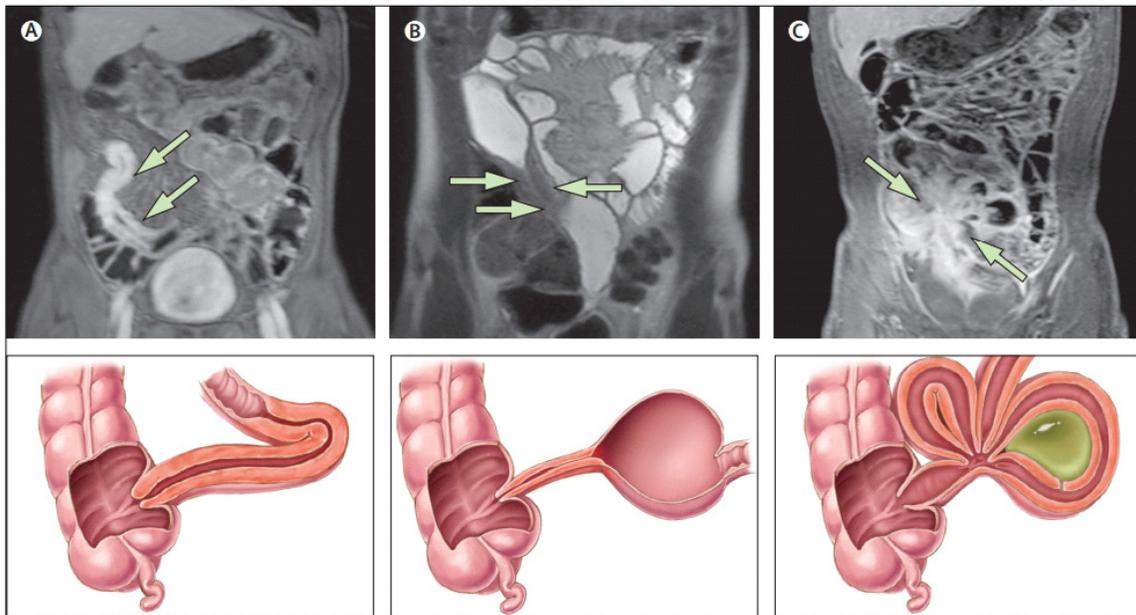


Fig.9.1:comportamento da doença de Crohn (DC) de acordo com a classificação de Montreal representada na enterografia por ressonância magnética (ERM) e ilustrada com sintomas típicos (A) A imagem de ERM ponderada em T1 com saturação de gordura após a injeção de quelatos de gadolínio mostra espessamento mural e aprimoramento no íleo distal (setas) em um paciente com DC ativo. Nesse quadro há a ocorrência de diarreia, dor abdominal, perda de peso, febre baixa, fadiga, retardo de crescimento em crianças e desnutrição. (B) A ERM ponderada em T2 mostra um segmento luminal estreitado com parede espessada e dilatação a montante (setas), sugerindo a presença de uma restrição. Os sintomas nesse caso são dor pós-prandial, inchaço, náusea e vômito e oclusão ou subocclusão. (C) A imagem de ERM ponderada em T1 com saturação de gordura após a injeção de quelatos de gadolínio mostra vários loops convergentes aprimoradores do intestino delgado sugestivo de fórmulas enteroentéricas (setas). Os sintomas dependem da localização das fistulas, fístula enterourinariana: fecalúria, pneumatúria e infecção do trato urinário recorrente; fístula retovaginal: dispareunia e descarga das fezes através da vagina; fístula enteroentérica: assintomática e abscessos abdominais. A ilustração inferior mostra uma lesão ou úlcera profunda e transmural, levando à formação de um abscesso. ¹⁴

Os efeitos inflamatórios da doença de Crohn podem se estender além do lúmen intestinal, causando abscessos, fissuras e/ou fistulas, podendo afetar órgãos extra-intestinais. De tal modo, os pacientes podem apresentar sintomatologia relacionada aos outros órgãos antes que os sintomas gastrointestinais sejam proeminentes. As áreas afetadas incluem os olhos (a prevalência de uveíte anterior é de 17%, de Episclerite de 29% e de Esclerite de 18%), sistema hematológico (a prevalência de anemia é de 9-74%), articulações (Artropatias inflamatórias em 10-35% dos casos), pele (Eritema nodoso em 2-20% dos casos e Pioderma gangrenoso em 0,5-2%) e outros (estomatite aftosa em 4-20% dos casos, Colelitíase em 13-34%, Nefrolitíase em 8-19%, Osteoporose em 2-30% e Tromboembolismo venoso em 10 a 30%).¹⁵

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Crohn pode ser elucidado a partir de um conjunto de exames, concomitantemente ao quadro clínico específico. Desse modo, a análise de dados clínicos é o primeiro passo a ser abordado e é realizado através da anamnese, exame físico e exame proctológico. Esses abrangem sintomas típicos de uma doença inflamatória intestinal, como dor abdominal, diarreia crônica, perda ponderal, sangramento retal com sinal de desnutrição e palidez.

Para a realização dos exames, é necessário em uma sequência crescente de complexidade, buscar achados radiológicos, laboratoriais, endoscópicos e histológicos. Sendo assim, é através de testes invasivos e não invasivos que avaliamos a atividade dessa doença. Entre esses testes, com base na natureza complexa da doença de Crohn, incluindo frequência, recorrência, cronicidade e dificuldade de acesso ao intestino delgado, é necessária uma frequente aplicabilidade desses métodos diagnósticos, tornando-se, assim, crucial sua segurança e a eficácia.^{3,6,15}

A imagem transversal é um exame de grande importância para o diagnóstico dessas doenças gastrointestinais, necessitando ser assertiva, de baixo risco e que garanta uma primeira elucidação. É um método que possui muitas ferramentas complementares, sendo a enterografia por tomografia computadorizada (CTE) e enterografia por ressonância magnética (MRE), as mais utilizadas. Essa técnica, além de possibilitar o diagnóstico precoce, auxilia na detecção da gravidade, na resposta ao tratamento e na presença de complicações. Avaliando as duas técnicas, pode-se afirmar que não há diferença entre MRE e CTE no diagnóstico da atividade, contudo, fazendo uma avaliação do perfil de segurança, o MRE se mostrou significativamente melhor. Esse resultado é de suma importância, principalmente quando se considera o uso frequente de imagens pelos pacientes. Além disso, as imagens apresentam alta resolução e ausência de exposição à radiação. Possuem preferência de serem empregadas também em pacientes alérgicos a contraste e em mulheres grávidas. Apesar dos benefícios presentes no MRE, o CTE é mais utilizado devido ser o método mais econômico. Nessas imagens, é possível encontrar alterações da parede intestinal, espessamento concêntrico igual ou superior a 6 mm, distribuição assimétrica, estratificação mural e o sinal do pente, apresentando neste último, um maior desempenho na sensibilidade e especificidade.^{8,15}

Os exames laboratoriais são bastante abrangentes, sendo realizado desde marcador sérico de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de sedimentação (VHS), que têm pouca especificidade, até testes de alto padrão. Os biomarcadores fecais também são utilizados e, a calprotectina é a principal analisada. Ela é liberada por neutrófilos ativados e caracteriza-se como um marcador fortemente associado à inflamação colorretal da doença de Crohn. É um método barato e não invasivo realizado para detectar a doença. Além disso, o *antisaccharomyces cerevisiae* (ASCA), que foi reconhecido como um marcador sorológico específico da doença de Crohn, tem uma especificidade de 83% e traz bons resultados na detecção da doença.^{1,3,6}

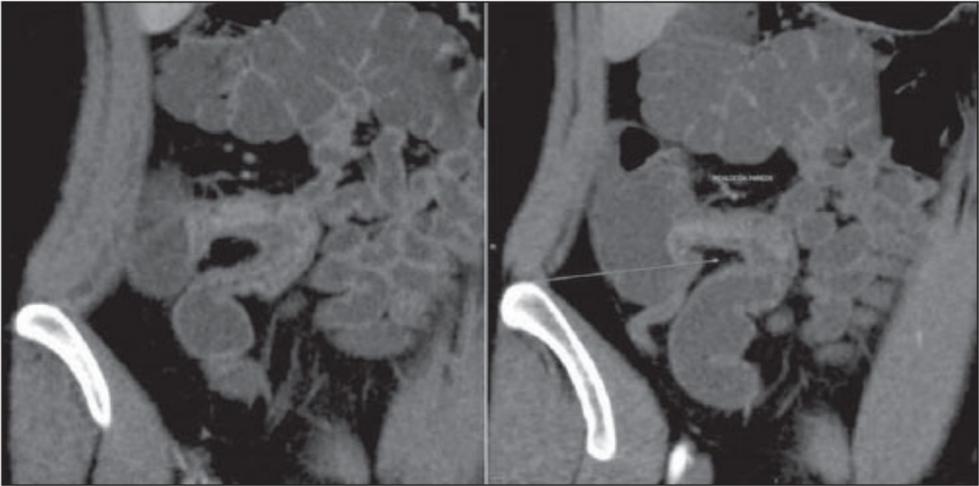


Fig.9.2: enterografia de um Tomografia Computadorizada (CTE) de um paciente de 22 anos de idade, sexo feminino, proteína C reativa levemente aumentada, indicativo de doença de Crohn com atividade inflamatória leve. Espessamento em grau leve a moderado das paredes do íleo terminal associado a estratificação parietal leve aumento do realce pelo meio de contraste intravenoso. ¹⁶

O método padrão ouro para diagnóstico da doença de Crohn é a colonoscopia com a biópsia. De tal modo, a ileocolonoscopia e a obtenção de tecido para histopatologia são as principais investigações para se chegar a um diagnóstico definitivo. As formas típicas da doença têm várias características endoscópicas próprias, como úlceras longitudinais profundas e/ou aftosas, envolvimento de múltiplos segmentos e a aparência de paralelepípedo que é considerada patognômico.

Nos casos não acessíveis pela colonoscopia, realiza-se endoscopia em cápsula, que por sua vez não permite coletar tecido para análise. Em contrapartida, a histologia é essencial, visto que a partir do material coletado na colonoscopia em busca da presença de granulomas pericriptais na microscopia e colite focalmente aprimorada é possível fechar o diagnóstico. ^{1,3}

Devido a todos os possíveis métodos, o diagnóstico diferencial é uma questão não complicada, sendo apenas 10% dos casos em que o diagnóstico adequado não pode ser alcançado, sendo esses os pacientes com colite, que não encontram distinção entre a doença de Crohn do colo-reto e a reto colite ulcerativa. Já outros diagnósticos diferenciais que apresentam condições granulomatosas distintas como a tuberculose intestinal, enterocolite bacteriana aguda de *Yersinia*, doença diverticular complicada, desvio colite e a sarcoidose, devem ser descartadas através dos exames laboratoriais e de imagens já citados nos parágrafos anteriores específicos para doença, antes da confirmação do diagnóstico. ¹³

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento clínico inicial da doença de Crohn é complexo e individualizado,

apresentando como primeiro objetivo produzir remissão da atividade da doença e controlar a inflamação causada. O manejo é determinado com base na gravidade do caso, na localização e no seu fenótipo subjacente (isto é, inflamatória, estrita ou penetrante). De tal modo, é feito um padrão classificatório, iniciando pelos assintomáticos ou em remissão, que nunca foram submetidos à procedimentos cirúrgicos e que não têm indicação de tratamento. Posteriormente, são os pacientes sintomáticos em período de exacerbação que devem iniciar a utilização do medicamento e discutir a necessidade de internação. Por fim, os pacientes que já tiveram períodos de crise e obtiveram remissão. Para este grupo, deve ser considerado tratamento de manutenção. Embora a terapia medicamentosa consiga, muitas vezes, manter a remissão da doença sem a necessidade de cirurgia, o aparecimento de complicações restritivas e/ou fistulizantes leva a indicação de tratamento cirúrgico. Diante essas inúmeras opções de medicamentos, a alternativa de simplificar o tratamento da doença de Crohn é limitada, de modo que o médico aplica sua decisão na busca de enquadrar seu paciente da melhor forma possível dentro das suas possibilidades. Será abordado as classes de medicamentos conforme a complexidade de uso até a abordagem cirúrgica. ^{4,6,12}

Aminossalicilatos, Mesalamina e Sulfasalazina são as principais representantes dessa classe, durante décadas e ainda hoje é a classe de medicamentos mais prescrita para a doença de Crohn. Contudo, os estudos mais atualizados comprovam a ineficiência no tratamento, embora alguns dados mostram que ele foi modestamente eficaz na indução da remissão. Tem início de ação de 2 a 4 semanas. Apesar disso, o fato de ainda ser bastante prescrita se deve as suas vantagens, visto que é um medicamento com raros efeitos colaterais, perfil de segurança da sua utilização é alto e é o medicamento que se encaixa na terapia quando se trata de pacientes que não querem utilizar esteróides repetitivos ou que não desejam escalar a terapia para imunossuppressores ou biológicos. Dessa maneira, a doença deve ser tratada pelo emprego da Mesalazina ou Sulfasalazina, por via oral, de modo que, se o paciente não responder a este tratamento, pode optar pelo uso de Metronidazol, por no máximo quatro meses, para prorrogar o uso da corticoterapia. Caso não surtir efeito, a corticoterapia deve ser iniciada. ^{4,6,12}

Os antibióticos, semelhantemente aos Aminossalicilatos possuem poucas evidências de eficácia que os sustentem, uma vez que apresentam baixa eficácia na indução e na manutenção da doença, sendo seu objetivo apenas tratar as complicações supurativas ou perianais da doença de Crohn. Eles têm melhor resultado quando são utilizados no tratamento a curto prazo de fístula perianais e os principais representantes são o Ciprofloxacina e Metronidazol. É importante ressaltar o período de administração dos antibióticos, uma vez que seu uso por longa data pode provocar resistência e também efeitos colaterais, como neuropatias centrais ou periféricas no caso do Metronidazol. A prescrição de ambos é feita por via oral, sendo o Metronidazol indicado na vigência de fístulas, com resposta sintomática superior a 90%. A duração do seu tratamento não deve ser superior a quatro semanas. Alternativamente, o Ciprofloxacino pode ser utilizado por período mínimo de seis semanas, sobretudo, idealmente entre três meses e um ano. ^{4,6}

Já os corticosteroides, devido seu rápido início de ação, são usados para indução da doença, não sendo considerados eficazes para manutenção. Além disso, possuem muitos efeitos colaterais indesejáveis, de modo que não são utilizados em tratamentos a longo

prazo. Geralmente, a indução do tratamento é confirmada após o uso de corticosteroides em duas semanas, quando se inicia a redução gradual da dose. Há diversas fórmulas disponíveis de corticoides, incluindo intravenosos, como Prenisona e a Budesonida. Embora Budesonida seja considerada ideal, sua eficácia é limitada a Doença de Crohn colônico ileal leve e moderado do lado direito. Ademais, os pacientes com fissuras anais, fistulas ou plicomas, com pouca supuração, também devem fazer uso dos corticosteroides associados à antibiótico para melhor resposta. Além disso, em cerca de 50% dos pacientes utilizando esses medicamentos, é necessário a associação de agentes imunossupressores ou tratamento biológico para ser considerado um poupador de esteroides.^{4,6,12}

As tiopurinas, representadas pela Azatiopurina e Mecantopurina, possuem um início de ação lento, entre 6 a 12 semanas, o que faz delas um precursor dos corticosteroides. Seu uso em monoterapia foi questionado por estudos mais recentes, contudo a associação com inibidor do fator de necrose tumoral (Infliximabe) já é bem indicada na diminuição da imunogenicidade. A literatura mostra que o tratamento na associação de Azatiopurina com Infliximabe por seis meses é mais eficaz que a monoterapia com Infliximabe para induzir e manter a remissão sem esteróides. Além disso, é importante ressaltar uma redução significativa das taxas de cirurgia em até 40% com o uso dessa classe. Um ponto crítico relevante, é a baixa segurança do Infliximabe, de modo que é necessário acompanhamento para não causar prejuízo, sendo assim é indicado, após uma semana de uso, a contagem de leucócitos e, com 45 dias, a avaliação do hemograma e função hepática, que podem ser alterados com a utilização dessa classe.^{4,6,12}

A terapia biológica com inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF) é realizada através de anticorpos monoclonais direcionados contra certas integrinas ou interleucinas, sendo indicada para doença de Crohn moderada ou grave com resposta inadequada ao tratamento convencional. A utilização pode trazer respostas já na primeira semana de uso, mas o efeito terapêutico pode levar até seis semanas. Quando prescrito em associação com os imunossupressores, mostra um melhor efeito terapêutico do que quando comparado à monoterapia. Atualmente, há três principais representantes da classe, que são infliximabe, adalimumabe e certolizumabe, sendo o infliximabe o mais utilizado e menos associado a hospitalizações, cirurgias e uso de esteroides, administrado por via endovenosa. Antes que qualquer um desses três medicamentos sejam iniciados, é necessário excluir a possibilidade de ter infecção por hepatite B, tuberculose latente, de modo que, caso seja identificada, precisa ser encaminhado a um especialista. Além disso, aproximadamente 5% dos pacientes sofrem de psoríase ou síndrome do tipo lúpus pelo uso do anti-TNF. Também permanecem desafios no tratamento de idosos com comorbidades significativas e pacientes com histórico de malignidade.^{4,6,12}

Os inibidores seletivos da molécula de adesão utilizados na Síndrome de Crohn moderada a grave, que tenham resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional com corticosteróides, imunossupressores ou terapia anti-TNF, agem somente no intestino. O primeiro representante e mais utilizado é o Vendolizumabe, anticorpo IgG monoclonal humanizado que tem como objetivo inibir a migração de leucócitos. Ele pode ser usado na indução e na remissão, contudo tem um início de ação lento, podendo demorar até 12 semanas e, quando tem uma resposta inicial, ele mantém em remissão por 1 ano. É administrado via endovenosa e possui alto custo. O vendolizumabe não é a

escolha ideal em estado grave que necessitam de uma resposta rápida ao tratamento, mas sim como primeira escolha biológica onde a segurança é uma preocupação. ^{4,12}

O inibidor de interleucina, anticorpo monoclonal mais recente, aprovado em 2016 para uso em Doença de Crohn moderada e grave é o Ustekinumab. Este medicamento é administrado com uma infusão única, seguida de injeções subcutâneas a cada 8 semanas. Assim como ocorre com os agentes anti-TNF, é necessário verificar se os pacientes não possuem hepatite B ou tuberculose latente. Seu início de ação é em 6 semanas e sua eficácia pode ser comparada ao anti-TNF. O objetivo da terapia médica é induzir e manter uma remissão clínica sem esteroides e melhorar a qualidade de vida do paciente. O ustekinumab não é primeira opção frente ao anti-TNF e ao Vendolixumabe, porém, tem preferência para os pacientes com psoríase. No momento, os anti-TNF são de menor custo, possuem experiência clínica maior e a segurança a longo prazo é confirmada quando comparada aos biológicos que ainda necessitam de estudos pós-comercialização. ^{4,12}

A cirurgia é uma opção terapêutica muito utilizada, possuindo diversas indicações de modo que, a maioria dos pacientes será submetida ao tratamento cirúrgico durante o curso de sua doença. Esse método terapêutico é indicado em situações de sintomas obstrutivos, falha da terapia medicamentosa dependência de esteróides, displasia, câncer, doença de Crohn fistulizante ou perianal com complicações infecciosas e problemas relacionados à drenagem da fístula, de modo que, o procedimento a ser realizado depende do fator agravante. A cirurgia não é um tratamento curativo, assim, tem como objetivo melhorar a qualidade de vida e apresentar soluções momentâneas. Infelizmente, cerca de 50% dos pacientes desenvolverão recorrência dentro de 5 anos após a cirurgia. De tal modo, é de suma importância que seja realizado a colonoscopia com 6 a 12 meses após o tratamento, afim de avaliar a probabilidade de reicidiva nos próximos 1 a 5 anos. A terapia medicamentosa é utilizada para prevenir a recorrência clínica, contudo, nem sempre tem um bom resultado. Por fim, dentre os tratamentos, o anti-TNF ainda é o que apresenta o melhor resultado. ⁴

O prognóstico da doença tem como critério de avaliação a gravidade clínica, manifestações sistêmicas, dados laboratoriais, métodos de imagens, marcadores genéticos e sorológicos. Tem como principais preditores prognósticos negativos a idade de início da doença jovem, a presença de doença extensa, doença estressora e o histórico de tabagismo. Pelo estudo de Fagan, na avaliação dos dados laboratoriais, os dois parâmetros mais utilizados são a taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e o nível da proteína C reativa (PCR). Para a avaliação dessa gravidade, existem várias opções de imagem, essas modalidades incluem acompanhamento gastrointestinal superior do intestino delgado (GI), endoscopia por cápsula, enteroscopia por push, tomografia computadorizada (TC), imagiologia de medicina nuclear e ressonância magnética (RM). Os mais atuais métodos são as alterações genéticas, mutação que ocorrem no gene da imunidade inata NOD2, que possibilitam o prognóstico para um curso da doença mais agressivo e complicado. Além disso, há o sorológico, que é realizado pelos pacientes que já têm diagnóstico da doença de Crohn a partir dos testes ASCA e pANCA, que podem ajudar a identificar aqueles com alto risco de complicações precoces e a necessidade de cirurgia. Com esses dados, é possível estratificar os pacientes por risco de progressão e estabelecer um tratamento mais individualizado e eficiente. ⁷

COMPLICAÇÕES

A doença de Crohn possui uma apresentação clínica que consiste em períodos de remissão e fases de exacerbação com o processo inflamatório em atividade. Devido aos períodos de exacerbação, esses pacientes podem desenvolver complicações consideráveis e comuns nessa doença, tais como estenose, fístulas, abscessos, sangramentos retais, obstruções e raramente o tromboembolismo arterial. De acordo com os avanços, essas complicações foram relacionadas ao fator genético, associado as condições ambientais, que garante alterações como a diminuição das bactérias luminais e também o aumento da permeabilidade intestinal, ocasionando lesões gastrointestinais que repercutem no grau dessas complicações. No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta a doença no seu período de exacerbação, geralmente, com a presença de inflamações. De tal modo, esses pacientes devem ser tratados de maneira correta, visto que podem progredir com o aparecimento, sobretudo, de estenoses e fístulas. Dentre as complicações da doença, as que cursam com indicação de procedimento cirúrgico são principalmente as fístulas, os abscessos e as estenoses.^{9,10}

A estenose é a complicação mais frequente na doença de Chron. Ela acontece através de uma exacerbação dos mecanismos inflamatórios, que na tentativa de reparar os danos nos tecidos, direcionam uma produção excessiva de componentes da MEC, gerando acúmulo no lúmen do intestino, reduzindo o diâmetro e provocando uma obstrução. A estenose pode ocorrer em qualquer local do intestino, porém é mais comum no íleo, na região ileocolônica, devido ao seu menor diâmetro em relação ao cólon. Nesses casos, a ressecção intestinal cirúrgica é indicada como uma solução instantânea, contudo a recorrência pós-operatória com anastomose é frequente, aumentando assim os níveis de complexidade da doença.¹⁰

Já as fístulas estão presente em cerca de 25% dos pacientes com doença de Crohn e são consideradas o nível mais alto de complicação da doença. Os pacientes com a presença de fístula são classificados independentemente da presença de estenose ou não, visto que a estenose só tem valor classificatório se for a única complicação. As fístulas e abscessos representam fenótipos de doença penetrante e, patogeneticamente acredita-se que elas se desenvolvam em regiões de alta pressão a montante de uma estenose, através de inflamações da espessura total da parede intestinal. Essas complicações, podem levar a uma redução da qualidade de vida e a uma morbidade significativa, visto que cerca de 34% dos pacientes com fístulas, têm recorrência do quadro.^{10,11}

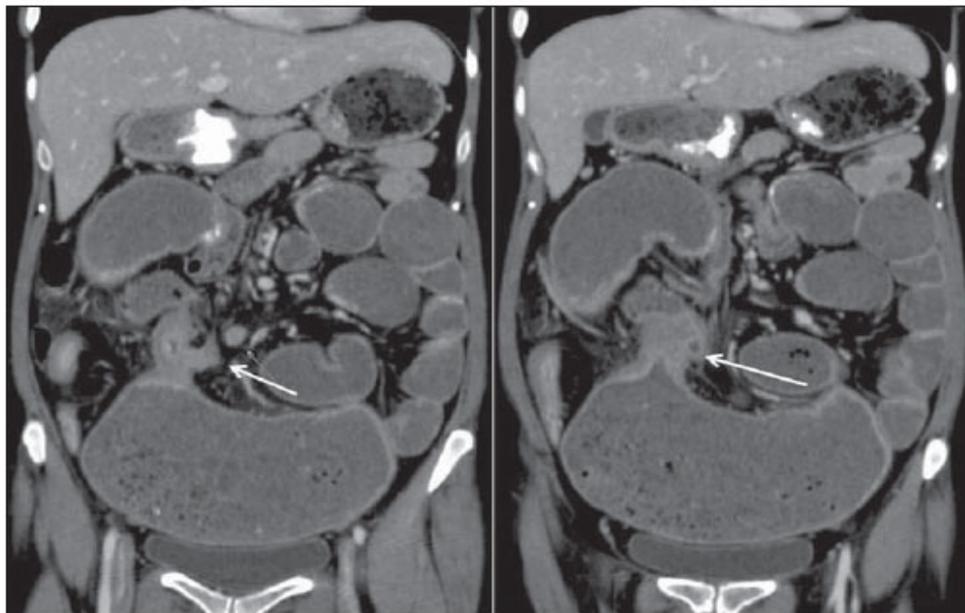


Fig. 9.3: entero-TC demonstra espessamento parietal acentuado do íleo distal, com estenose e significativa dilatação a montante. Paciente 36 anos, sexo feminino e portadora da doença de Crohn. Existe trajeto linear do local espessado já citado ao cólon transverso, caracterizando fistula enterocólica (setas).¹⁶

REFERÊNCIAS

1. AGARWALA R; SINGH A.K.; SHAH J.; MANDAVDHARE S.H.; SHARMA V. **Ileocecal thickening: Clinical approach to a common problem.** JGH Open. Abril/2019.
2. ATSUMU, Osada; HIROAKI, Yamada; SAYURI Takehara; YUUCHIRO, Tozuka; TAITO, Fukushima; HIROYUKI, Oka; HIROSHI, Okazaki; SHOHEI Nagaoka. **Gastrocnemius myalgia as a rare initial manifestation of Crohn's Disease.** Intern Med., Julho/2018.
3. ERBAYRAK Mustafa; TURKAY Cansel; ERASLAN Elife; CETINKAYA Hulya; KASAPOGLU Benan; BEKTAS. **Mehmet. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases.** Clinics. 64(5): 421-425. Cited Abril/2019.
4. FEUERSTEIN, Joseph D.; CHEIFETZ, Adam S.; **Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management.** Mayo Clinic Proceedings. [s.l.], v.92, n.7, p. 1088-1103, Jul. 2017.
5. FERRÉ, María Pilar Ballester; BOSCA-WATTS, Marta Maia; PÉREZ, Miguel Mínguez. **Crohn's disease.** Medicina Clínica (barc). [s.l.], v.151, n.1, p. 26-33, Jul/2018.
6. HABR-GAMA, Angelina; CERSKI, Carlos T. S.; Moreira José P. T.; CASERTA, Nelson M. G.; JUNIOR Olival O., ARAUJO. Sérgio E. A. **Doença de Crohn intestinal: manejo.** Rev Assoc Med Bras. 57(1):10-13. 2011.
7. LICHTENSTEIN, Gary R. **"Marcadores prognósticos emergentes para determinar a história natural da doença de Crohn e melhorar as estratégias de manejo: uma revisão da literatura recente"** Gastroenterologia e hepatologia vol. 6,2. 2010.

8. LIMSRIVILAI, Julajak; PAUSAWASDI, Nonthalee. **Intestinal tuberculosis or Crohn's disease: a review of the diagnostic models designed to differentiate between these two gastrointestinal diseases.** *Intestinal Research* 2020.
9. LOPES, Antonia Mauryane; MOURA, Laís Norberta; MACHADO, Raylane da Silva Grazielle; SILVA, Roberta Freitas. **Qualidade de vida em pacientes com doença de Crohn.** *Revista eletrônica trimestral de enfermagem.* ISSN 1695-6141 N 47. Julho/2017.
10. RIEDER, Florian; ZIMMERMANN, Ellen M; REMZI, Feza H.; SANDBOM, William J. **Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review.** *Gut* vol. 62,7, 2013.
11. STEINHART, A. H.; PANACCIONE, R.; TARGOWNIK, L.; BRESSLER, B.; KHANNA, R.; MARSHALL, J. K.; AFIF, W.; BERNSTEIN, C. N.; BITTON, A.; BORGAONKAR, M.; CHAUHAN, U.; HALLORAN, B.; JONES, J.; KENNEDY, E.; LEONTIADIS, G. I.; LOFTUS, E. V. Jr.; MEDDINGS, J.; MOAYYEDI, P.; MURTHY, S.; PLAMONDON, S.; ROSENFELD, G.; SCHWARTZ, D.; SEOW, C.H.; WILLIAMS, C.. **Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus.** *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 1(4), 141–154, 2018.
12. SULZ M.C.; BURRI E.; MICHETTI P.; ROULER G; PEVRIN- BIROULET L.; SEIBOLD F. **Treatment Algorithms for Crohn's disease.** *Digestion.* 13:1-15. Março/2020.
13. TONTINI G.E.; VECCHI M.; PASTORELLI L.; NEURATH M.F.; NEUMANN H.; **Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives.** *World J Gastroenterol.* Jan./2015.
14. TORRES, Joana et al. **Crohn's disease.** *The Lancet.* [s.l.], v.389, n.10080, p. 1741-1755, Abr/2017.
15. VEAUTHIER, Brian; HORNECKER, Jaime R.. **Crohn's Disease: Diagnosis and Management.** *American Family Physician.* [s.l.], v.98, n.11, p. 661-669, Dez/2018.
16. COSTA-SILVA, Luciana; MARTINS, Tatiana; PASSOS, Maria do Carmo Friche. **Enterografia por tomografia computadorizada: experiência inicial na avaliação das doenças do intestino delgado.** *Radiologia Brasileira*, v. 43, n. 5, p. 303-308, 2010.

CAPÍTULO 10

DOENÇA DE HUNTINGTON

Data de aceite: 19/05/2021

Wesley Ramires de Souza Liberato

Luiza D'Ottaviano Cobos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Igor Candido Viana Gonçalves

INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) recebe este nome pela descrição detalhada realizada por George Huntington, em 1872, nos Estados Unidos. Embora existam relatos semelhantes antes desta data, George Huntington foi o primeiro a descrever clara e completamente os episódios da patologia, inicialmente denominada “Coreia de Huntington”. Ele registrou indivíduos de meia idade que apresentavam movimentos coreiformes e demência, sintomas que estavam presentes também em familiares destes pacientes. Esta característica incitou um possível padrão de herança genética autossômica dominante.^{2,6}

Atualmente, a DH é descrita como a doença neurodegenerativa herdada mais comum, caracterizada por movimentos excessivos incontrolados (coreia) e deficiências cognitivas e emocionais. O gene responsável por tal patologia foi encontrado na ponta do braço curto do cromossomo 4, onde foi observado uma desordem de repetição tripla do nucleotídeo CAG,

chamada de “Huntingtin” (HTT). Esta anomalia induz os sintomas característicos da doença em torno dos 40 anos de idade e é transmitida entre todas as gerações da mesma família.^{2,6}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A DH é uma doença genética autossômica dominante de penetrância completa, ou seja, todo portador do gene manifestará a doença em algum momento da vida. Por ser autossômica, não há predominância entre gêneros; tanto XY quanto XX afetados podem transmitir a doença para a prole (Fig. 10.1).¹

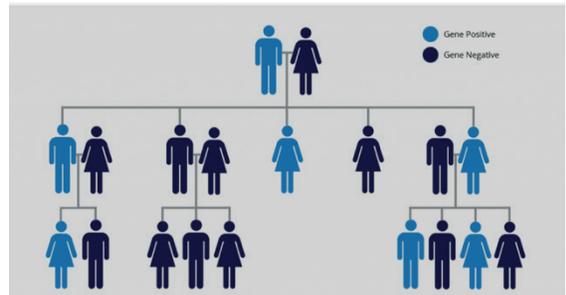


Fig. 10.1: Esquematização da herança genética da doença de Huntington. Em azul claro há portadores do gene HTT e em azul escuro, indivíduos normais.¹

O gene causador foi encontrado no braço curto do cromossomo 4 (4p16.3), inicialmente nomeado “*interesting transcript 15*” (IT15) ou, traduzido, “transcrição interessante 15”. Quando foi identificado, foi denominado “Huntingtin” (HTT). Uma tripla repetição nucleotídica foi detectada próxima da ponta 5’, formada por citosina-adenina-guanina (CAG), a qual é

traduzida para uma poliglutamina estirada (Fig. 10.2). Existe correlação entre o número de recorrências desta alteração com o surgimento da doença, sendo que, quanto mais longa for a repetição de CAG's, mais precoce será a manifestação.^{6, 7}

Os alelos de HTT com menos de 35 repetições CAG's não oferecem risco de desenvolvimento da DH; entre 36 e 40 repetições, apresentam risco de desenvolver a doença, gerando sintomas em idades mais avançadas. Porém, aqueles que apresentam mais de 40 repetições CAG's manifestam a doença em uma idade mais jovem.⁶

Ao contrário do que se encontra na maioria das heranças genéticas autossômicas dominantes, a DH apresenta fenótipos tanto em heterozigose quanto em homozigose, sem que esta interfira na gestação. Desta forma, independentemente de o indivíduo receber o gene de um ou ambos de seus genitores, a patologia se manifestará. Em relação à idade de aparecimento da doença, foi confirmada apenas a ligação com a quantidade de repetições CAG's. Sendo assim, em um indivíduo homozigótico a DH é tardia comparada ao indivíduo heterozigótico, desde que o primeiro possua a mesma quantidade ou menos de repetições.

6, 7

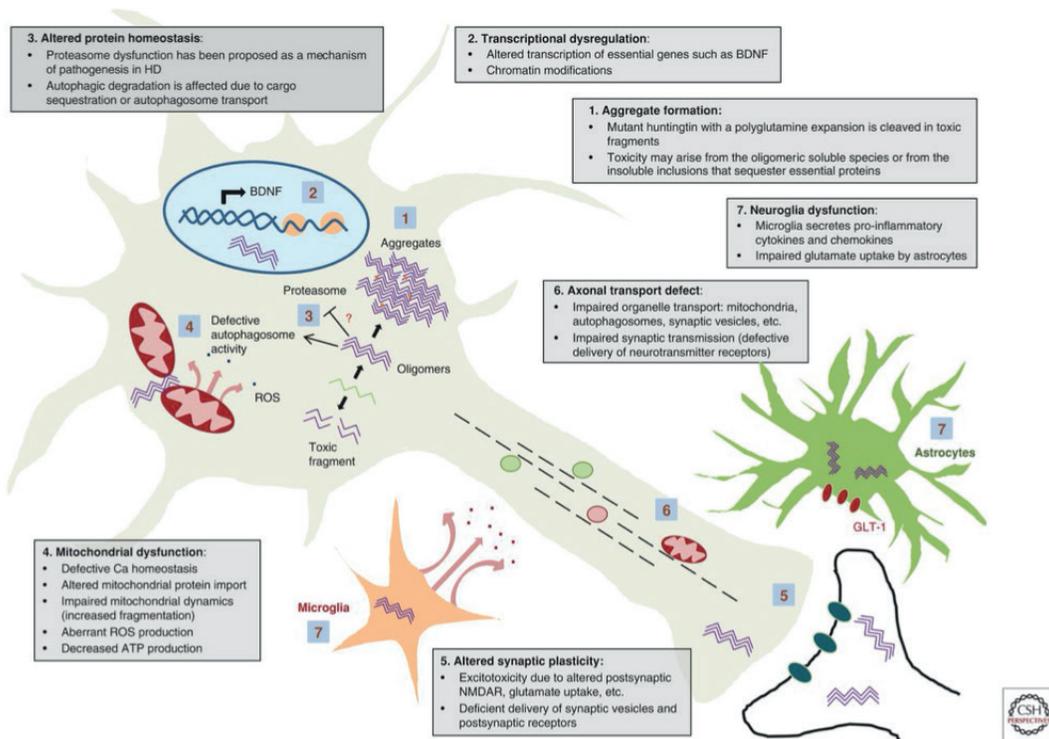


Fig 10.2: A figura demonstra sistematicamente o mecanismo da patogênese da DH. Abreviações: BDNF significa fator neurotrófico derivado do cérebro; ROS, espécies reagentes a oxigênio e NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato.⁷

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial estimada atual é de 2.71 pessoas afetadas a cada 100.000 indivíduos. Por ano, a incidência é de 0.38 em 100.000 nascidos. Em média, o diagnóstico definitivo é feito em torno de 40 anos, podendo surgir de forma tardia ou juvenil, sendo esta última parcialmente definida pela quantidade de repetições do erro genético de CAG. A forma juvenil, pode afetar pessoas com menos de 20 anos, sendo conhecida como variante Westphal da DH.^{3, 5, 9}

No Brasil, não existem estudos atuais sobre a epidemiologia da DH. No mundo, as metanálises indicam significativa diferença entre a incidência desta patologia na Europa, América do Norte e Austrália quando comparada à Ásia. A prevalência média encontrada nestas primeiras regiões é de 5.70 pessoas acometidas a cada 100.000. Nos Estados Unidos e Canadá há cerca de 50.000 pessoas vivendo com DH. Por outro lado, na Ásia a prevalência é de 0.40 casos a 100.000 pessoas. A discrepância dos dados pode ser justificada pela presença elevada de haplótipos – grupo de alelos semelhantes herdados em conjunto de um único genitor – do tipo Huntingtin (HTT) nas populações mais afetadas.^{1, 3, 9}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas atingem o cérebro, principalmente o corpo estriado (núcleo caudado e putâmen). As principais alterações resultam de atrofia cerebral, acompanhado da degeneração do corpo estriado, acarretando perda dos neurônios espinhais eferentes médios (Fig. 10.3).⁷

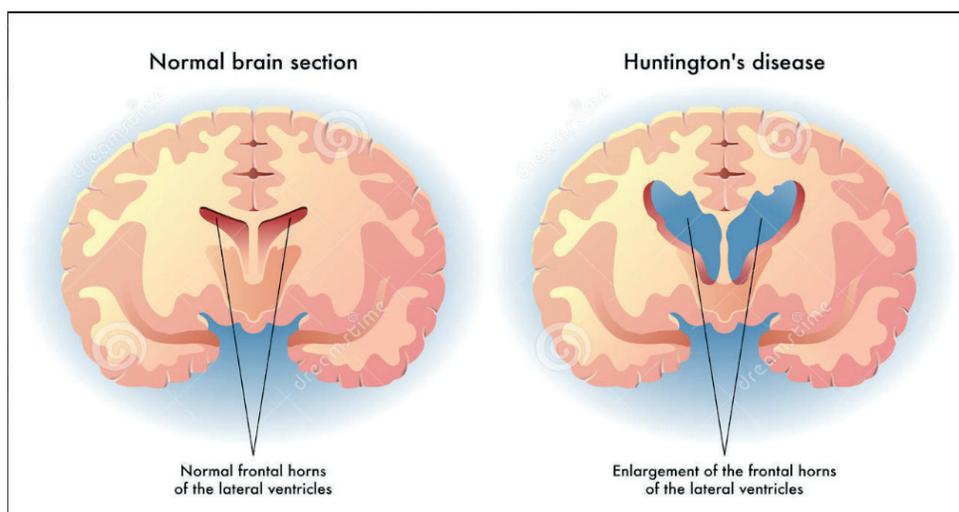


Fig. 10.3: A imagem a cima compara um corte de um cérebro normal (a esquerda), onde está representando o tecido encefálico de forma normal e ao lado (a direita), ilustra a atrofia cerebral que ocorre na DH, que resulta em um alargamento do corpo anterior e do terceiro ventrículo.

A disfunção progressiva entre os sistemas coordenados neurologicamente, como o sistema motor, a cognição (portadores de DH apresentam demência) e *psique* (ansiedade, irritabilidade, agressividade, desinibição, comportamentos antissociais) determinam a sintomatologia clássica. Contudo, o diagnóstico clínico exige a presença de manifestações motoras involuntárias (coreia de Huntington), que consiste em movimentos bruscos em membros distais (braços e pernas) e proximais, descritos como semelhantes a uma “dança”. Os sintomas não-motores associados, geralmente surgem antes da coreia e tendem a ser avançados no momento do diagnóstico.^{3,6}

Muitas vezes, os pacientes são inconscientes sobre os movimentos coreicos. Outros distúrbios motores documentados são distonia (contrações musculares involuntárias), ataxia (incoordenação motora, na fala e deglutição), características parkinsonianas (rigidez e bradicinesia – lentificação dos movimentos voluntários) e movimentos oculares involuntários e anormais.³

Quanto à cognição, os primeiros sintomas são dificuldade ou mesmo incapacidade em realizar atividades cotidianas, por exemplo, exercer múltiplas tarefas simultaneamente, planejamento de atividades, elaborar discurso para a comunicação e perda de memória. Além disso, os pacientes apresentam transtornos psiquiátricos, destacando-se ansiedade e a depressão.³

A ansiedade afeta 13% a 71% dos portadores de DH, particularmente a ansiedade generalizada e ataques de pânico. Paralelamente, a depressão acomete 20%-56% dos casos, superando a prevalência na população geral. São registrados altos índices de suicídio na DH.³

Dentre as características clínicas, os distúrbios motores progressivos são aqueles ameaçadores à vida do paciente, relacionados à disfagia e conseqüente déficits nutricionais e risco de aspirações alimentares. A perda de peso é precoce, provavelmente devido a disfunções mitocondriais que presentes na DH.^{3,6}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito quando o paciente procura atendimento ao perceber dificuldades no trabalho (motoras e cognitivas). Os critérios diagnósticos são baseados na história familiar positiva em associação ao aparecimento de distúrbios motores, conforme a escala unificada de avaliação da doença de Huntington (UHDRS). Nessa escala, 0 equivale à ausência de anormalidades motoras sugestivas da doença e 4 há $\geq 99\%$ de que a anormalidade motora ser causada por DH.^{8,11}

Além disso, o teste genético para mutação mHTT confirma o diagnóstico, permitindo também a detecção da doença em fase pré-sintomática. É importante informar ao paciente o caráter hereditário da DH, gerando implicações não somente ao indivíduo, mas a toda família.^{4,5,8}

Exames de imagem como a ressonância e tomografia demonstram atrofia do córtex cerebral e do núcleo caudado, perda de volume do corpo estriado e aumento dos cornos frontais dos ventrículos laterais. Já a tomografia por emissão de positrões (PET) pode mostrar redução da taxa metabólica estriatal até 25 anos, antes do início dos sintomas da

Em pacientes com antecedente familiar positivo e que estejam assintomáticos, é recomendado uma avaliação pré-teste, incluindo questionários sintomatológicos e uma triagem psicológica para avaliar se há tendência suicida. Após uma testagem positiva, é necessário um acompanhamento pós-teste, não só pelos efeitos psicossociais, mas também para um aconselhamento genético, principalmente quando não houver uma prole formada. Além disso, os protocolos contraindicam os testes em crianças ou em pessoas com ideação suicida. 4, 8, 11

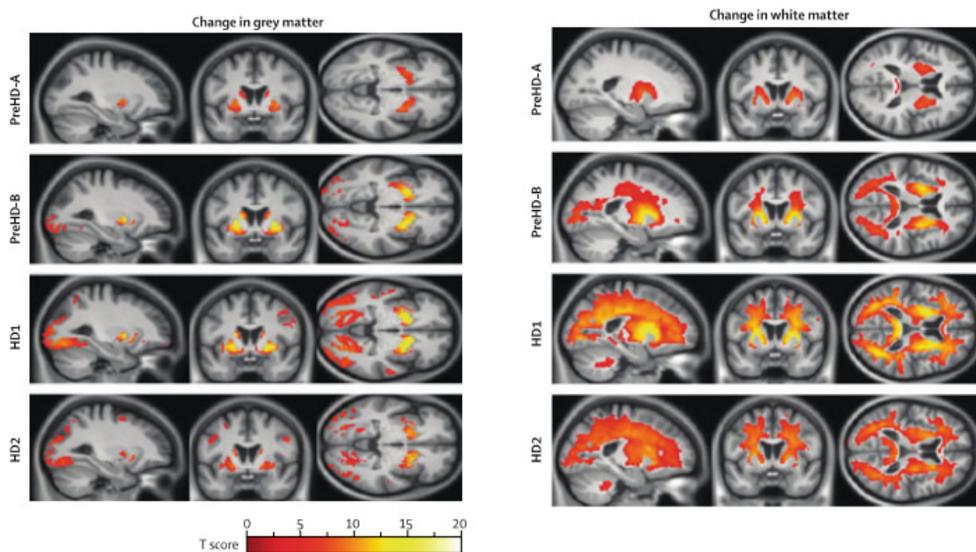


Fig 10.4 A figura demonstra ressonâncias magnéticas de 4 diferentes pacientes com regiões de atrofia significativa nas substâncias cinza e branca. À esquerda com 12 meses e à direita com 24 meses, sendo PréHD-A e PréHD-B portadores do gene da doença, porém em fase pré-manifesta, com tempo estimado para início da doença entre 8 e 10 anos. HD1 e HD2 são pacientes com a doença já manifesta precoce e que não apresentam comprometimento funcional e com comprometimento funcional leve, respectivamente. Pode-se visualizar que o corpo estriado é afetado desde o início da doença, com comprometimento maior nas regiões posteriores. 4

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não existe tratamento curativo ou que retarde o avanço da DH. É adotada uma abordagem multidisciplinar para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados. A coreia, sintoma mais proeminente e precoce na doença, é atenuada com o uso de tetrabenazina (TBZ), um inibidor seletivo do transporte de dopamina. Os efeitos colaterais incluem depressão, ansiedade, inquietação e alterações do sono. 5, 8, 12

A deutetribenazina é sintetizada pela adição de uma molécula de deutério à TBZ, tendo meia-vida prolongada, necessitando doses menores para manter a eficácia e oferecendo menos efeitos colaterais que TBZ. 8, 12

Já os neurolépticos, como sulpirida, quetiapina, olanzapina e risperidona, apesar

do uso *off-label*, também podem atuar no tratamento da coreia e como coadjuvantes para depressão e sintomas comportamentais na DH. Os efeitos adversos são sedação e ganho de peso. Diante de falha terapêutica com TBZ e anti-psicóticos, deve-se considerar o uso de amantadina, seguido por riluzol. ^{5, 8, 12}

Os sintomas psiquiátricos são controlados com anti-depressivos: inibidores seletivos da recombinação de serotonina (citalopram, fluoxetina, sertralina e paroxetina) e a venlafaxina e mirtazapina. ^{5, 8}

Além da terapia farmacológica, a fisioterapia é essencial para amenizar os distúrbios motores e do equilíbrio. As terapias comportamentais melhoram o quadro de depressão, ansiedade e outros transtornos psiquiátricos e também auxiliam na realização das atividades diárias. O acompanhamento nutricional e com fonoaudiólogo para auxiliar na alimentação devem ser incluídos no planejamento terapêutico. ^{8, 12}

Pelo fato de não haver cura, a DH causa óbito em torno de 10 a 20 anos de doença. Por isso, há diversas pesquisas buscando alternativas de abordagens genéticas e não genéticas no tratamento da doença de Huntington, objetivando modificar o curso da doença. Dentre as técnicas, destaca-se o silenciamento do gene anormal. ^{5, 12}

COMPLICAÇÕES

As complicações da doença de Huntington estão principalmente relacionadas ao déficit motor e de equilíbrio, alterando a capacidade do indivíduo em realizar suas tarefas do cotidiano. Ademais, a dificuldade de deglutir e falar afetam a vida social dos pacientes, além dos problemas cognitivos, psiquiátricos e a demência, que atingem o convívio social e podem agravar as ideias suicidas. Com a progressão irreversível da doença os pacientes com DH acabam indo a óbito em alguns anos. ^{3, 4, 5, 8, 11, 12}

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasil de Huntington (ABH). **Herança Genética - Doença familiar, 2016**. Disponível em: < <https://abh.org.br/heranca-genetica/>>. Acessado em: 08/07/2020.
2. BHATTACHARYYA, K. B.. **The Story of George Huntington and his disease**. Annals of Indian Academy of Neurology, 2016.
3. ERKKINEN, M. G.; KIM, M.; GESCHWIND, M. D.. **Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases**. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017.
4. FINKBEINER, S. **Huntington's Disease**. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011.
5. GHOSH, R.; TABRIZI, S. J. **Clinical Features of Huntington's Disease**. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2018. doi:10.1007/978-3-319-71779-1_1
6. GREENBERG, D. A.; AMINOFF, M. J.; SIMON, R. P. **Neurologia Clínica**. 8° ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2014.
7. JIMENEZ-SANCHEZ, M.; *et al.* **Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and**

Therapeutic Strategies. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016.

8. McCOLGAN, P.; TABRIZI, S.J. **Huntington's disease: a clinical review.** Eur J Neurol, 2018. 25: 24-34. doi:10.1111/ene.13413

9. PRINGSHEIM, T.; *et al.* **The Incidence and Prevalence of Huntington's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Movement Disorders, 2012.

10. RODRÍGUEZ-QUIROGA, S. A., *et al.* **Huntington's disease masquerading as spinocerebellar ataxia.** BMJ case reports, 2013. bcr2012008380. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008380>

11. WALKER, F. O. **Huntington's disease.** The Lancet, 2007. 369(9557), 218–228. doi:10.1016/s0140-6736(07)60111-1

12. WYANT, K. J.; RIDDER, A. J.; DAYALU, P. **Huntington's Disease —Update on Treatments.** Current Neurology and Neuroscience Reports, 2017.

13. RODRÍGUEZ-QUIROGA, S. A., *et al.* **Huntington's disease masquerading as spinocerebellar ataxia.** BMJ case reports, 2013. bcr2012008380. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008380>

Data de aceite: 19/05/2021

Matheus Paravizo Lello Santos

Sérgio Antônio Murad Neto

Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Álvaro Guimarães Souza Filho

INTRODUÇÃO

No ano de 1926, em uma das ilhas Aland, dentro do arquipélago do mar Báltico, um médico finlandês chamado Erik von Willebrand descreveu os primeiros casos de uma patologia hemorrágica herdada, a qual nomeou como doença de Von Willebrand (VWD). Ele acreditava que a causa subjacente desse sangramento era uma disfunção plaquetária grave associada à anormalidade da parede do vaso e, essa condição recebeu o nome de pseudo-hemofilia hereditária. Hoje, é sabido que a família que obteve assistência por Erik, foi afetada pela VWD tipo 3 e que o fenótipo de sangramento grave foi consequência da ausência da proteína adesiva pró-coagulante, fator de von Willebrand (VWF).¹

A VWD é considerada a doença hereditária hemorrágica mais comum no mundo, juntamente com as hemofilias A e B, por alterarem os fatores de coagulação. Existem três tipos mais importantes de variações dessa condição.^{2,8}

A doença de von Willebrand (VWD) é um distúrbio hemorrágico herdado que

resulta de uma deficiência ou disfunção do fator de von Willebrand (VWF), uma grande proteína plasmática multimérica que funciona na hemostasia primária e secundária. Esse fator promove a adesão plaquetária nas lesões presentes no vaso através de seus locais de ligação ao colágeno e glicoproteína plaquetária Ib α . Além disso, o VWF também protege o fator VIII da proteína de coagulação circulante (FVIII).^{11,13,16}

Diferente da hemofilia, a patologia de von Willebrand tem caráter autossômico dominante na maioria dos pacientes e, possui classicamente tempo de sangramento alargado com número de plaquetas normais. Contudo, a maioria dos casos apresenta-se de forma branda. Devido à sua complexidade, seu diagnóstico costuma ser difícil e trabalhoso, pois somente alguns testes podem estar anormais, fazendo com que a investigação laboratorial exija um conjunto de determinações que avaliem quantitativamente e funcionalmente o FVW e o FVIII.^{16,17,21,24,33,36,37}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A patologia molecular dessa condição representa uma gama de mecanismos genéticos, alguns dos quais agora estão muito bem caracterizados e outros que ainda estão sob investigação, como o locus e regulação do gene desencadeante pela manifestação do fator de Von Willebrand.^{2,42,43}

A doença de von Willebrand ocorre devido à mutação no gene que codifica o VFW, que está localizado no braço curto do cromossomo

12. Essa enfermidade é caracterizada por deficiência na qualidade ou quantidade do fator de Von Willebrand. Esse fator é uma glicoproteína plasmática multimérica grande que medeia a adesão plaquetária à matriz subendotelial e atua como portadora do fator VIII de coagulação. Ademais, desempenha no plasma um papel fundamental na hemostasia primária.^{8,17,24,33}

A síndrome de Von Willebrand pode ocorrer raramente em associação com uma variedade de condições, incluindo neoplasias sólidas e hematológicas, distúrbios autoimunes e cardiovasculares. De tal modo, desde 1967, quando o primeiro caso foi descrito, muitos pesquisadores relataram a associação entre VWD (doença de Von Willebrand), AVWS (síndrome de Von Willebrand adquirida) e angiodisplasias.^{36,37,38,41,42}

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Von Willebrand tem seus níveis reduzidos de VWF relatados em até 1% da população. No entanto, a prevalência da patologia sintomática é muito menor, com estimativas em torno de 1 em 1000 (0,1%). O Subcomitê Científico e de Normalização da VWF (SSC) da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), direcionou a classificação da VWD em três tipos: Tipo 1, que é uma deficiência quantitativa parcial da VWF; tipo 2, que possui deficiências qualitativas do VWF; e tipo 3, representada pela deficiência praticamente completa do VWF. Além disso, o tipo 2 é ainda classificado em quatro subtipos, sendo tipo 2A, 2B, 2M e 2N, dependente da variante qualitativa presente. Sobretudo, o tipo 1 é o mais comum, representando aproximadamente 75% dos casos de VWD.^{30,31,33}

É o distúrbio hemorrágico mais comum em mulheres, obtendo uma prevalência estimada de 1,6 milhão nos Estados Unidos. Essa patologia tem como sintoma mais comum em mulheres, o sangramento menstrual intenso, ocorrendo em até 93% dos pacientes. De tal forma, o início de sangramento menstrual intenso na menarca é geralmente o primeiro sinal da doença de Von Willebrand.^{20,30,43,44,45}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com DVW podem apresentar sangramento da mucosa, incluindo epistaxe, menorragia (no sexo feminino), gengivorragia, hematomas fáceis, sangramento gastrointestinal, sangramento cirúrgico (particularmente envolvendo superfícies mucosas, como amigdalectomia ou extração do dente do siso) e, em casos raros, sangramento nas articulações. Dentre esses sintomas, a menorragia pode ser o único sintoma nas mulheres e acaba se iniciando principalmente na menarca, podendo ser incapacitante. Devido a influência da herança, a maioria dos pacientes tem um histórico familiar de sintomas de sangramento, embora possam variar entre os membros da família afetados.^{16,17,20,23}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e a classificação da Doença de Von Willebrand são imprescindíveis

para que o tratamento e aconselhamento genético sejam realizados da maneira correta. Ademais, devido à sua variada apresentação clínica, é de extrema importância a realização de diagnósticos diferenciais.^{6, 39}

A seguir será descrita e discutida uma sequência de passos para que essa doença seja de fato suspeitada e posteriormente diagnosticada. O primeiro passo envolve a avaliação do histórico de sangramento familiar e do paciente, como também o seu score (ferramenta que tem como resultado o possível grau e sítio do sangramento) para exclusão de outras causas, como tumores ou rompimento de vasos. Em geral, defeitos na homeostase (como no caso da DVW) estão ligados a múltiplos sítios de perda sanguínea e, ocorrem na maioria dos casos na região cutaneomucosa, seja na forma de epistaxe, sangramento gengival, no trato gastrointestinal e menorragia. Além disso, aqueles pacientes que apresentaram perda sanguínea exacerbada durante cirurgias, extração dentária ou pós-traumática, merecem receber um screening de sua homeostase. De tal modo, quando a história familiar, história do paciente e/ou as características do sangramento indicarem um possível comprometimento da sua homeostase, exames laboratoriais devem ser realizados, dando início ao segundo passo do processo diagnóstico. Em princípio, a hemostasia primária deve ser avaliada pela contagem de plaquetas e pelo tempo de sangramento (TS) ou PFA-100™. A contagem de plaquetas estará reduzida apenas no tipo 2B da DVW e normal nos demais tipos, devido à uma mutação que favorece a capacidade de ligação do FVW a plaquetas, aumentando seu sequestro e resultando na trombocitopenia. Já o TS e o PFA-100™ estarão alargados na maioria dos casos. Ainda assim, a análise da hemostasia secundária é necessária para aumento da sensibilidade do diagnóstico.^{4, 6, 7, 12, 14, 27}

Para análise da hemostasia secundária, devem ser avaliados o tempo de trombroplastina parcial ativada (TTPa) e o tempo de protrombina (TP). Na DVW, em decorrência da diminuição do FVIII sérico, há um comprometimento na via intrínseca da coagulação, o que reflete em um TTPa alargado, mas sem alteração do TP, uma vez que ele representa a via extrínseca da cascata de coagulação. Portanto, nesse segundo passo, um aumento no TS, aliado a um TTPa alargado podem sugerir a DVW. Entretanto, casos com fenótipo mais brando da Doença podem passar despercebidos.⁶

Caso os passos anteriores estiverem em concordância com a DVW, se inicia o terceiro passo do processo diagnóstico. Essa fase inclui testes que determinam a quantidade de Fator Von Willebrand circulante, a atividade de ligação do FVW a plaquetas e a atividade do FVIII.²⁷

A quantidade de FVW circulante é medida pelo método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), a partir do número de antígeno FVW (VWF:Ag). Esse teste só é de fato conclusivo no diagnóstico da DVW tipo 3, onde há ausência do FVW (<0,03UI/mL). Dessa forma, apesar de estar diminuído nos tipos 1 e 2 da doença, esse teste necessita ser aliciado a clínica do paciente e outros exames para o diagnóstico mais preciso.³⁵

A atividade de ligação do FVW a plaquetas, pode ser medida pelo método ELISA por três ensaios diferentes, sendo eles: VWF:RCo, VWF:GPIbR e GPIbM. Entretanto, o primeiro deles, recentemente, se demonstrou com baixa sensibilidade e pouco preciso, enquanto os demais atenderam melhor esses critérios. Este exame tem por finalidade avaliar qualitativamente a ligação do FVW a glicoproteína Ib plaquetária, colágeno e FVIII.

Portanto, na DVW tipo 1, a menor quantidade de FVW circulante reflete em um valor da atividade de ligação do FVW diminuído proporcionalmente. No tipo 2, devido a alteração na qualidade do FVW, esse valor está reduzido (com exceção do tipo 2N, que estará normal). Por último, no tipo 3, devido à extrema redução do FVW, será indicado no exame uma atividade de ligação extremamente reduzida.²⁷

Agora sobre o terceiro exame (FVIII:C), é importante lembrar que o FVW é responsável por se ligar ao FVIII e aumentar a sua meia-vida. Logo, uma redução na quantidade do FVW (tipo 1 e 3 da DVW) ou uma redução na ligação do FVW ao FVIII (tipo 2 da DVW) ocasionariam a diminuição do FVIII circulante. Contudo, nos tipos 1 e 2 (com exceção do 2N, pela interrupção da função carreadora do FVW) o FVIII:C é variável, podendo ser normal ou reduzido. Já nos tipos 2N e 3, o FVIII:C está de fato reduzido.⁴⁰

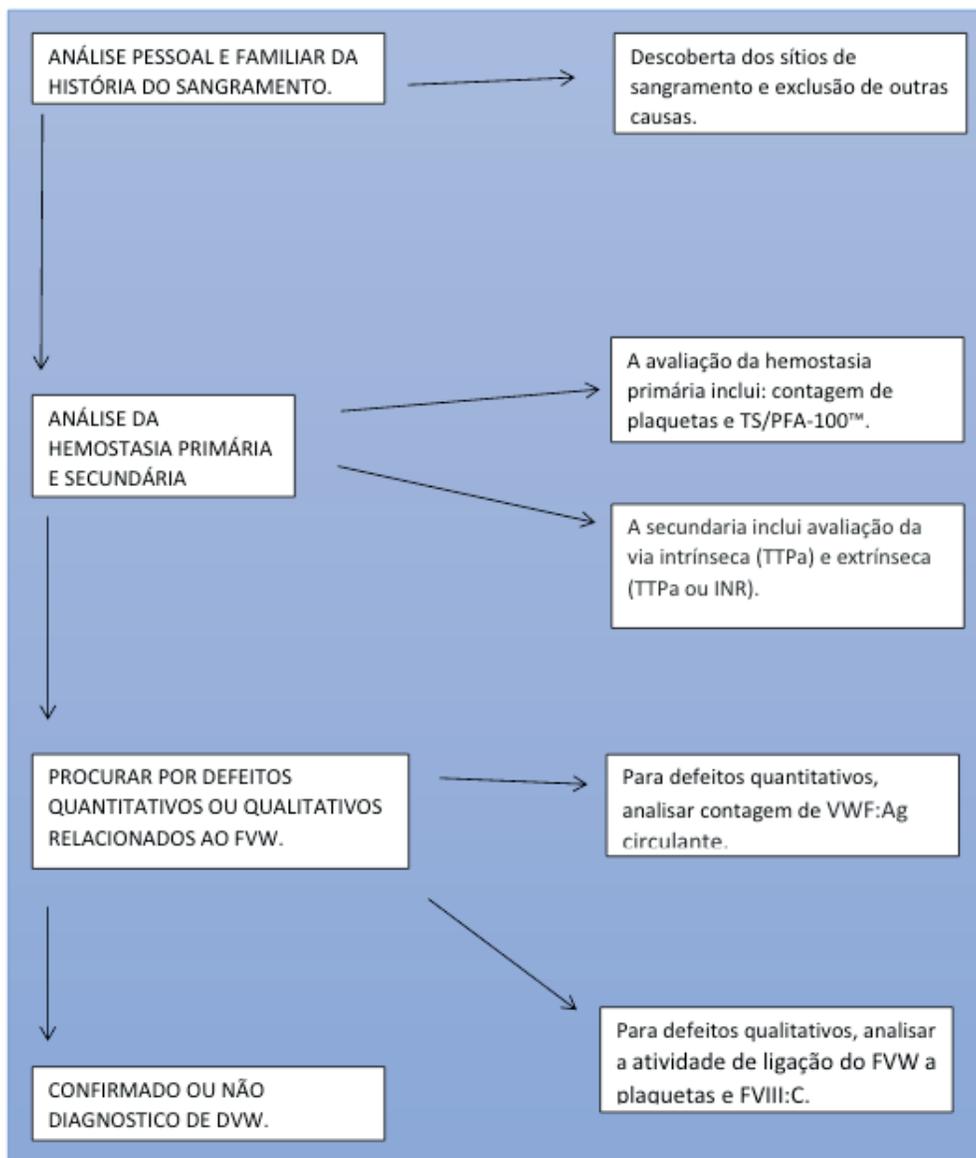
É importante destacar que, para diferenciação dos tipos 2A e 2M do 2B, o exame de agregação plaquetária induzida por risocistina (RIPA) pode ser realizado, de modo que, no subtipo 2B, ele estará aumentado devido ao aumento de função no receptor GPIb plaquetário, como citado anteriormente.⁶

A partir do resultado desses exames, a DVW pode ser excluída ou de fato confirmada. Caso confirmada, exames subsequentes para classificá-la quanto aos seus subtipos podem ser realizados.⁶

A seguir o quadro para esquema de passos até a conclusão do diagnóstico:

Tipo	TS	FVIII:C	VWF:Ag	VWF:RCo VWF:CB	Agregação com ristocetina	VWF:FVIII:B	Multímeros
1	↑/N	N/↓	↓	↓	N	N/↓	N
2A	↑	N/↓	↓/N	↓↓	↓/N	N	Anormal
2B	↑	N/↓	↓/N	↓↓/↓	↑↑	N	Anormal
2M	↑/N	N/↓	↓/N	↓/N	N/↓	N	N/Anormal
2N	N	↓↓	N/↓	N/↓	N	↓↓	N/Anormal
3	↑↑	↓↓	ND	ND	ND	↓↓	ND

Quadro 11.1: análise Laboratorial da Doença de Von Willebrand. N = valor normal, ↓ = valor abaixo do normal, ↑ = valor acima do normal, ND= não detectável



Quadro 11.2: esquema que visa ilustrar os passos a ser seguido para confirmação ou não do diagnóstico da Doença de Von Willebrand.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Na vigência de um sangramento no portador de DVW, em geral, há duas formas de controlar a perda sanguínea, sendo elas: administração de desmopressina sintética (DDAVP) e/ou concentrado de FVIII rico em múltímeros de FVW de alto peso molecular.³⁹

A partir disso, a DDAVP é descrita como medida de tratamento, uma vez que tem como mecanismo de ação, a capacidade de proporcionar a liberação dos estoques de

FVW presentes nas células endoteliais, elevando os níveis séricos dessa molécula e amenizando a perda sanguínea do paciente. É importante destacar que a DDAVP pode ser dada por aproximadamente três dias apenas, de modo que, quando ultrapassado esse período, pode ocorrer taquifilaxia, que seria a diminuição da resposta ao medicamento uma vez que o tecido-alvo se torna cada vez menos sensível às concentrações constantes do mesmo. Em contrapartida, o concentrado de FVIII agiria de maneira direta na coagulação, suprimindo momentaneamente o déficit natural do paciente desse fator.³⁹

Novos métodos e fármacos têm surgido nos últimos anos para o tratamento da DVW. A seguir, serão descritas as recomendações da Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) de 2016 na vigência de sangramento.²⁶

Nos pacientes portadores da DVW tipo 1 deve ser administrada a DDAVP por via endovenosa ou spray nasal para o sangramento, com a sua resposta máxima ao medicamento documentada. Contudo, nos casos de cirurgia, trauma (ou outras causas de sangramento acentuado), ou mesmo se a DDAVP não surtir efeito suficiente, o concentrado de FVIII rico em multímeros de FVW de alto peso molecular deve ser administrado.²⁶

Pacientes portadores dos subtipos 2A, 2M e 2N também devem se submeter ao mesmo tratamento anterior, caso demonstrem ser responsivos ao DDAVP.²⁶

Já aqueles classificados como subtipo 2B e tipo 3, como também os demais subtipos que não se demonstrarem responsivos ao DDAVP, devem ser tratados pela administração de concentrado de FVIII (rico em multímeros de alto peso molecular do FVW). O subtipo 2B entra nessa linha de conduta devido a trombocitopenia característica do quadro, de modo que a liberação dos estoques de FVW não seria eficaz. Por fim, o tipo 3, pela extrema redução de seus estoques, também característica do quadro, a administração de FVW não levaria a melhora do quadro.²⁶

O tratamento adjuvante de escolha para sangramento cutaneomucoso é a administração oral ou endovenosa de agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido aminocapróico.²⁶

Além disso, caso seja necessário a realização de algum procedimento cirúrgico, um hematologista especialista em doenças hereditárias deve ser consultado. Nesses eventos, a conduta deve cobrir a possível necessidade de DDAVP (caso responsivo a desmopressina), reposição de fatores da cascata de coagulação, restrição ou substituição de fluidos e uso de medicamentos adjuvantes como o Amicar (ácido aminocapróico); que age impedindo a ligação do plasminogênio à fibrina e subsequente conversão à plasmina, assim inibindo a degradação da fibrina (fibrinólise).²⁶

A princípio, a maioria dos pacientes portadores da Doença de von Willebrand não irá se submeter ao atendimento médico devido sintomas oriundos da enfermidade. Isso ocorre devido fato de que grande parte dessas pessoas possuem o tipo 1 (75-85%), em seguida o tipo 2A (10-15%) e 2B (5%). De tal modo, a deficiência quantitativa ou qualitativa (tipo 1 e 2 respectivamente) de FVW, nesses casos, não ocorre suficientemente a ponto de ocasionar problemas na homeostase.³⁴

A sintomatologia que cursa com sangramento exacerbado só ocorre nos casos em que o paciente realiza um procedimento cirúrgico, ou em quadro de trauma, menstruação, extração dentária ou com a apresentação grave da doença. Entretanto, é importante

ressaltar que a ingestão de aspirina, outros anti-inflamatórios não esteroidais ou outros antiagregantes plaquetários também pode propiciar o sangramento.³⁴

Ademais, casos leves podem ocorrer em todos os tipos da doença, com exceção do tipo 3. De tal maneira, esse genótipo citado merece um maior destaque, uma vez que iniciado um episódio de sangramento sem o devido tratamento, a evolução para um desfecho fatal tem grande probabilidade de ocorrer. Neste genótipo, os locais mais comuns de sangramento são as articulações, tecidos moles e mucosa gastrointestinal, como também nas situações citadas no segundo parágrafo dessa sessão. Por fim, é importante destacar que a avaliação isolada dos sítios de sangramento não é capaz de diferenciar os tipos da doença.⁶

COMPLICAÇÕES

As complicações advêm de pacientes que desenvolveram sangramento refratário as medidas de tratamento anteriormente descritas. Nesse sentido, algumas condutas podem ser realizadas a fim de evitar maiores perdas volêmicas. Em princípio, é necessário revisar a posologia da terapia inicial instituída e posteriormente, considerar a possibilidade de que outras deficiências possam ter ocorrido durante o tratamento, como por exemplo a deficiência de vitamina K, deficiência de FVIII e trombocitopenia, que também demandam tratamento.¹⁹

Além disso, algumas outras terapias podem ser usadas no caso de complicações, como a administração de agentes antifibrinolíticos (já citado na sessão de tratamento) e agentes prohemostáticos (fator VII recombinante).¹⁹

Outra complicação que deve ser lembrada é de mulheres portadoras de DVW, que podem desenvolver hemorragia pós-parto.²⁶

Por último, em casos raros, pacientes portadores da DVW tipo 3 podem desenvolver aloanticorpos contra o FVW. Nesse caso, a administração de FVW como medida de tratamento pode levar a uma anafilaxia, de modo que, caso seja administrada, é importante ficar atento a sinais de alergia.¹⁵

REFERÊNCIAS

1 - ALLEN GC, ARMFIELD DR, BONTEMPO FA et al. **Adenotonsillectomy in children with von Willebrand disease.** Arch Otolaringol-Head Neck Surgery; v:125, p: 547-551. 1999.

2 - BOWMAN M, HOPMAN WM, RAPSON D, LILICRAP D, JAMES P. **The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice.** Thromb Haemost. v.8, p.213-216. 2010.

3 - BUDDE V, DREWKE E, MAINUCH K, SCHNEPPENHEIM R. Laboratory **Diagnosis of Congenital von Willebrand Disease.** Sem Thromb Haemost 28.v.2, p.173-189. 2002.

4 - BURNS, E; LAWRENCE, C. Bleeding time. **A guide to its diagnostic and clinical utility.** Archives of Pathology & Laboratory Medicine, [s. l.], p. 1219-1224, Novembro. 1989.

5 - CANIS, K., MCKINNON, T.A., NOWAK, A., HASLAM, S.M., PANICO, M., MORRIS, H.R., LAFFAN, M.A. & DELL, A. **Mapping the N-glycome of human von Willebrand factor.** The Biochemical Journal,

n.8, v.447, p.217–228. 2012.

6 - DE JONG, A; EIKENBOOM, J. **Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 449-460, 29, Dezembro. 2015.

7 - DEAN, J *et al.* **Von Willebrand disease in a pediatric-based population--comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay.** Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 401-409, 2000.

8 - FEDERICI, A.B., RAND, J.H.,BUCCIARELLI , P., BUDDE, U.Subcommittee on von Willebrand Factor. **Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry.** Thrombosis & Haemostasis, v.84, p.345–349. 2000.

9 - FRANCHINI, M. & LIPPI, G. **Acquired von Willebrand syndrome: an update.** American Journal of Hematology. v.82, p. 368–375. 2007.

10 - FRASER IS. **Menorrhagia—a pragmatic approach to the understanding of causes and the need for investigations.** Br J Obstet Gynaecol. v.101 p.3–7. 1994.

11 - GARCIA, A. A. **Caracterização clínica, laboratorial e molecular da doença de von Willebrand.** 2005. Tese (Doutorado) –Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2005.

12 - HAYWARD, C *et al.* **Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 312-319, 13 jan. 2006.

13 - HIGHAM, J. M.; O'BRIEN, P. M. S.; SHAW, R. W. **Assessment of visual blood loss using a pictorial chart.** Br J Oabst Gynecol, [S.l.], v. 97, p. 734-739, 1990.

14 - JAMES, Andra. **Von Willebrand disease.** Obstetrical & Gynecological Survey, [s. l.], v. 66, p. 136-145, 2006.

15 - JAMES, Paula; LILLICRAP, David; MANNUCCI, Pier. **Alloantibodies in von Willebrand disease.** Blood, [s. l.], p. 636-640, 1 ago. 2013.

16 - JANSSEN, C. A. H.; SCHOLTEN, P. C.; HEINTZ APM. **A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss.** Obst Gynecol, [S.l.], v. 85, p. 977-982, 1995.

17 - KESSLER CM. **Deficiência dos Fatores da Coagulação, em: Goldman L, Bennett JC.** Cecil Tratado de Medicina Interna, 21ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; p: 1116-1125. 2001.

18 - KOTNIK, Faganel *et al.* **Von Willebrand factor alloantibodies in type 3 von Willebrand disease.** Blood Coagulation & Fibrinolysis, [s. l.], v. 31, p. 77-79, 26 set. 2019.

19 - LAFFAN, Mike *et al.* **The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology.** British Journal of Haematology, [s. l.], p. 453-465, 12 ago. 2014.

20 - LEE, C. A. **Women and von Willebrand disease.** Haemophilia, [S.l.], v. 5, p. 38-45, 1999.

21 - LENTING, P.J.,CHRISTOPHE, O.D. & DENIS, C.V. **von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends.** Blood, n:138. v:1.p: 2019–2028. 2015.

22 - LIU, L., WANG, X., LIN, Z. & WU , H. **Elevated plasma levels of VWF:Ag in hyperthyroidism are mediated through beta-adrenergic receptors.** Endocrine Research, v.19, p.123–133. 1993.

23 - LORENZI TF. **Patologia da Hemostasia, em: D'amico E, Daniel MM, Silveira PAA.** Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica, 3ª Ed, Rio de Janeiro, Medsi; p:477-552. 2003.

24 - MANNUCCI, P.M., PARETI, F.I., HOLMBERG, L., NILSSON, I.M. & RUGGERI, Z.M. **Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand's disease.** Journal of Laboratory & Clinical Medicine. v.88, p.662–671. 1976.

25 - MAKRIS, M. **Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease.** Thrombosis Research. n.1, v.118, p.13–17. 2006.

26 - MEDICAL AND SCIENTIFIC ADVISORY COUNCIL (New York, NY). National Hemophilia Foundation. **MASAC RECOMMENDATIONS REGARDING THE TREATMENT OF VON WILLEBRAND DISEASE.** National Hemophilia Foundation, New York, NY, p. 196-197, 3 nov. 2016.

27 - MURDOCK, P *et al.* **Von Willebrand factor activity detected in a monoclonal antibody-based ELISA: an alternative to the ristocetin cofactor platelet agglutination assay for diagnostic use.** Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 1272-1277, 1997.

28 - POTTINGER, B.E., READ, R.C., PALEOLOG, E.M., HIGGINS, P.G. & PEARSON, J.D. **Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man.** Thrombosis Research, n.5, v.53, p.387–394. 1989.

29 - QUICK, A.J. **Telangiectasia: its relationship to the Minot-von Willebrand syndrome.** American Journal of Medical Science. v.254, p.585. 1967.

30 - RAGNI MV, BONTEMPO FA, HASSETT AC. **Von Willebrand disease and bleeding in women.** Haemophilia. n.6, v.5, p.313–322.1999.

31 - RAPAPORT SI. **Distúrbios Hemorrágicos, em: Bondy PK, Junior PVD, Douglas RG et al.** Manual Merk de Medicina, 16ª Ed, São Paulo, Roca, p.1183-1207. 1992.

32 - RODEGHIRO F, CASTAMAN G, DINI E. **Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease.** Blood., v.69, p.454-459. 1987.

33 - RUGGERI ZM, MENDOLICCHIO GL. **Adhesion mechanisms in platelet function.** Circ Res; v.100,p.1673–85. 2007.

34 - SADLER, J *et al.* **Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease.** Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 160-174, 2000.

35 - SADLER, J *et al.* **Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 2103-2114, 2 ago. 2006.

36 - SADLER JE, BUDDÉ U, EIKENBOOME JC, et al. **Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor.** J Thromb Haemost. ;n:4, v:1. P:2103-2114. 2006.

37 - SADLER JE. **Biochemistry and genetics of von Willebrand factor.** Annu Rev Biochem ; n:67, vol:3 p:395–424.1998.

38 - SADLER JE. **New concepts in von Willebrand disease.** Annu Rev Med ; v:56: p:173–91. 2005.

39 - SHARMA, Ruchika; FLOOD, Veronica. **Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease.** American Society of Hematology, [s. l.], p. 2386-2391, 30 nov. 2017.

40 - SOOD, S. **Similarity in joint function limitation in Type 3 von Willebrand's disease and moderate haemophilia A.** Haemophilia, [s. l.], p. 595-601, 28 mar. 2013.

41 - **Von Willebrand disease in women.** Committee Opinion No. 580. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. Edição:73 p122:136. 2013.

42 - Wagner DD. **Cell biology of von Willebrand factor**. Annu Rev Cell Biol ; v:6 .p:217–46. 1990.

43 - WARKENTIN, T.E., MOORE, J.C., ANAND, S.S., LONN, E.M. & MORGAN, D.G. **Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome**. Transfusion Medicine Reviews. v. 17. p. 272–286. 2003.

44 - WERNER EJ, BROXSON EH, TUCKER EL, GIROUX DS. **Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study**. J Pediatr. n.1, v.123, p.893-898. 1993.

45 - WILLEBRAND, Von E.A. **Hereditär pseudohefili**. Finska Lakaresällskapets Handlingar, LXVII, P:87–112. 1926.

CAPÍTULO 12

DOENÇA DE WILSON

Data de aceite: 19/05/2021

Gabriel Franco Bastos

Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes

Reigson Alves Dias

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Livia Santos Vilela

Fernanda Akemi Cavalcanti Ura

INTRODUÇÃO

No ano de 1912, Samuel Alexander Kinnier Wilson, um neurologista britânico, publicou uma descrição de quatro pacientes que apresentavam doença no sistema nervoso associada a cirrose hepática, que foi denominada pelo próprio autor como degeneração lenticular progressiva, atualmente conhecida como Doença de Wilson (DW). Uma curiosidade é que, apesar de atualmente ser um dos principais sinais encontrados nesta doença, o anel da córnea de Kayser-Fleischer não foi descrito por Wilson como indicador desta patologia.^{11,12}

A DW é uma doença autossômica recessiva com a alteração localizada no cromossomo 13. Esta mutação causa deficiência de excreção biliar de cobre, propiciando o acúmulo deste componente nos tecidos com posterior dano tecidual. Os principais sintomas são hepáticos e nervosos, porém, por se tratar de doença sistêmica, diversos outros órgãos podem ser acometidos com a progressão do quadro.⁸

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A etiologia da DW é uma mutação no gene ATPase beta transportador de cobre (ATP7B), localizado no braço longo do cromossomo 13, na posição 14.3. Essa herança é autossômica recessiva, e mais de 520 mutações já foram identificadas, sendo as mutações *missense* (mutações em que há produção de um diferente aminoácido devido a alteração no códon que o formará) as mais frequentes. Outros tipos também identificados são deleção, inserção, *nonsense*, dentre outros.^{8,4}

O gene ATP7B é responsável pela síntese de uma proteína de mesmo nome, localizada no sistema de Golgi, no interior dos hepatócitos. Ela é fundamental para o transporte e eliminação do excesso de cobre proveniente da dieta, através da bile.^{8,4}

Sendo assim, os níveis de cobre se elevam dentro do fígado, e ao atingir sua capacidade máxima de armazenamento, ocorre um extravasamento deste elemento. O cobre livre na circulação sanguínea é direcionado para diversos tecidos gerando lesão. O principal órgão alvo é o cérebro, acarretando sintomas neurológicos e psiquiátricos.⁸

Outra consequência do defeito do transporte do cobre intracelular é a produção deficiente de ceruloplasmina, uma molécula originada pela incorporação do cobre à apoceruloplasmina. Desta forma, os níveis séricos desta glicoproteína estão reduzidos na DW.⁸

Sabe-se também que a deficiência da proteína ATP7B pode levar ao acúmulo de outros

metais como ferro e magnésio, principalmente intra-neuronal nos portadores de DW, contribuindo para os sintomas nervosos.⁸

É importante ressaltar que não foi possível identificar a correlação entre genótipo e fenótipo, pois pacientes com a mesma mutação podem apresentar clínicas diferentes. Isto sugere que outros genes podem colaborar para a patogênese, além de fatores ambientais e alimentares que alteram a expressão gênica na DW, justificando a variedade de apresentações clínicas.⁶

EPIDEMIOLOGIA

A primeira estimativa sobre a prevalência da DW foi feita em 1968 por Sternlieb e Scheinberg, que indicou 5 casos por milhão de indivíduos. Atualmente, é estimado que aproximadamente 1 em cada 40.000 pessoas manifesta a doença. Contudo, a epidemiologia varia conforme a localização e as formas utilizadas para diagnóstico.⁵

Em uma aldeia de montanha ao lado da cidade de Heraklion, na ilha de Creta, a incidência de DW, diagnosticada bioquimicamente, foi de 6 em 90 nascidos em um período de 25 anos.⁵

Na Sardenha, há uma alta prevalência devido à semelhança genética da população, superando o número de 300 doentes por milhão. Entretanto, os maiores registros geneticamente confirmados encontram-se na região montanhosa de Rucar, na Romênia, com aproximadamente 885 casos por milhão. Sua tradição de casamentos consanguíneos e isolamento social contribuíram para o número de casos ser relativamente elevado.⁵

Existem diversos métodos para rastreamento da DW. Por exemplo, anticorpo monoclonal desenvolvido para quantificar ceruloplasmina em manchas de sangue secas; técnicas não invasivas para mensurar a ceruloplasmina na urina; estudo genético investigando a mutação do ATP7B.⁵

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A DW apresenta diversas alterações clínicas, mas o quadro clássico é uma combinação de sintomas hepáticos, neurológicos e psiquiátricos. A idade de início também é muito variável, com prevalência dos 5 aos 35 anos de idade.^{8,3}

1. Manifestações Oftalmológicas

O anel de Kayser-Fleischer (Figura 12.1) está presente em 95% dos casos, acompanhado ou não de alterações neurológicas. Em mais da metade dos casos não há tais anormalidades centrais. Este sinal é formado pelo depósito de cobre na membrana de Descemet da córnea, obtendo aspecto mais acastanhado na extremidade próxima a esclera. O exame com lâmpada de fenda geralmente é necessário para observar a alteração, principalmente em indivíduos de olhos castanhos. Contudo, o sinal não é patognomônico da doença de Wilson, podendo aparecer também em doenças colestáticas crônicas.^{8,3}

Outra alteração ocular é a catarata em girassol, porém menos frequente que os

anéis de Kayser. Surge pela deposição de cobre na cápsula anterior, acometendo de 2% a 17% dos doentes não tratados. Não interfere na acuidade visual. ⁸



Fig12.1: presença de anel pigmentado na periferia corneana demonstrando o anel de Kayser-Fleischer, sinal característico da DW.

2. Manifestações Hepáticas

Em 40% a 50% dos casos, são as manifestações iniciais da DW, com média de início entre 11,4 e 15,5 anos de idade, ou seja, antes das alterações neurológicas e psiquiátricas. Os indivíduos que não evoluem com alterações hepáticas retardam, em média, 30 meses o diagnóstico, comparados com os que cursam com tais anormalidades. ^{8,3}

A apresentação clínica varia desde elevação assintomática das enzimas hepáticas até falência hepática fulminante. Comumente, o paciente evolui com um quadro lento de deterioração hepática até o estágio de cirrose e seus comemorativos: esplenomegalia, ascite, varizes esofágicas, icterícia. A hemólise pode estar associada as hepatopatias graves. ^{8,3}

A insuficiência hepática aguda deve ser sempre considerada como um diagnóstico diferencial em pacientes jovens com hepatite aguda, especialmente viral. A evolução da hepatite pode ser benigna, com reversão espontânea, ou ser necessário o transplante de emergência. Mesmo com o sucesso do transplante, o tratamento contínuo da doença de Wilson deve ser instituído. ^{8,3}

3. Manifestações Neurológicas

Em 40% a 50% dos pacientes, os sintomas neurológicos são pioneiros. Surgem, em média, aos 20 anos de idade, mas podem aparecer desde infância até a sétima década de vida. Estas manifestações são inespecíficas e possuem um grande espectro de variações. ⁸

Distúrbios do movimento são comuns da DW. O tremor é o sinal inicial em metade dos casos, podendo ser proximal ou distal. O tremor proximal grosseiro é o mais comum assemelha-se ao “bater de asas de um pássaro”. A distonia pode estar presente em até 69% dos pacientes. ⁸

O Parkinsonismo ocorre em 40% dos casos, já a coreia, atetose, e mioclonia são menos frequentes. A disfunção cerebelar ocorre em 30% dos doentes. A disartria desenvolve-se na maioria, podendo progredir para anartria total.⁸

Outras apresentações possíveis são distúrbios de marcha, disfagia, disfunções autonômicas, convulsões, cefaleia.⁸

Em casos mais avançados, o doente é incapaz de cuidar de si próprio devido à dificuldade na comunicação e movimentação. Quando as alterações neurológicas ocorrem simultaneamente à hepatite grave deve-se diferenciar de encefalopatia hepática.³

4. Manifestações Psiquiátricas

Os distúrbios psiquiátricos variam desde uma sutil alteração de personalidade até uma psicose franca, caracterizada por pensamento ilusório, ideação paranoica, alucinações e catatonia. A psicose pode ser desencadeada pela terapia quelante de cobre, o que indica que havia sobreposição dos distúrbios motores e sintomas psiquiátricos. Uma vez que a terapia melhora a capacidade de movimentação, as alterações psiquiátricas preponderam.⁸

A depressão é frequente na DW, inclusive com comportamentos suicidas. Muitas vezes, os quadros psiquiátricos já existem antes mesmo do diagnóstico, mas normalmente são negligenciados, não sendo percebidos como indicativos para um possível diagnóstico precoce.⁸

5. Manifestações cardíacas

O acúmulo de cobre no tecido cardíaco pode alterar o eletrocardiograma em 34% dos pacientes. A hipertrofia ventricular esquerda, depressão da onda ST e inversão da onda T podem culminar com arritmias cardíacas, fibrilação ventricular e cardiomiopatia.⁷

DIAGNÓSTICO

Frequentemente, o diagnóstico da doença de Wilson é tardio devido às características clínicas serem inespecíficas e pela ausência de um exame padrão ouro. Por isso, é necessária combinação de teste clínicos e laboratoriais.⁹

O quadro 12.1 indica os exames de rotina feitos para a DW, bem como possíveis diagnósticos que geram alteração destes testes.

Teste	Achado típico	Falso negativo ¹	Falso positivo ¹
Ceruloplasmina sérica	Diminuiu	Níveis normais em pacientes com inflamação hepática acentuada Superestimação por ensaio imunológico Gravidez, terapia com estrogênio	Níveis baixos em pacientes com: - má absorção, desnutrição - aceruloplasminemia - heterozigotos
Cobre urinário 24 horas	Adultos: > 100 µg (1,6 µmol) / 24 h Criança: > 40 µg (0,64 µmol) / 24 h	Normal: - coleta incorreta - crianças sem doença hepática	Aumento: - necrose hepatocelular - colestase - contaminação
Cobre não ligado à ceruloplasmina	> 100 µg / l (1,6 µmol / l)	Pode parecer normal se a ceruloplasmina for superestimada por ensaio imunológico. Um valor negativo pode ser obtido se a ceruloplasmina for medida imunologicamente	
Cobre hepático	250 µg / g (4 µmol) / g de peso seco	Devido a variação regional: - em pacientes com doença hepática ativa - em pacientes com nódulos regenerativos	Síndromes colestáticas Distúrbios idiopáticos da toxicose do cobre
Anéis de Kayser-Fleischer por exame de lâmpada de fenda	Presente	Ausente: - em até 50% dos pacientes com doença hepática de Wilson - na maioria dos irmãos assintomáticos	Colangite biliar primária (cirrose biliar primária)

Quadro 12.1: exames de rotina da Doença de Wilson.

Além dos testes mostrados, outros recursos complementares são ultrassonografia, tomografia computadorizada e a ressonância magnética tanto para diagnóstico quanto para o acompanhamento da doença. ²

Atualmente, existe um algoritmo de critérios clínicos, bioquímicos e moleculares para melhor analisar os resultados dos exames. Os critérios de Leipzig, descritos no quadro 12.2.¹⁰

Sintomas e sinais clínicos típicos	Outros testes		
Anéis Kayser-Fleischer	Cobre no fígado (na ausência de colestase)		
Presente	2	> 250 µg (> 4 µmol) / g de peso seco	2
Ausente	0 0	50–249 µg (0,8–4 µmol) / g	1
Sintomas neurológicos **		Normal: <50 µg (<0,8 µmol)	-1
Forte	2	Rodanina-pos. grânulos *	1
Leve	1	Cobre urinário (na ausência de hepatite aguda)	
Ausente	0 0	Normal	0 0
Ceruloplasmina sérica		1–2 × ULN	1
Normal (> 0,2 g / l)	0 0	> 2 × ULN	2
0,1-0,2 g / l	1	Normal, mas > 5 × LSN após d-penicilamina	2
<0,1 g / l	2	Análise de mutação	
Anemia hemolítica negativa por Coombs		Nos dois cromossomos detectados	4
Presente	1	Em 1 cromossomo detectado	1
Ausente	0 0	Nenhuma mutação detectada	0 0
PONTUAÇÃO TOTAL		Avaliação:	
4 ou mais		Diagnóstico estabelecido	
3		Diagnóstico possível, mais testes necessários	
2 ou menos		Diagnóstico muito improvável	

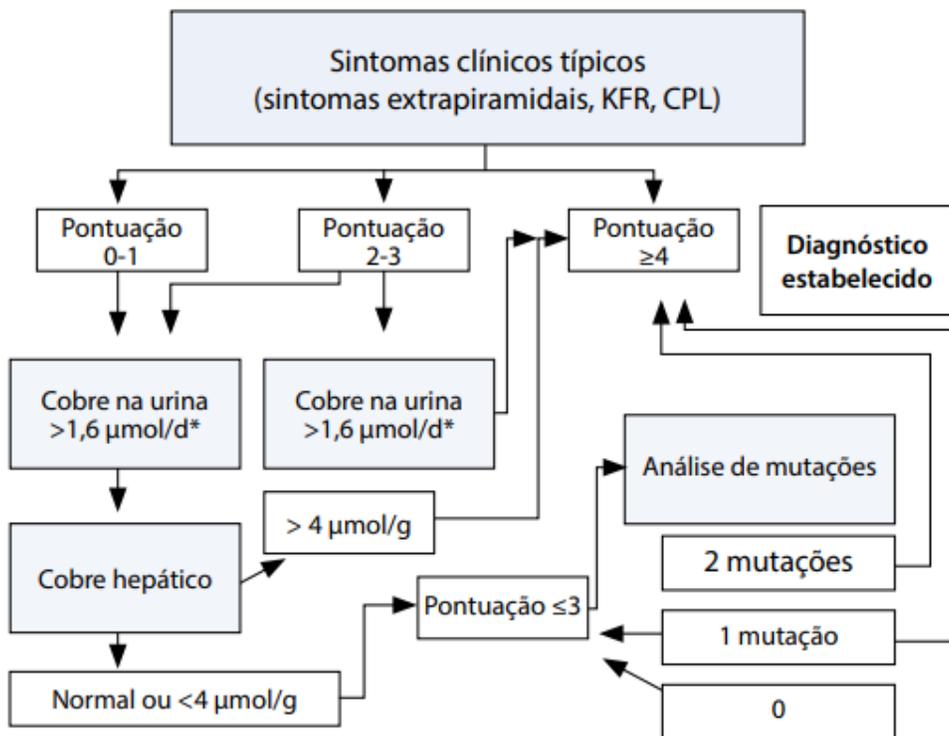
LSN, limite superior do normal.

* Se não houver cobre quantitativo no fígado disponível

** Ou anormalidades típicas na ressonância magnética cerebral.

Quadro 12.2: critérios de Leipzig.

A Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) criou um algoritmo (indicado no Quadro 12.3) baseado nos critérios de Leipzig, facilitando o raciocínio clínico e o diagnóstico da DW. ³



Quadro 12.3: algoritmo de diagnóstico da DW.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A DW responde bem ao tratamento farmacológico se o diagnóstico for feito precocemente. O prognóstico depende da precocidade diagnóstica e adesão ao tratamento, que é estabelecido *ad eternum*. As opções terapêuticas restringem-se aos fármacos, transplante de fígado e terapia sintomática. ²

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

As opções são:

- **Trientina (TN) e D-penicilamina (DPA):** promovem excreção urinária de cobre.
- **Sais de zinco (ZS):** impedem a absorção intestinal de cobre.

Essas drogas induzem um equilíbrio negativo de cobre no organismo. A aderência terapêutica é essencial porque o tratamento dura por toda a vida. ²

A monitorização é feita pelo menos duas vezes ao ano para ajuste de dose e controle de eventos adversos. ²

TRANSPLANTE DE FÍGADO

A DW ocorre primariamente por defeitos genéticos que alteram o metabolismo do cobre nos hepatócitos. Portanto, o transplante de fígado corrige o fenótipo do defeito genético, promovendo homeostase do cobre. ²

Está indicado para pacientes com insuficiência hepática aguda ou cirrose hepática descompensada na falência de resposta aos fármacos. Contudo, a eleição para o transplante depende do índice de prognóstico da doença de Wilson presente no quadro 12.4. Se o escore for ≥ 11 indica-se o transplante de fígado. ²

	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos	4 pontos
Bilirrubina sérica ($\mu\text{mol/l}$)	0-100	101-150	151-200	201-300	> 301
Aspartato aminotransferase (U/l)	0-100	101-150	151-300	301-400	> 401
Relação normalizada internacional	0-1,29	1.3-1.6	1,7-1,9	2,0-2,4	> 2,5
Contagem de glóbulos brancos ($10^9 / \text{l}$)	0-6,7	6,8-8,3	8.4-10.3	10,4-15,3	> 15,4
Albumina (g/l)	> 45	34-44	25-33	21-24	<20

Quadro 12.4: Índice de prognóstico na Doença de Wilson.

TERAPIAS SINTOMÁTICAS

A restrição alimentar de cobre pode ser eficaz para alguns pacientes. É contraindicada a ingestão de mariscos, nozes, chocolate, cogumelos e carnes, pelo menos no primeiro ano de tratamento.

Como a DW gera lesão hepática intensa, as substâncias hepatotóxicas como álcool e alguns medicamentos estão proibidos.

Além disso, deve-se considerar tratar outras alterações orgânicas causadas pela DW, como manifestações neurológicas ou psiquiátricas, disfagia, anemia hemolítica, osteoporose. ²

COMPLICAÇÕES

O acúmulo de cobre gera inúmeras complicações orgânicas podendo acometer qualquer tecido, sendo as mais comuns e fatais: disfunções hepáticas, neurológicas e psiquiátricas. ⁷

Das alterações hepáticas causadas pela DW a insuficiência hepática fulminante é uma possível complicação. Nesta patologia, se ocorrer a combinação de uma proporção de fosfatase alcalina para bilirrubina total menor que 4 e uma proporção de aspartato aminotransferase para alanina aminotransferase maior que 2,2 especialmente se a hemoglobina também estiver reduzida, é altamente indicativo de DW. Das alterações neurológicas causadas pela DW as caretas, o queixo caído, o escorrimento de saliva e a retração labial e impossibilitados de fala são possíveis evoluções da doença. Das

alterações psiquiátricas a paranoia, esquizofrenia, depressão e deterioração cognitiva grave não despertam tanto para o diagnóstico de DW, o qual será feito muitos anos depois do início dos sintomas. ^{8,3}

REFERÊNCIAS

- 1 - CAI, S. et al. **Anemia following zinc treatment for Wilson's disease: a case report and literature review.** BMC Gastroenterol. 2019;19(1):120. Published 2019 Jul 9.
- 2 - CZŁONKOWSKA, A. et al. **Wilson disease.** Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):21. Published 2018 Sep 6.
- 3 - **Diretrizes de Prática Clínica da EASL: doença de Wilson.** J. Hepatol 56, 671-685 (2012).
- 4 - HUA, R. et al. **Mutational analysis of ATP7B in Chinese Wilson disease patients.** American journal of translational research vol. 8,6 2851-61. 15 Jun. 2016
- 5 - LO, C.; BANDMANN, O. **Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease.** Handbook of Clinical Neurology, 7–17. 2017.
- 6 - MEDICI, V.; WEISS, K.-H. **Genetic and environmental modifiers of Wilson disease.** Handbook of Clinical Neurology, 35–41. 2017.
- 7 - NAGRAL, A. et al. **Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India.** J Clin Exp Hepatol. 2020 Jan-Feb;10(1):99]. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9(1):74-98.
- 8 - PFEIFFER, R. F. **Wilson Disease.** CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 22(4), 1246–1261. 2016.
- 9 - RYAN, A. et al. **Biomarkers for Diagnosis of Wilson's Disease Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease.** The Cochrane database of systematic reviews. Nov. 2019.
- 10 - SCHILSKY, M. **Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up.** Clin Liver Dis. 2017;21(4):755-767. 2017.06.011.
- 11 - WALSHE, J. M. **History of Wilson disease.** Handbook of Clinical Neurology, vol 142. 2017. 1–5.
- 12 - WILSON, S. A. K. **Progressive Lenticular Degeneration: A Familial Nervous Disease Associated with Cirrhosis of the Liver.** Brain, 34(4), 295–507. 1912.

Data de aceite: 19/05/2021

Ariany Oliveira Silva

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Reigson Alves Dias

Victoria Lage Mendes Junqueira de Barros

Marcelo Fabiano Gomes Boriollo

INTRODUÇÃO

Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que acomete os neurônios motores inferiores e superiores, culminando em incapacidade progressiva e até mesmo óbito devido à falência respiratória. Ainda nos dias atuais, é considerada uma doença rara, que não é diagnosticada por nenhum teste laboratorial ou exame de imagem específico. Dada a gravidade e o potencial fatal da doença, seu efeito sobre a população é de medo, espanto e curiosidade ⁸.

A primeira descrição desta doença foi feita em 1824, por Charles Bell. Este médico pesquisador estava interessado em compreender as relações entre a função motora e os nervos da região anterior da medula, descrevendo, portanto, casos de disfunção motora isolada ⁵.

Apesar do interesse crescente pelo estudo de doenças que cursavam com fraqueza muscular progressiva – como os casos descritos por Duchenne e Aran –, a comunidade médica

do século XIX ainda não havia diferenciado as doenças musculares das doenças relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) ⁵.

Os créditos pela primeira descrição oficial da ELA são oferecidos à Jean-Martin Charcot, médico responsável pela correlação feita em 1874 entre a patologia e os fundamentos da doença conhecidos até então. Entretanto, ainda foram necessários mais alguns anos até que Charcot formalizasse sua teoria de que as células da substância cinzenta anterior eram a sede da atrofia muscular progressiva, o que possibilitou separar a ELA de outras condições que também cursavam com atrofia muscular progressiva ⁵.

Charcot coletou casos de outros médicos e analisou os seus próprios por mais de 10 anos. Acredita-se que este longo período de estudo foi consequência não só da pequena expectativa de vida da época, mas da dificuldade de acesso que os pacientes tinham para alcançar os serviços de saúde e também devido às técnicas primitivas de autópsia ⁵.

Dentro do contexto atual, a ELA ainda é tema de muitas pesquisas. O desenvolvimento de centros multidisciplinares especializados na doença e mecanismos de suporte de vida assistidos são essenciais para melhorar a taxa de sobrevivência, mas principalmente a qualidade de vida dos pacientes ¹⁰.

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A base da neuropatologia da ELA é definida pela perda de função dos neurônios motores inferiores e superiores (*Figura 13.1*).

Os neurônios motores superiores saem do córtex cerebral em destino à medula, e suas lesões cursam com espasticidade, limitação funcional, reflexos anômalos e incoordenação. Os neurônios motores inferiores, por sua vez, originam-se na medula e destinam-se aos músculos, de forma que sua perda causa fraqueza muscular, fasciculação e câimbras ⁸.

A degeneração dos axônios do trato corticoespinal leva à esclerose dos cornos laterais da medula. Como consequência, surge atrofia desnervacional (amiotrofia) dos músculos da língua, orofaringe e membros, mas não há acometimento dos músculos oculares e da bexiga ⁸.

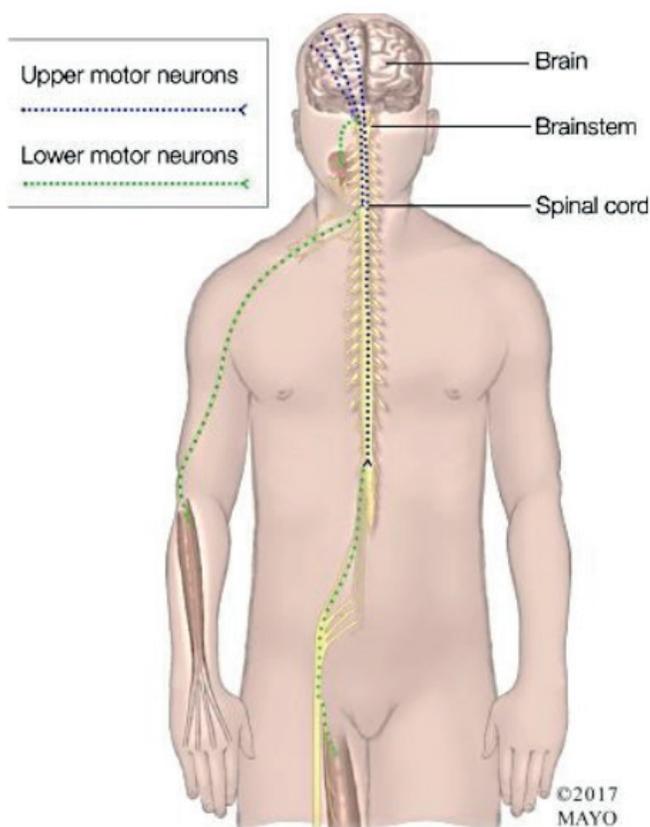


Fig. 13.1. O sistema motor primário e as conexões entre os neurônios motores superiores, neurônios motores inferiores e o órgão efetor muscular.

Um aspecto importante na fisiopatologia neuronal, que inclusive foi relacionado à gravidade da degeneração do neurônio motor superior, é a ativação das células da micróglia. Uma vez ativada frente ao sofrimento neuronal, a micróglia produz diversas citocinas pró-inflamatórias, causando maior grau de inflamação no cérebro.

Os principais mediadores pró-inflamatórios incluem o fator de necrose tumoral alfa, a interleucina 1B e a molécula adaptadora de ligação ao cálcio ionizada. Em associação, a micróglia também produz espécies reativas de oxigênio (superóxido e óxido nítrico),

quimiocinas e fatores neutróficos. Até certo ponto, este processo inflamatório é benéfico, porém, como é muito intenso, torna-se prejudicial por impulsionar a neurodegeneração ⁹.

Por outro lado, a ativação de astrócitos já é bem caracterizada na ELA e em outras doenças degenerativas. Assim como a microglia, os astrócitos podem promover a sobrevivência neuronal através de secreção de fatores tróficos, regulação de nutrientes e controle de aminoácidos excitatórios. No entanto, no contexto da doença, os astrócitos podem assumir um potencial papel tóxico, contribuindo para a patogênese da doença. Alguns trabalhos sugerem que liberação de fatores inflamatórios pela micróglia serve como gatilhos para ativação de astrócitos neurotóxicos que acabam contribuindo para o agravamento da disfunção do neurônio motor ⁶.

Além da patogênese neurológica, diversos estudos têm demonstrado a concomitância de alterações sistêmicas em pacientes portadores de ELA, incluindo anormalidades estruturais nas células hepáticas, nas células da pele, nas mitocôndrias musculares, no metabolismo sistêmico do glutamato, na produção de citocinas inflamatórias, no metabolismo de glicose lipídeos e vários outros locais. Parte do hipermetabolismo que está sendo estudado nesses pacientes podem ser causada por produção anormal de energia mitocondrial no músculo esquelético, gerando excesso de espécies reativas citotóxicas de oxigênio que podem interagir com células do sistema nervoso central ⁴.

Mutações no gene da enzima superóxido desmutase 1 (SOD1) estão presentes em até 20% dos casos de ELA. O mecanismo neuropatológico dessa mutação ainda não é totalmente conhecido, mas é sabido que a presença da SOD1 mutada confere mais severidade à degeneração dos neurônios motores inferiores que dos neurônios motores superiores ⁹.

A ELA está fortemente relacionada à demência frontotemporal (DFT) não só clinicamente, mas também nos âmbitos genético e neuropatológico. Algumas variantes genéticas foram descritas para ambas as doenças, como as mutações C9ORF72, TARDBP e TBK1. O gene KIF5A, em especial, pode se correlacionar com outras doenças neurodegenerativas além da ELA e da DFT, incluindo a paraplegia espástica hereditária e a neuropatia hereditária ¹.

A expansão repetida do hexanucleotídeo C9ORF72 pode apresentar-se clinicamente de várias formas, incluindo ELA, DFT e ataxia cerebelar. Alguns autores sugerem o estudo dessas anormalidades em pacientes portadores de ELA familiar ³.

Especificamente as mutações genéticas relacionadas à deleção do gene C9ORF2 de macrófagos e micróglia em modelos animais resultou em acúmulo lisossômico, hiperatividade imunológica e aumento da expressão das citocinas IL-6 e IL-1, alterando a normalidade da função imune dessas células. Ainda não há evidências que comprovem que esse tipo de alteração também ocorre no organismo humano. No entanto, esses achados colaboram com a hipótese de que a imunidade sistêmica alterada possa desempenhar um papel ativo na patogênese da doença ⁶.

Tanto nos pacientes com ELA quanto nos pacientes com DFT, existem incursões citoplasmáticas densas positivas para ubiquitina nas células do corno anterior da medula, as quais não são coradas por hematoxilina e eosina ou outros métodos tradicionais. As evidências mais recentes relacionaram esses achados com as proteinopatias do gene

TDP-43, as quais também são encontradas na doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, encefalopatia pós-traumática e neurodegeneração ⁹.

KIF5A é uma proteína motora responsável pelo transporte anterógrado de organelas, e é expressa seletivamente nos neurônios. Foram descobertos pontos de perda de função do gene KIF5A, sendo todas eles localizados em sítios de domínio de ligação de carga do terminal C, afetando a emenda do exon 27. As mutações da KIF5A podem resultar em fenótipos diferentes, dependendo de sua posição no gene: mutações específicas dos sítios de domínio da ligação de carga do terminal C causam o fenótipo típico de ELA ou uma síndrome neonatal severa caracterizada por mioclonia; já as mutações do terminal motor N cursam com paraplegia espástica hereditária ou neuropatia de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 ¹.

Somado a isso, o gene ANXA11 codifica a proteína anexina A11, a qual é responsável pela ligação de fosfolípidos dependentes de cálcio. Os estudos demonstraram que a o gene ANXA11 mutante tende a formar agregados citoplasmáticos neurotóxicos. Já a mutação p.R92C no exon 4 do gene que codifica a glicosiltransferase GLT8D1 foi descrita como uma linhagem autossômica dominante da ELA ¹.

Macroscopicamente, não são observadas alterações grosseiras nos cérebros acometidos pela ELA. Por outro lado, a medula espinhal pode apresentar atrofia das raízes nervosas anteriores e atrofia do giro pré-central. Em associação a essas alterações da substância cinzenta, pode ser observada redução da substância branca, especialmente no trato corticoespinhal. Quando há associação entre ELA e DFT, a atrofia do córtex frontal e/ou temporal é mais marcante, inclusive a nível macroscópico nas autópsias ⁹.

A análise microscópica dos tecidos cerebrais lesados indica perda neuronal e axonal. Ocorre também uma desmielinização dos axônios das colunas espinhais anteriores e laterais. O corno anterior da medula reduz de tamanho, e, conseqüentemente, os neurônios motores desta região também são degenerados (Figura 13.2) ⁹.

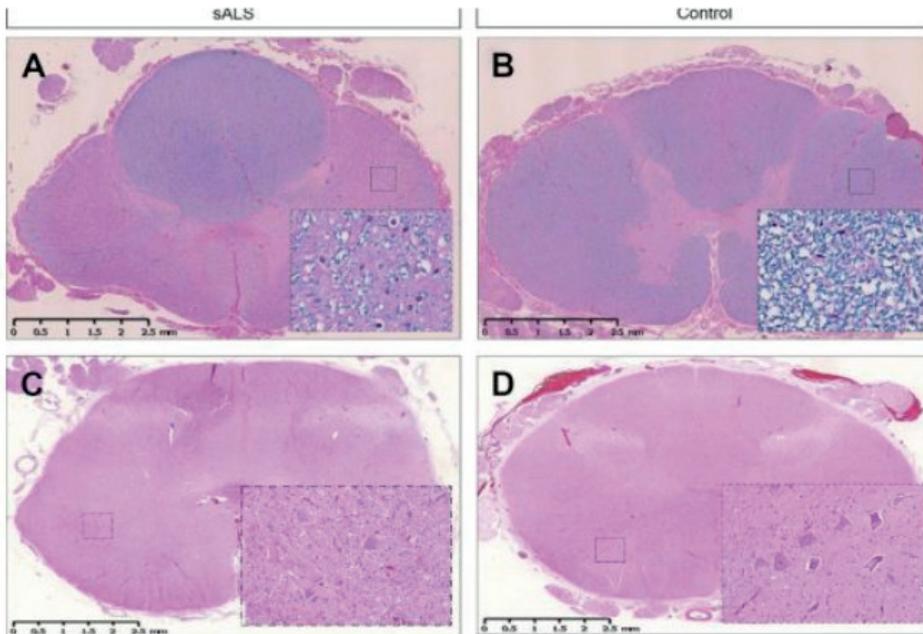


Fig 13.2. A esclerose lateral é mostrada na medula espinhal torácica na esclerose lateral amiotrófica (A) e comparada com o controle (B). As pastilhas mostram perda de mielina nos setores de substância branca sob maior potência (20X). A perda de neurônios motores é mostrada na medula espinhal na esclerose lateral amiotrófica (C) e comparada com o controle (D). Os insertos (40X) mostram neurônios motores nos cornos anteriores sob maior potência (40X) (Luxol azul rápido com hematoxilina e eosina (A, B); hematoxilina e eosina (C, D). As visualizações de baixa potência são 1X.

VARIANTES DA ELA

A esclerose lateral primária apresenta acometimento prioritário do neurônio motor superior, e pouco ou nenhum envolvimento do neurônio motor inferior. A desmielinização é mais intensa no corpo caloso, enquanto que a ELA cursa com maior desmielinização no giro frontal superior⁹.

Por outro lado, a atrofia muscular progressiva acomete praticamente só os neurônios motores inferiores, causando pouca ou nenhuma manifestação clínica relacionada aos neurônios motores superiores. Apesar disso, estudos recentes mostraram degeneração do trato corticoespinhal mesmo quando não havia sinais ou sintomas relacionados aos neurônios motores superiores⁹.

A atrofia muscular espinhal é causada por mutações homocigóticas no gene SMN1 e caracteriza-se por afetar principalmente os neurônios motores inferiores. Qualquer faixa etária pode ser acometida por esta variante, sendo considerada a principal causa genética de morte infantil⁹.

A paraparesia espástica hereditária faz parte de um grupo de doenças hereditárias que cursam com espasticidade lentamente progressiva dos membros inferiores. Os locais

mais acometidos são os tratos piramidais e os axônios dos neurônios, principalmente aqueles da região lombar da medula espinhal. Ocasionalmente pode existir perda de células do corno anterior. Até o momento, já foram descobertas evidências de relação entre a paraparesia espástica hereditária com proteinopatias TDP-43⁹.

EPIDEMIOLOGIA

A esclerose lateral amiotrófica é considerada a doença do neurônio motor mais comum no mundo. Nos Estados Unidos, a prevalência da ELA é de 5 pessoas a cada 100.000, enquanto sua incidência é de 1,7 a cada 100.000 (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018). Na Europa, o número total de casos se aproxima de 3 a 5 a cada 100.000².

É uma doença mais comum em homens do que em mulheres (2:1). Sua evolução é caracteristicamente mais rápida em pacientes com idade mais avançada no momento do diagnóstico, déficit cognitivo, lesão bulbar ao diagnóstico e certos genótipos¹⁰.

Costuma afetar pessoas entre 40 e 50 anos, sendo já conhecido que sua incidência aumenta proporcionalmente com a idade². A forma juvenil da ELA corresponde a 5% dos casos e acomete indivíduos menores de 30 anos, especialmente do sexo masculino¹¹.

A média de sobrevida dos pacientes com ELA é de 2 a 5 anos a partir do início dos sintomas. Contudo, na forma juvenil, a sobrevida pode se estender para além de 5 anos¹¹. O óbito decorre principalmente de falência ventilatória⁸.

Cerca de 90% dos casos são esporádicos, derivados de origem desconhecida¹⁰. Os 10% restantes são considerados familiares, uma vez que são causados por uma mutação localizada em um gene mendeliano autossômico dominante. Em relação aos casos familiares, em 30 a 40% dos casos a causa genética mais comum é uma expansão repetida do hexanucleotídeo G4C2, no cromossomo 9⁸. Até 50% dos pacientes com ELA apresentam algum grau de alteração cognitiva-comportamental. Até 33% dos pacientes manifestam simultaneamente demência frontotemporal⁴.

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Diversos sistemas e órgãos e, portanto, diversas regiões corporais podem ser acometidas pela doença. Por conseguinte, é importante estar atento para as várias manifestações clínicas que podem ser atribuídas à ELA (*Figura 13.3*)⁸.

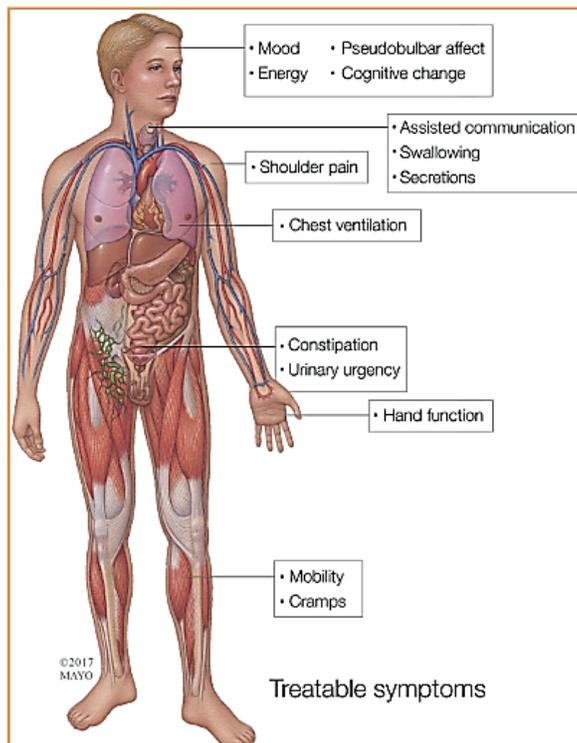


Fig 13.3. Ilustração dos sintomas que podem ser atribuídos à esclerose lateral amiotrófica.

Charcot descreveu um protótipo das manifestações clínicas da esclerose lateral amiotrófica, caracterizando o início da doença na região cervical. Este pesquisador dividiu a doença em três estágios. No primeiro, são encontrados espasmos dos braços e das pernas, porém sem perda sensitiva, associados à atrofia muscular do tronco e dos membros superiores. A postura com a cabeça inclinada para frente devido à fraqueza muscular regional é descrita como típica dessa fase (*Figura 13.4*). Cerca de 6 a 9 meses depois, no segundo estágio, as pernas começam a ficar rígidas, evoluindo até a incapacidade de deambular. No último estágio, os sintomas bulbares agravam-se e o óbito costuma ocorrer dentro de 2 a 3 anos ⁵.

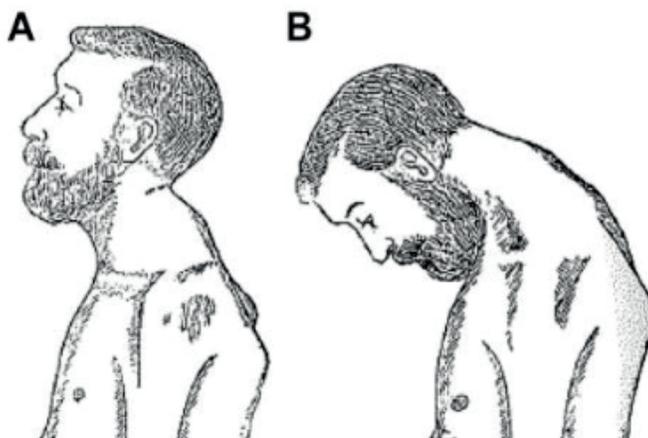


Fig 13.4. Atrofia muscular progressiva causada pela fraqueza dos músculos do pescoço. (A) Postura habitual da cabeça, levemente inclinada para trás. (B) Posição em que a cabeça fica caída se o paciente tenta mantê-la na posição habitual.

As manifestações clínicas surgem de acordo com o local e o grau de degeneração neuronal (*Figura 13.5*). Inicialmente, os sintomas parecem de forma focal em algumas regiões aleatórias do corpo, como nos músculos bulbares, mastigatórios, faciais, faríngeos, linguais, laríngeos, ou músculos dos membros. Quando a doença começa nos membros, os déficits costumam ser unilaterais ⁴. Apesar de acometer os músculos do tronco, raramente inicia-se com comprometimento dos músculos respiratórios. Distúrbios do sono e astenia podem ser sintomas de insuficiência respiratória, assim como a insônia pode ser consequência da ansiedade, depressão ou dor ¹⁰.

Os sintomas iniciais variam conforme o grau de acometimento dos neurônios motores inferior e superior, bem como das regiões do corpo inicialmente afetadas. As manifestações da lesão dos neurônios motores superiores incluem hiperreflexia, espasticidade, clônus e sinal de Babinski, devendo-se testar o reflexo plantar, o empurrão da mandíbula e o sinal de Hoffmann. Quando há envolvimento dos neurônios motores superiores do bulbo, é comum haver disartria espástica, isto é, fala arrastada, lenta, distorcida e trabalhosa. Já a sintomatologia da lesão dos neurônios motores inclui fraqueza muscular, fasciculação e câimbra. Outros sintomas frequentemente observados no início da doença incluem fadiga, pouca resistência a atividades físicas e depressão ¹¹.

Depois, a doença progride por contiguidade, o que pode ser visto de duas formas: as alterações focais tornam-se progressivamente pior nesta mesma região, e em seguida a disfunção motora se espalha por regiões contíguas, progredindo para o lado contralateral (o que é consistente com a anatomia dos neurônios motores inferiores, cujas fibras passam pela decussação das pirâmides no bulbo) ou para o outro membro ipsilateral, uma vez que as fibras dos neurônios motores inferiores não se cruzam ⁴.

Posteriormente, os sinais de degeneração progridem para outras regiões do corpo e, com o passar do tempo, os déficits motores tornam-se cada vez mais complexos ⁴.

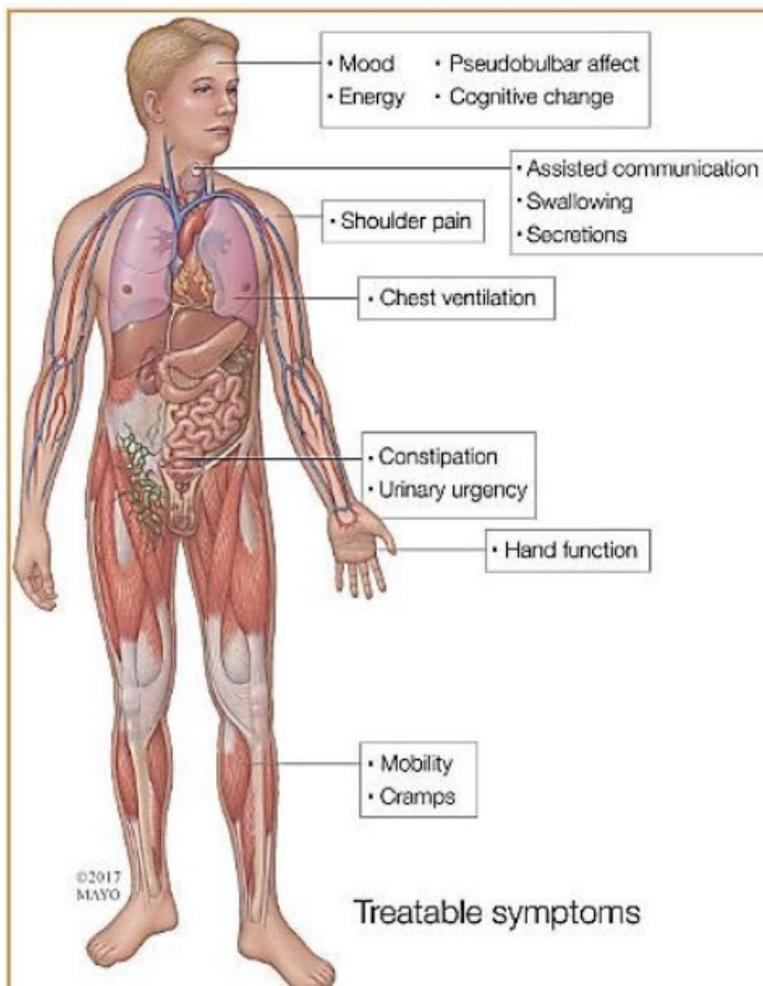


Fig. 13.5. A patologia clínica da ELA se espalha de maneira contígua e temporal. Na medula espinhal saudável (A), a integridade neuronal global está intacta. No estágio pré-sintomático (B), a disfunção dos neurônios motores começa, mas permanece local e ainda não se traduz em apresentação clínica. A degeneração neuronal subsequente e a disseminação sequencial da disfunção celular começam a afetar a função do neurônio motor e a resultar em sinais precoces dos sintomas (C). A neurotoxicidade se propaga de neurônio para neurônio e de região para região, resultando em um efeito em cascata que destrói os neurônios motores regionalmente (D) e é transmitido para regiões anatômicas adjacentes, resultando em disfunção sistêmica dos neurônios motores, apresentando-se como doença grave (E).

Quando há acometimento intenso dos neurônios frontopontinos é comum observar labilidade emocional, que, junto com a espasticidade facial, caracteriza a paralisia pseudobulbar ¹¹.

A demência frontotemporal, também conhecida como Doença de Pick, pode estar associada à boa parte dos casos de esclerose lateral amiotrófica ². Esta entidade clínica é marcada por afasia primária progressiva, demência semântica e variações comportamentais⁴.

Disfagia pode ser encontrada em algum momento da evolução em até 85% dos pacientes e o principal mecanismo que justifica essa alteração é a fraqueza e/ou a rigidez dos músculos da deglutição. As complicações da disfagia incluem perda de peso, sialorreia (salivação excessiva pela incapacidade de deglutir a saliva) e broncoaspiração ¹⁰.

A forma juvenil da ELA é caracterizada por acometer pacientes menores de 30 anos, principalmente do sexo masculino. Manifesta-se como fraqueza muscular simétrica e progressiva ¹¹.

DIAGNÓSTICO

Até o presente momento, não há nenhum método diagnóstico específico para esclerose lateral amiotrófica ⁸. O diagnóstico é basicamente clínico, correlacionando os dados da anamnese com os achados do exame físico. A eletroneuromiografia é recomendada como método complementar, visando confirmar a extensão da denervação ².

Exames laboratoriais e de neuroimagem são realizados rotineiramente para descartar doenças que possam ser confundidas com a ELA. Os principais diagnósticos diferenciais são neuropatia periférica, doença de Lyme, deficiência de vitamina B12, doença tireoidiana e intoxicação por metais pesados ².

Relacionando as regiões envolvidas com os achados de lesão dos neurônios motores superior e inferior, outros diagnósticos diferenciais são aventados (*Quadro 13.1*) ⁸.

Região acometida	Achados suspeitos de lesão do neurônio motor superior
Bulbar	Lesões cerebrais (aneurisma, esclerose múltipla, tumor)
Cervical	Mielopatia cervical
Lombossacral	Mielopatia torácica

Quadro 13.1. Doenças comumente consideradas como diagnóstico diferencial para esclerose lateral amiotrófica.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Terapias que comprovadamente melhoram de forma expressiva e duradoura o quadro clínico dos pacientes diagnosticados com ELA ou que sejam capazes de interromper a progressão dos sintomas de forma permanente ainda são limitadas ⁸.

O Riluzol foi aprovado para uso em pacientes diagnosticados com ELA em 1995 como uma terapia modificadora da doença ⁸, graças ao seu feito antiglutamatérgico e, por isso, neuroprotetor ¹⁰. Este foi um dos primeiros medicamentos que evidenciou aumento da sobrevida em até 3 meses, porém não houve impacto considerável na qualidade de vida

desses pacientes. Recomenda-se usar o Riluzol com cautela em pacientes com disfunção hepática, pois é possível haver aumento das enzimas hepáticas marcadoras de lesão nos primeiros meses. Além disso, como existem alguns relatos de neutropenia, recomenda-se monitorar o leucograma e a função hepática mensalmente nos primeiros 3 meses e depois trimestralmente ¹⁰.

Alguns países como Japão, Coreia do Sul e Estados Unidos aprovaram o uso do Edaravone, um sequestrador de radicais livres. Estudos iniciais evidenciaram que a associação de Edaravone com Riluzol é significativamente benéfica para reduzir a progressão da doença. O custo desta terapia é alto e ainda são poucos os estudos que comprovem seus reais efeitos na evolução da doença ⁸.

O Alfa-tocoferol (Vitamina E) é descrito como potencialmente benéfico para o tratamento da ELA, uma vez que sua ação antioxidante pode ajudar a diminuir a evolução dos sintomas nos estados mais leves da doença ¹⁰.

Haja vista que as medicações propostas para o tratamento ainda carecem de mais estudos, a estratégia terapêutica mais concreta consiste em instituir um tratamento de suporte individualizado, que deve ser gerado de acordo com a evolução dos sintomas. Neste planejamento, estão inclusos cuidados neuroprotetores e sintomáticos, manejo respiratório, aporte nutricional adequado, reabilitação, suporte psicológico e finalmente, cuidados paliativos na doença avançada, como mostra a figura 13.6 ¹⁰.

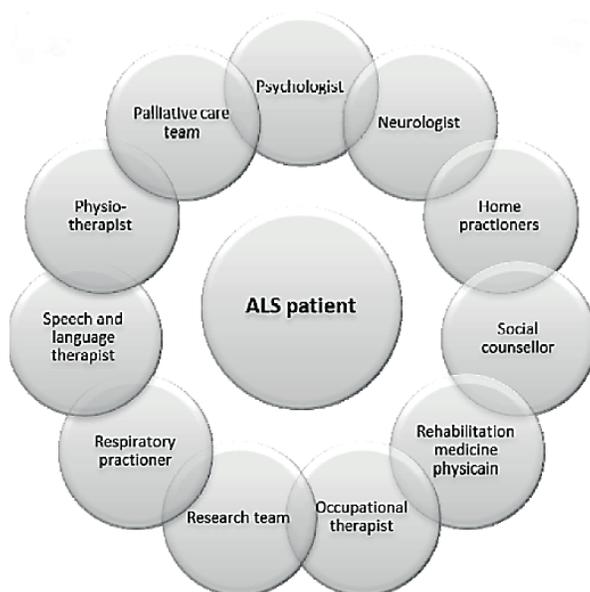


Fig 13.6. Rede multidisciplinar no atendimento do paciente com ELA.

Alguns medicamentos específicos são usados para tratar os sintomas. As principais medicações incluem antidepressivos tricíclicos e relaxantes musculares (Quadro 13.2) ¹⁰.

Quanto ao prognóstico, a sobrevida desses pacientes é em média de 3 a 5 anos a partir do início dos sintomas. E apenas 5% a 10% dos pacientes apresentam uma sobrevida

de 10 anos ou mais ¹⁰.

Sintomas	Tratamento	Posologia
Espasticidade	Baclofeno 10mg	Dose Inicial: 1 comprimido 2x/dia
Labilidade Emocional	Clomipramina Amitriptilina Fluoxetina 20mg Paroxetina 20mg	Dose Inicial:10-15mg 1x/dia Iniciar com metade da dose
Sialorreia	Clomipramina Amitriptilina Escopolamina	Dose inicial: 10-15mg 1x/dia

Quadro 13.2. Tratamento sintomático.

COMPLICAÇÕES

A falência do sistema respiratório é a principal causa de óbito nos pacientes com ELA. Existe uma grande variedade de manifestações de tal complicação, mas, de modo geral, são observadas dificuldade para falar e broncoaspiração decorrentes da diminuição da coordenação muscular bulbar; dispneia, ortopneia e hipoventilação causadas pela perda do estímulo diafragmático feito pelo nervo frênico ⁷.

A desnutrição é uma complicação frequente ao longo do curso da doença, sendo que a perda de peso intensa se torna um fator de pior prognóstico para os pacientes. Tal condição pode ser explicada pelo hipermetabolismo que ocorre em consequência à fraqueza e ao desuso da musculatura. Além disso, a dificuldade na ingestão de nutrientes pelo comprometimento da musculatura da orofaríngea com consequente prejuízo do reflexo de deglutição ocorre em até 85% dos pacientes em algum momento da evolução da doença. O manejo nutricional deve ser precoce, incluindo a adaptação dos alimentos para consistência fluida, maior ingestão de alimentos com alto teor calórico proteico e suplementação nutricional. Nos casos de doença mais avançada, a instituição de dispositivos invasivos como a gastrostomia torna-se necessária para manter o aporte calórico ideal ¹⁰.

REFERÊNCIAS

- 1- BRENNER, D.; WEISHAUP, J. H. **Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics**. Current Opinion in Neurology, v. 32, n. 5, p. 735–739, 2019.
- 2- BROWN, R. H.; AL-CHALABI, A. **Amyotrophic lateral sclerosis**. New England Journal of Medicine, v. 377, n. 2, p. 162–172, 2017.
- 3- GOLDMAN, J. S. et al. **Multiple system atrophy and amyotrophic lateral sclerosis in a family with hexanucleotide repeat expansions in C9orf72**. JAMA Neurology, v. 71, n. 6, p. 771–774, 2014b.
- 4- GRAD, L. I. et al. **Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)**. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, v. 7, n. 8, p. 1–16, 2017.
- 5- KATZ, J. S.; DIMACHKIE, M. M.; BAROHN, R. J. **Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective**. Neurologic Clinics, v. 33, n. 4, p. 727–734, 2015.

6- LYON, M. S. et al. **Inflammation, Immunity, and amyotrophic lateral sclerosis: I. Etiology and pathology.** Muscle and Nerve, v. 59, n. 1, p. 10–22, 2019.

7- NIEDERMEYER, S.; MURN, M.; CHOI, P. J. **Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Chest, v. 155, n. 2, p. 401–408, 2019.

8- OSKARSSON, B.; GENDRON, T. F.; STAFF, N. P. **Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018.** Mayo Clinic Proceedings, v. 93, n. 11, p. 1617–1628, 2018.

9- SABERI, S. et al. **Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants.** Neurologic Clinics, v. 33, n. 4, p. 855–876, 2015.

10- SORIANI, M. H.; DESNUELLE, C. **Care management in amyotrophic lateral sclerosis.** Revue Neurologique, v. 173, n. 5, p. 288–299, 2017.

11- TARD, C. et al. **Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value.** Revue Neurologique, v. 173, n. 5, p. 263–272, 2017.

CAPÍTULO 14

FIBROSE CÍSTICA

Data de aceite: 19/05/2021

João Pedro Tavares da Silva

Nathália Cangussu de Castro

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Ana Elisa Sandes Barbosa

Anamaria Guanaes Rodrigues Paixão

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença crônica, multissistêmica e progressiva que causa danos graves às células de glândulas exócrinas e órgãos parenquimatosos, principalmente pulmão. Foi descrita pela primeira vez na medicina moderna em 1938 pelo patologista americano Dr. Dorothy Andersen, após estudos por autópsia em crianças que morreram por desnutrição, como “fibrose cística do pâncreas”. Em 1963, foram estabelecidos critérios diagnósticos e de controle pela fundação americana de CF, tendo o teste de suor, que identifica a quantidade de cloreto de sódio, como método diagnóstico essencial, sendo de importância ainda hoje. Já em 1989, o gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) foi identificado e ligado à fibrose cística, o que permitiu desvendar a base molecular das mutações e suas consequências que vão desde síntese defeituosa, gating, condutância ou número reduzido de canais CFTR. Além disso, permitiu a geração de novos modelos animais para estudos *in vivo* da patogênese da doença e o desenvolvimento de novas terapias

específicas para cada mutação.^{11,16,17}

As mutações no gene CFTR alteram o transporte de íons nas células epiteliais, diminuindo a secreção de cloreto e aumentando da absorção de sódio, o que resulta em diminuição da quantidade de água das secreções, tornando-as mais viscosas. Com isso, há obstrução, inflamação, infecção em órgãos diversos, levando à reorganização tecidual e à perda de função.¹¹

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O gene *CFTR* é conhecido há mais de 30 anos e codifica um canal de cloreto regulado por adenosina monofosfato cíclico (cAMP), denominada proteína CFTR. Esta é responsável pelo movimento externo do cloreto (Cl^-) e pelo movimento linear da água através das membranas celulares, fazendo com que o muco produzido pelas células glandulares exócrinas se torne mais fluido. Além disso, também regula a atividade de outras proteínas da membrana, como o canal epitelial de sódio (ENaC), o canal de retificação externa ORLC e o permutador Cl^-/HCO_3^- .⁹

A proteína CFTR é considerada grande e contém mais de 1400 aminoácidos, separados em 2 metades homólogas. Cada metade contém seis segmentos de membrana e um domínio de ligação a nucleotídeos e interligadas entre si por um domínio regulatório (R).⁷ Dessa forma, é composta por: domínios de ligação a nucleotídeo 1 (NBD1) e 2 (NBD2), que interagem com ATP; domínio de abrangência da membrana 1 (MSD 1) e 2 (MSD2), que ancoram a proteína na

membrana; e o domínio regulatório (domínio R) que contém vários sítios de fosforilação (figura 14.1).⁸

A função da proteína CFTR depende da eficiência da condutância de íons através do canal de íons e da própria atividade do canal. Além disso, a quantidade de proteína CFTR na membrana celular apical é consequência de quanto RNA foi transcrito, da eficácia da união do RNA, da fração de proteína dobrada corretamente e da estabilidade da proteína na membrana.^{4,8,10}

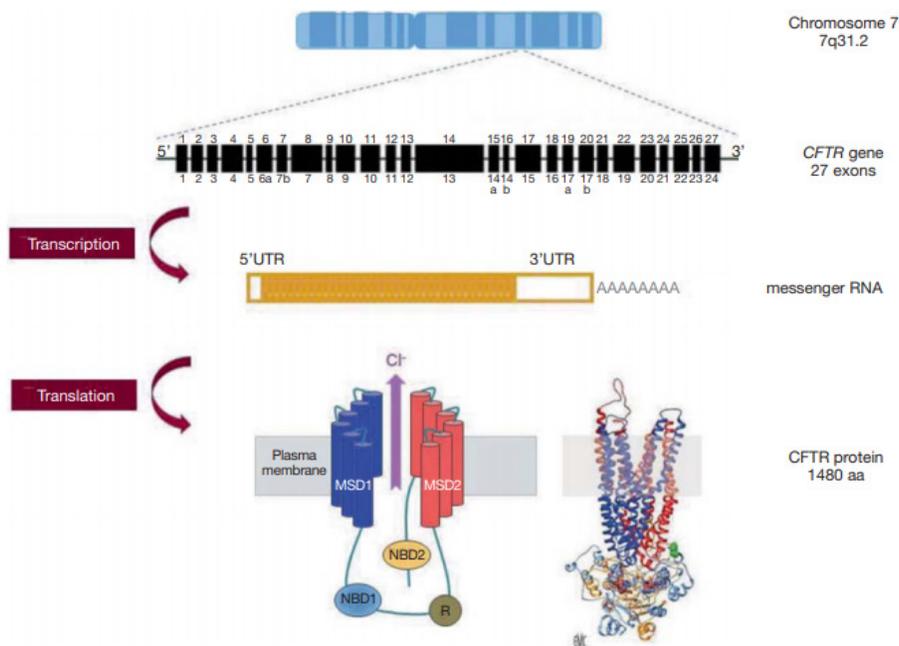


Fig. 14.1: formação da proteína CFTR a partir do gene. Proteína CFTR: Esquerda - representação esquemática, Direita – estrutura em 3D. UTR: região não traduzida; MSD: domínio de abrangência da membrana; NBD: domínio de ligação ao nucleotídeo; R: domínio regulatório.⁸

A FC é uma doença autossômica recessiva *com mutação do gene CFTR*, encontrado no braço longo do cromossomo 7 e medindo 230 kb com 27 éxons codificadores. Há um banco de dados de fibrose cística com mais de 2.000 mutações e variantes moleculares relacionadas, das quais aproximadamente 440 causam a alteração na base molecular (figura 14.2) e resultam na função deficiente ou defeituosa da glicoproteína CFTR. Isto prejudica o transporte de íons em tecido epiteliais, o que torna o muco de glândulas exócrinas espesso e pegajoso. Dessa forma, esse muco de maior viscosidade obstrui as vias excretoras e altera a fisiologia do pulmão, intestino, pâncreas, sistema hepatobiliar, sistema reprodutor, entre outras.⁹

A mensuração do grau de transporte de íons epiteliais afetado em um portador de fibrose cística é determinada pelo impacto de cada variante patogênica na quantidade e na função do CFTR. Tais variantes podem atingir a proteína CFTR em diversos aspectos:

síntese (mRNA e proteína), maturação, condução, e atividade do canal. ⁴

De acordo com a localização das mutações no gene CFTR, existem variantes exônicas, intrônicas, grandes rearranjos no gene e em regiões não codificantes. Nos éxons, alterações na sequência correspondem à maioria das variantes no gene CFTR (equivalente a 68% das alterações). Estas modificações podem gerar variações *missenses* (39%), *nonsense* (8%), *splicing*, *synonymous*, inserção de um códon de parada prematura (PTC) por *frameshift* (16%) ou por inserções e/ou deleções (2%). O potencial patogênico das variantes *missenses* depende da localização e das propriedades do aminoácido afetado. Por exemplo, a variante que promove a fibrose cística clássica grave p.Asn1303Lys, desestabiliza o domínio NBD2, que está envolvido no dobramento de proteínas CFTR, já a variante p.Gly551Asp modifica a função do canal CFTR na membrana por se localizar no sítio de ligação ATPase e também causa a forma grave da doença. Entretanto as variantes *missenses* também podem ocasionar FC moderada ou neutra. ^{1,14}

Mutações nos íntrons localizadas nos limites dos éxons comumente alteram a emenda e o conduzem a transcrições anormais modificando a função proteica. Com isso, uma das consequências mais frequentes é o salto de éxon (*exon skipping*) através do qual há excisão de um éxon, acarretando em ausência de mRNA. Por exemplo, o salto total do éxon pode ser observado na variante c.1585-1G> A (1717-1G> A) e salto parcial do éxon (coexistência de transcritos normais e mutados) está associado à c.2657 + 5G> A (2789 + 5G> A). Além disso, independente da localização, as mutações *splicing* representam quase 11% de todas as variantes CFTR no banco de dados internacional e sua patogenicidade depende da quantidade de transcrições normais restantes no gene. ¹

Grandes rearranjos no gene, incluindo duplicações e deleções, representam 1 a 2% de todos os casos. A maioria está relacionada a somente um fenótipo de fibrose cística. Por outro lado, as mutações causadoras de FC em regiões não codificantes não foram relatadas. ¹

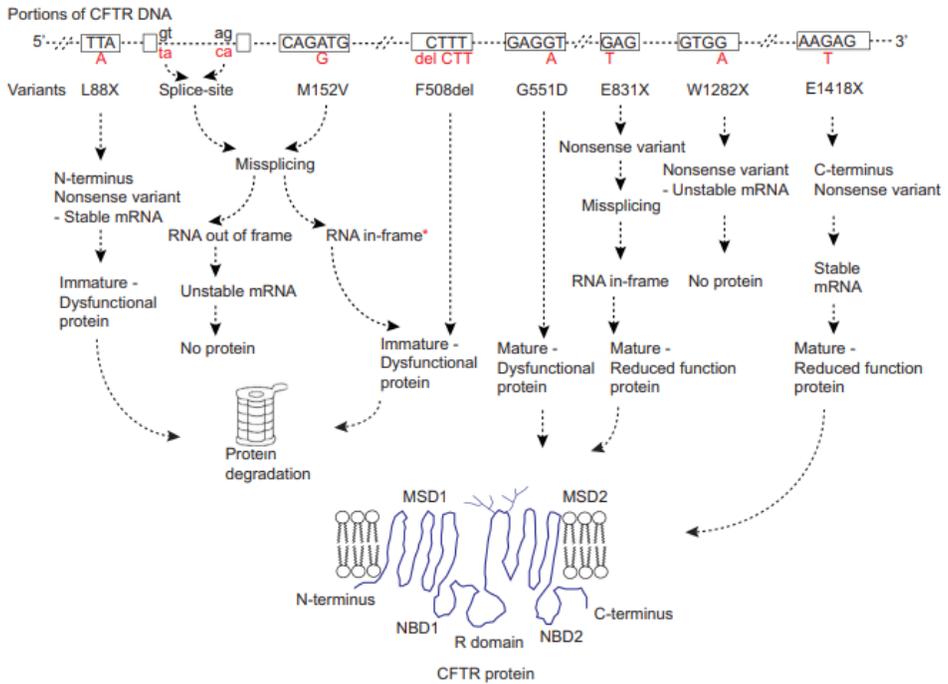


Fig. 14.2: consequências das variantes genéticas no CFTR e na produção de RNA e proteínas, representada por uma porção do gene. Os éxons são as caixas, os íntrons são as linhas tracejadas e as linhas transversais tracejadas são outros múltiplos éxons-íntrons. Dinucleótidos, gt e ag, em letras negras representam sinais do sítio de emenda de consenso. Em vermelho, abaixo de cada éxon ou íntron, são alterações nos nucleotídeos. Abaixo de cada mudança de nucleotídeo são nomeadas as variantes. Aquelas *nonsense* e *frameshift* podem ter efeitos heterogêneos na estabilidade do mRNA, dependendo da sua localização. Proteína CFTR mal dobrada sofre degradação associada ao ER através do sistema ubiquitina-proteassoma. A proteína madura totalmente glicosilada pode ser disfuncional devido a alterações no controle, condutância ou tempo de permanência reduzido na superfície celular. As variantes *missense* previstas para produzir proteína madura podem sofrer splicing incorreto, resultando em nenhuma proteína ou disfunção imatura proteína CFTR. * indica que o mRNA incorreto no quadro também pode gerar proteína CFTR madura, mas disfuncional.¹⁴

CLASSIFICAÇÃO

Os defeitos foram classificados de acordo com a função, o fenótipo (clínica do paciente) e, mais recente, conforme a terapêutica. A classificação funcional inclui 6 categorias (figura 14.3).^{1,9,10}

- A classe I é composta por variantes que promovem a síntese proteica defeituosa e ausência de CFTR funcional na superfície celular epitelial, incluindo alterações *nonsens*, sítios de emenda, inserções ou deleções que resultam em um códon de parada prematura (PTC).
- A classe II é constituída por alterações no processamento e maturação da proteína CFTR (glicosilação dobrada ou incompleta). A rápida degradação protea-

somal resulta em ausência de canais CFTR. Essa classe abrange variantes *missense* e a forma p.Phe508del, mais frequente no mundo, que consiste na deleção de três nucleotídeos que leva à omissão de um resíduo de fenilalanina no códon 508.

- A classe III engloba distúrbios que provocam regulação defeituosa do canal ou “bloqueio”, tornando a proteína CFTR disfuncional, mesmo que presente na membrana apical. Mutações *missenses*, localizadas principalmente nas sequências que codificam os domínios de ligação aos nucleotídeos, não afetam a tradução, mas as proteínas mutantes são processadas adequadamente e endereçadas à membrana. No entanto, a condutância aniônica e a resistência à ativação são muito reduzidas, impedindo a abertura do canal, como a p.Gly551Asp (G551D).
- A classe IV inclui mutações que levam à condutância defeituosa e à uma proteína CFTR com condutância aniônica reduzida. Alterações *missense* localizadas principalmente em sequências que codificam os domínios transmembranares envolvidos na formação da luz do canal, resultam em modificação da condutância, tal como seletividade de íons. p.Arg117His.
- A classe V é composta por *splicing* anormal que gera uma mistura de *splicing* correto e emenda aberrante de mRNA, formando uma quantidade reduzida de proteína CFTR normal. Esta classe abrange variantes intrônicas, como c. 1210-12T, c.1680-886A> G sendo uma variante CF intrônica profunda comum, e algumas formas patogênicas que alteram o sítio promotor.
- A classe VI envolve estabilidade ausente ou defeituosa, ou ainda, redução severa de da proteína CFTR na superfície celular. Inclui algumas formas de PTC, como p.Ser1455, acarretando em uma proteína CFTR com função residual, o que promove FC branda.

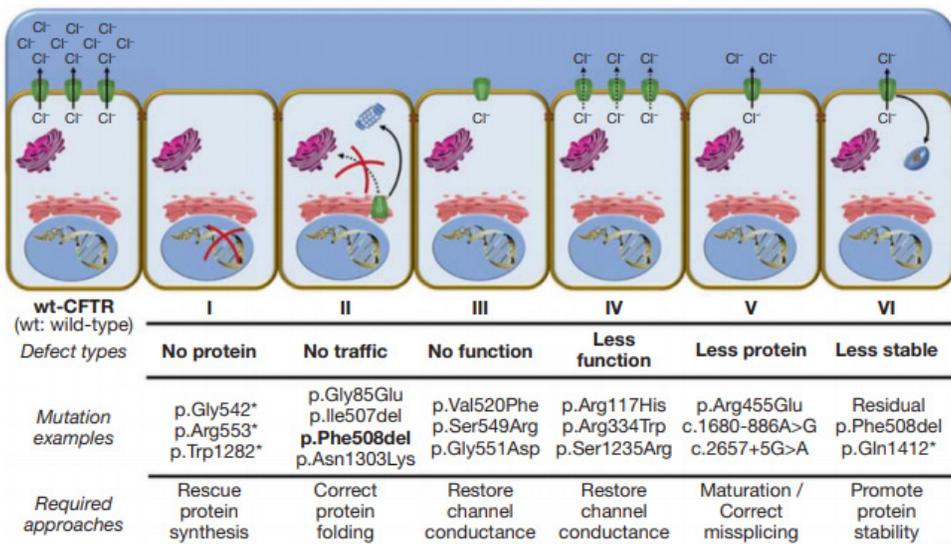


Fig. 14.3: classificação funcional das variantes do CFTR e estratégias para terapias personalizadas. ¹

A presença simultânea das classes I, II ou III em duas cópias do gene são associadas a uma fenótipo grave, especialmente com insuficiência pancreática. Ao contrário, a concomitância das classes IV, V ou VI, que sintetizam uma proteína com alguma função residual, ou com variantes graves, é associada a um fenótipo leve. Entretanto, essa classificação apresenta três grandes limitações. A primeira e principal é a fragmentação e o fato de grande parte das mutações causarem mais de um processo celular defeituoso. Por exemplo, a variante p.Phe508del é classificada como II, pela ausência de canais funcionais, mas também provoca um defeito de bloqueio (classe III), gerando redução drástica na condução e na estabilidade periférica devido à glicosilação prejudicada da proteína mutante (classe VI). Dessa forma, há necessidade de uma análise abrangente de cada variante. A segunda limitação é que essa classificação não considera diversas outras funções regulatórias da proteína CFTR, como canal de bicarbonato e regulador de pH. E, por último, ela permanece incompleta porque, especialmente as formas mais raras, não são classificadas ou podem sê-lo feito incorretamente, uma vez que 1) todas as consequências de uma variante não são sistematicamente estudadas e 2) experimentos *in vitro* podem não refletir completamente condições *in vivo*. ^{1,10}

A classificação clínica é dividida em:

- Mutações que causam doença da FC clássica ou atípica.
- Mutações que resultam em um distúrbio relacionado ao CFTR.
- Mutações sem consequência clínica conhecida.
- Mutações de relevância clínica não comprovada ou incerta.

Mecanismos de inserção, deleção e mutações *nonsense* são os mais comuns causadores de FC, bem como mutações de *splicing* que abolem completamente o reconhecimento de éxons, provocando completa ausência de transcrições corretamente unidas. Mutações de *splicing* que ainda resultam em uma fração de transcrições corretamente unidas, com transcrições emenda aberrante, podem pertencer ao grupo associado a distúrbios causadores de CF ou relacionados a CFTR (por exemplo, 3849 + 10kbCNT, 2789 + 5GNA, 3272-26ANG, IVS8-T5). Pacientes portadores dessas mutações geralmente apresentam um quadro relativamente leve, mas com manifestações diversificadas da doença, desde o mínimo quadro pulmonar, insuficiência pancreática e infertilidade masculina a um doença grave relativa em todos os órgãos envolvidos. Essa expressão variável é inversamente relacionada com a quantidade de emendas transcricionais corretas, ou seja, níveis mais baixos induzem a uma doença grave, enquanto níveis mais altos originam um fenótipo mais leve. Ademais, a quantidade de transcrição com emenda correta pode diferir entre os vários órgãos do mesmo paciente, contribuindo para a escala de gravidade da doença em cada órgão. Já o fenótipo das mutações *missense* é extremamente difícil de avaliar e torna impossível determinar se existe algum efeito clínico em uma avaliação em apenas um único indivíduo.³

Diante das dificuldades em correlacionar um fenótipo específico e as inúmeras mutações, instituiu-se um reconhecimento geral que permite prever que uma mutação de sequência genética pode gerar fibrose cística se:

- Causar uma alteração na sequência de aminoácidos que afeta seriamente a síntese e/ou função do CFTR;
- Introduzir um códon de parada prematura (inserção, exclusão ou mutação *nonsense*);
- Alterar um nucleotídeo que não pode ser mutado dos locais de emenda de íntrons.

A classificação baseada no tratamento terapêutico inclui duas classes. A primeira abrange variantes que causam uma função CFTR muito prejudicada ou mínima, como p.Gly551Asp. A segunda classe é composta por variantes com uma proteína CFTR com função residual, por exemplo p.Arg117His.¹

<i>Exemplos de variantes comuns com consequências clínicas variáveis ou indeterminadas ^b</i>		
R117H	c.350G> A	p.Arg117His
L227R	c.680 T> G	p.Leu227Arg
Q359K / T360K	c. [1075C> A; 1079C> A]	pág. [Gln359Lys; Thr360Lys]
L558S	c.1673 T> C	p.Leu558Ser
Y569D	c.1705 T> G	p.Tyr569Asp
D579G	c.1736 A> G	p.Asp579Gly
D614G	c.1841 A> G	p.Asp614Gly
S977F	c.2930C> T	p.Ser977Phe
F1052V	c.3154 T> G	p.Phe1052Val
G1069R	c.3205G> A	p.Gly1069Arg
R1070Q	c.3209G> A	p.Arg1070Gln
D1152H	c.3454G> C	p.Asp1152His
I1234V	c.3700 A> G	p.Ile1234Val
5T	c.1210-12 [5]	
<i>Exemplos de variantes comuns que não causam FC ^c</i>		
R31C	c.91C> T	p.Arg31Cys
R74W	c.220C> T	p.Arg74Trp
R75Q	c.224G> A	p.Arg75Gln
I148T	c.443 T> C	p.Ile148Thr
M470V	c.1408 A> G	p.Met470Val
G576A	c.1727G> C	p.Gly576Ala
R668C	c.2002C> T	p.Arg668Cys
V754M	c.2260G> A	p.Val754Met
L997F	c.2991G> C	p.Leu997Phe
I1027T	c.3080 T> C	p.Ile1027Thr
R1070W	c.3208C> T	p.Arg1070Trp
R1162L	c.3485G> T	p.Arg1162Leu
S1235R	c.3705 T> G	p.Ser1235Arg
D1270N	c.3808G> A	p.Asp1270Asn
7T	c.1210-12 [7]	

Nome legado	Nomenclatura HGVS	
	nome do nucleotídeo de cDNA	Nome da proteína
<i>Variantes causadoras de CF^a</i>		
F508del	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del
G542X	c.1624G> T	p.Gly542 *
G551D	c.1652G> A	p.Gly551Asp
N1303K	c.3909C> G	p.Asn1303Lys
W1282X	c.3846G> A	p.Trp1282 *
621 + 1G> T	c.489 + 1G> T	
CFTRdele2,3	c.54-5940_273 + 10250del21080	p.Ser18Argfs * 16
E60X	c.178G> T	p.Glu60 *
G85E	c.254G> A	p.Gly85Glu
394delTT	c.262_263delTT	p.Leu88Ilefs * 22
711 + 1G> T	c.579 + 1G> T	
R347P	c.1040G> C	p.Arg347Pro
A455E	c.1364C> A	p.Ala455Glu

Quadro 14.1: nomenclatura e exemplos de variantes/mutações. ³

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que há entre 70.000 e 90.000 portadores de fibrose cística sintomática em todo o mundo. A prevalência é maior em populações de descendência europeia, estimando 1:3.500 nascidos vivos na Europa. As características dos indivíduos com FC mudaram drasticamente nas últimas décadas, com aumento da sobrevivência e da média de vida devido às técnicas de rastreamento neonatal e aos avanços na terapia. Antes, era considerada uma doença da infância com média de vida de cinco anos de idade, porém, atualmente é caracterizada como uma doença do adulto, com a maioria dos pacientes acima dos 18 anos de idade. ⁸

A frequência de uma variante CFTR modifica-se substancialmente conforme as origens étnicas / geográficas (quadro 14.2). Por exemplo, a mutação p.Phe508del, a mais recorrente no mundo, representa 81% dos alelos que causam FC em algumas áreas da Grã-Bretanha, 90% na Dinamarca e 24,5% na Turquia, demonstrando um gradiente noroeste para sudeste entre as populações europeias. Na França atual, as 29 variantes mais comuns em recém-nascidos que causam FC representam 87,1% das mutações nessa população. Já mutações como p.Trp1282 * (W1282X) são mais evidentes em algumas populações, como os judeus asquenazes. A doença é mais rara na África (1/17.000) e na Ásia (1/32.000), embora provavelmente, haja subnotificação nessas populações. ^{1,8}

Nos últimos anos, estudos analisaram a incidência de FC, cuja maioria relataram declínio da frequência dessa doença. ⁸

Geographical distribution of the most common mutations

E60X	Southern European	S549N	Indian
CFTR	Slavic — Eastern European	G551D	United Kingdom, Central Europe
R75X	Southern European, US-Hispanic	Q552X	Southern European, Italian
394delTT	Nordic — Baltic sea region	R553X	Central European
G85E	Southern European	A559T	African-American
406-1G>A	US-Hispanic	R560T	Northern Irish
R117H	European-derived populations	1811 + 1.6kbA>G	Spanish, US-Hispanic
R117C	Northern European	1898 + 1G>A	United Kingdom, Central Europe
621+1G>T	Southern European	1898 + 5G>T	East Asian populations
711+1G>T	French, French Canadian	2143delT	Slavic — Eastern European
711+5G>A	US-Hispanic	2183delAA>G	Southern Europe, Middle Eastern, Iranian, Latin American
L206W	Spanish and US-Hispanic	2184delA	European-derived populations
V232D	Spanish and US-Hispanic	2789 + 5G>A	European-derived populations
1078delT	French Brittany	Q890X	Southern European
R334W	Southern European, Latin American	3120 + 1G>A	African, Arabian, African-American, Southern Europe
I161delC	Indian	3272-26A>G	European-derived populations
R347P	European-derived, Latin America	3659delC	Scandinavian
R347H	Turkish	3849 + 10kbC>T	Ashkenazi-Jewish, Southern European, Middle Eastern, Iranian, Indian
A455E	Dutch	R1066C	Southern European
1609delCA	Spanish, US-Hispanic	Y1092X (C>A)	Southern European
I506T	Southern European, Spanish	M1101K	US-Hutterite
I507del	European-derived populations	3905insT	Swiss
F508del	European-derived populations	D1152H	European-derived populations
1677delTA	Southern European, Middle Eastern	R1158X	Southern European
1717-G>A	European-derived populations	R1162X	Italian, Amerindian, Latin America
V520F	Irish	S1251N	European-derived populations
G542X	Southern European, Mediterranean	W1282X	Ashkenazi-Jewish, Middle Eastern
S549R(T>G)	Middle Eastern	N1303K	Southern European, Middle Eastern

Quadro 14.2: tabela demonstrando a distribuição geográfica das mutações mais frequentes. ³

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A fibrose cística atinge epitélios excretórios como pulmões, pâncreas, glândulas sudoríparas, ductos biliares do fígado, trato reprodutivo masculino. Nos pulmões, a FC acarreta infecções pulmonares graves, especialmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo a principal causa de mortalidade entre os pacientes. ⁹

No trato gastrointestinal, ocorre obstrução dos canalículos pancreáticos e ductos biliares impedindo o fluxo de enzimas pancreáticas e bile para o duodeno. Isto gera alterações na digestão e má absorção dos nutrientes, incluindo distúrbios endócrinos como insuficiência pancreática exócrina. Esta última, em particular, é uma forma característica do envolvimento do pâncreas na FC e caracteriza-se por fezes volumosas, gordurosas, brilhantes e fétidas, dor abdominal, deficiência de vitaminas lipossolúveis e oligoelementos. A síndrome disabsortiva culmina com desnutrição e baixo crescimento, podendo levar ao óbito dos indivíduos não tratados na primeira década de vida. Dessa forma, a insuficiência pancreática global (incluindo diabetes) relacionada à fibrose cística é a comorbidade extrapulmonar mais comum na FC. ^{9,11}

Quanto às afecções gastrointestinais, incluem também obstrução intestinal principalmente distal, caracterizada por obstrução ileocecal, íleo mecânico, atresia intestinal e vólculo intestinal. ¹¹

Dentre as manifestações menos comuns, citam-se o desequilíbrio de minerais circulantes devido à perda de sal extra no suor ocasionando desidratação, arritmias, fadiga, fraqueza, insolação e raramente morte; alcalose hipoclorêmica não associada à vômito (síndrome perdedora de sal); doença hepática crônica, especialmente cirrose biliar ou multilobular focal; icterícia neonatal prolongada; e azoospermia obstrutiva. ^{9,11}

A gravidade da disfunção do órgão afetado varia de acordo com cada indivíduo, conforme a sensibilidade de cada órgão e da função residual geneticamente determinada

da proteína CFTR. Por exemplo, o genótipo regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR) é o determinante para o grau de disfunção pancreática e as variantes do genótipo da FC relacionadas devem estar presentes para que se desenvolva diabetes ou obstrução intestinal. Sendo assim, as formas mutagênicas são as principais definidoras do estado nutricional do paciente, avaliado pelo índice de massa corporal (IMC).⁴

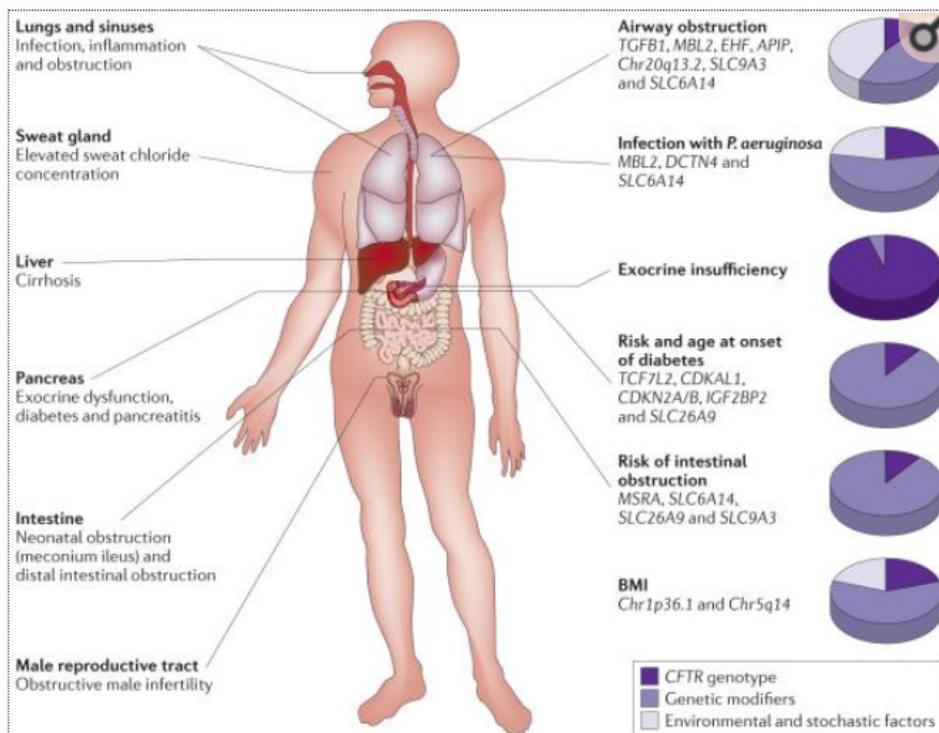


Fig. 14.4: principais órgãos e respectivas afecções provocadas pela fibrose cística e alguns modificadores genéticos relacionados às variações.⁴

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença é baseado em critérios diagnósticos clínicos associados à confirmação de disfunção no regulador de condutância transmembranar de fibrose cística (CFTR), que varia desde defeito leve até a perda da função. Na maioria das vezes, o diagnóstico é feito na triagem neonatal.^{5,6}

A investigação diagnóstica deve ser iniciada em casos de triagem neonatal positiva, sinais e/ou sintomas característicos e histórico familiar positivo. O primeiro exame realizado é o teste do suor com dosagem de cloreto, preconizado em todos os pacientes e considerado padrão-ouro para o diagnóstico.⁶

O suor isotônico é produzido nas glândulas sudoríparas, porém, a maioria do cloreto produzido é reabsorvida pela via do regulador de condutância transmembrana (CFTR). Quando há disfunção no CFTR, a reabsorção de cloreto é interrompida, justificando o aumento do cloreto no suor dos portadores de fibrose cística. O teste de suor com dosagem

de cloreto é dado em mol/L. Os valores quantitativos direcionam o algoritmo para elucidação do caso:

- Teste do suor com dosagem de cloreto ≥ 60 mol/L: confirma fibrose cística.
- Teste do suor com dosagem de cloreto <30 mmol/L: FC improvável. Porém, se o histórico familiar e os sinais e sintomas forem muito sugestivos, a genotipagem do gene CFTR deve ser realizada.
- Teste do suor com dosagem de cloreto 30-59 mmol/L: exige teste de análise do gene CFTR estendido e/ou análise funcional do gene CFTR. Com os testes confirmando a disfunção, é feito o diagnóstico, porém, se o gene CFTR estiver preservado, o diagnóstico é improvável.

Apesar de menos utilizado, existe o teste da potência nasal, capaz de prever a função do CFTR, auxiliando no diagnóstico da fibrose cística.¹³

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é multissistêmico, fornecendo suporte ao paciente e objetiva retardar as complicações da doença. Portanto, inclui a prevenção e controle das infecções pulmonares, obstruções intestinais, desnutrição e desidratação, além do uso de drogas como os moduladores de CFTR e anti-inflamatórios.¹²

Para o sistema respiratório são utilizadas formas inaladas de antibióticos como azitromicina, tobramicina, aztreonam e levofloxacino. Dependendo da resistência do paciente, pode-se empregar ciprofloxacino, cefalexina, amoxicicilina e doxiciclina. Para o controle da inflamação são utilizados corticoesteroides sistêmicos e inalatórios. Os β agonistas auxiliam na remoção de muco e na dilatação das vias aéreas. A fisioterapia respiratória também é importante para facilitar a expectoração.¹²

As obstruções intestinais são prevenidas com laxantes osmóticos e contrastes hiperosmolares. Estabelecer a lavagem intestinal com solução eletrolítica dependendo da quantidade de vômitos. Além disso, proceder a reposição de enzimas pancreáticas naqueles pacientes com insuficiência pancreática.¹²

A dieta dos pacientes deve ser hipercalórica e rica em gorduras, além de suplementação de vitamínicos A, D, E e K e minerais como flúor e zinco.¹²

O tratamento atual e estratégias futuras consistem na correção das anormalidades estruturais e funcionais da proteína CFTR através de drogas chamadas de moduladores de CFTR.¹²

O ivacaftor é um modulador de CFTR desenvolvido pela empresa *Vertex Pharmaceuticals* para crianças ≥ 6 anos com uma mutação rara (G551D – classe III). Foi a primeira droga bem-sucedida na reversão do defeito na proteína, melhorando a qualidade de vida dos doentes.¹²

O lumacaftor é outro modulador de CFTR, demonstrando bons resultados nos portadores da mutação F508del, que é a mais comum na FC.¹²

Outra opção é o orkambi, um fármaco combinado de ivacaftor e lamacaftor, corrigindo as duas mutações simultaneamente. Pode ser utilizado em crianças ≥ 12 anos portadoras de mutação F508del. ¹⁵

Os fármacos sintomáticos também são úteis no controle da doença, principalmente contra as inflamações. O adecaliximab é um anticorpo contra a MMP9 que reduz a inflamação e melhora a função pulmonar, apesar de ser recomendado em casos de sintomatologia severa. ¹²

Diante dos avanços tecnológicos e da qualidade das intervenções médicas, houve um aumento na sobrevivência dos pacientes. Em 1986, apenas 29,2% chegavam até os 18 anos, em 2013, 49,7% dos pacientes ultrapassam essa idade. ¹²

COMPLICAÇÕES

As complicações respiratórias englobam bronquiectasias, pneumonias crônicas, pólipos nasais, hemoptise e insuficiência respiratória. Tais apresentações se devem à desregulação do transporte de íons pela membrana, o que gera acúmulo de muco e consequente obstruções e anormalidades sistêmicas. Além disso, aproximadamente 3% dos pacientes vão apresentar pneumotórax espontâneo durante a vida. ^{2,11}

No sistema digestório, destacam-se as deficiências nutricionais, principalmente de vitaminas lipossolúveis. Cerca de 20% dos pacientes desenvolverão diabetes em torno dos 30 anos. Podem ocorrer obstrução intestinal e disfunção hepática. A insuficiência pancreática afeta grande parte dos doentes, sendo que 85% deles necessitam de reposição de enzimas. ^{2,11}

Aproximadamente 99% dos homens com fibrose cística são inférteis porque a ausência bilateral congênita dos vasos deferentes, que está associada a mutação do CFTR, causa azospermia obstrutiva. ^{2,12}

Outras complicações relatadas são osteoporose, distúrbios hidroeletrólíticos, hipotensão arterial e desidratação. ^{2,12}

REFERÊNCIAS

1. BAREIL, C.; BERGOUIGNOUX, A. **Variantes do gene CFTR, epidemiologia e patologia molecular**. Arquivos de Pédatrie. 2020, 27, e8-e12.
2. BROWN, S. D. et al. **Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment**. Journal of the American Academy of Physician Assistants 2017;30(5):23-27.
3. CASTELLANI, C; et al. **Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice**. Journal of Cystic Fibrosis. 2008, v.7 (179-196).
4. CUTTING, Garry. R. **Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application**. Nat Rev Genet. 2015 Jan; 16(1): 45–56.
5. DE BOECK K., et al. **The diagnosis of cystic fibrosis**. PresseMed, 2017.
6. FARRELL, P. M. et al. **Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic**

Fibrosis Foundation. The Journal of Pediatrics, February 2017; Volume 181S.

7. FEITOSA, M. S. et al. **Fibrose cística em dois irmãos adultos em estado da Amazônia: estudo de caso.** Eletronic Journal Collection Helth 2018, 11(2).

8. FÉREC, C.; SCOTET, V. **Genetics of cystic fibrosis: Basics.** Archives de Pédiatrie. 2020 27, eS4–eS7.

9. KELSEY, Ryan; KOIVULA, Fiona N Manderson; MCCLENAGHAN, Neville H; KELLY. **Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges.** Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019; v.12.

10. LOPES-PACHECO, Miquéias. **CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine.** Front Pharmacol. 2019; 10: 1662.

11. NAEHRIG, Susanne; CHAO, Cho-Ming; NAEHRLICH, Lutz. **Cystic Fibrosis: Diagnosis and Treatment.** Dtsch Arztebl Int. 2017 Aug; 114(33-34): 564–574.

12. RAFEEQ, M. M., MURAD H. A. S. **Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches.** Journal of Translational Medicine 2017. 15:84.

13. SANDS D. **Transepithelial nasal potential difference (NPD) measurements in cystic fibrosis (CF).** Med Wieku Rozwoj. 2013 Jan-Mar;17(1):13-7.

14. SHARMA, N.; CUTTING, G. R. **The genetics and genomics of cystic fibrosis.** Journal of Cystic Fibrosis. 2019, S5–S9.

15. WAINWRIGHT, C. E.; et al. **Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR.** The New England Journal of Medicine 2015.

16. NAVARRO, Salvador. **Recopilación histórica de la fibrosis quística [Historical compilation of cystic fibrosis].** Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan;39(1):36-42.

17. MALL, Marcus A.; HARTL, Dominik. **CFTR: cystic fibrosis and beyond.** European Respiratory Journal 2014 44: 1042-1054.

CAPÍTULO 15

GENITÁLIA AMBÍGUA

Data de aceite: 19/05/2021

Lucas Sardinha Barreto

Victor Leone de Andrade

Flávia de Lima Franco

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Gabriel de Souza Jeremias

INTRODUÇÃO

A intersexualidade é, no Brasil, regulamentada pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), principalmente no âmbito de procedimentos médicos-cirúrgicos terapêuticos para tal anormalidade. Atualmente, as “anomalias de diferenciação sexual” (ADS) incluem a intersexualidade como uma “urgência biológica e social”, entretanto, no país, a prática médica nas realizações de cirurgias genitais em crianças recém-nascidas com o diagnóstico de “genitália ambígua” não é consagrada.^{6,10}

As questões de gerenciamento de um recém-nascido com genitália atípica apresentam-se como desafiadoras, isso porque o desenvolvimento psicosssexual é influenciado por vários fatores, incluindo em um conjunto único: genes envolvidos no desenvolvimento sexual, diferenças de gênero na estrutura cerebral, exposição pré-natal ao andrógeno, fatores sociais e culturais e dinâmica familiar. Antigamente, o potencial de reprodução e a função sexual tradicional eram decisivas sobre o

sexo da criação, sendo, na maioria das vezes, acompanhadas de cirurgia genital irreversível. Atualmente, a identidade de gênero de muitos recém-nascidos com DSDs são acompanhadas de dados de resultados a longo prazo que, agora, são disponíveis, ajudando também a fornecer informações sobre as decisões necessárias de gerenciamento precoce. Em DSDs que caracterizam a identidade de gênero imprevisível promovem controvérsias acerca de aspectos do gerenciamento. Dessa maneira, os debates e a decisões tomadas pelos pacientes e pelos pais, levando em conta a idade do indivíduo, são essenciais para o sexo de criação, momento de cirurgia e as incertezas sobre o resultado do adulto. As decisões devem ser tomadas caso a caso de maneira que cada criança e família terão características únicas.⁶

É visto, atualmente, uma não concordância entre pacientes e grupos de apoio sobre a utilidade e adequação do termo usado como “desordem do desenvolvimento sexual (DSD)”, mesmo que tenha sido aceito pela comunidade médica. O artigo publicado no site Uptodate - Management of the infant with atypical genitalia (disorder of sex development), dos autores Christopher Houk e Laurance Baskin no ano de 2019 – nos mostra algumas críticas de alguns pacientes baseada em três quesitos: “primeiro, o uso da palavra “desordem” é visto como desnecessariamente negativo para alguns. Segundo DSD é um termo excessivamente amplo que, com a nomenclatura atual, é usado para abranger condições nas quais não são esperados problemas com aparência ou identidade genital (por exemplo, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, trissomia

X). Terceiro, um termo amplo como DSD carece de especificidade suficiente para ser útil no diagnóstico e, portanto, é desnecessário”. Dessa maneira, há casos de pacientes e, até mesmo, advocasias, que não compreendem o termo DSD e acham que a comunidade médica deve abandonar tal “conceito”.⁶

Desse modo, até que seja alcançado um consenso e, talvez, a melhor utilização do termo em questão, usaremos “DSD” para pacientes que apresentam apenas diferenciação física de sexo alterada. É notável, também, que muitos desses indivíduos apresentem com aparência genital atípica, denominado também, anteriormente, como genitália ambígua.⁶

EPIDEMIOLOGIA

Nesse aspecto, pacientes com “discrepância congênita” comparando a aparência de sua genitália externa e o sexo gonadal e cromossômico são, devidamente, colocados como portadores de um distúrbio do desenvolvimento sexual (DSD). Os números mostram que 1 em 1000 a 4500 nascidos vivos apresentam anormalidades suficientes para uma avaliação imediata (excluindo casos não complicados de criptorquidia e hipospádia).^{6,10}

Prazo	Definição
Genitália ambígua	Genitais externos que não possuem aparência masculina ou feminina típica (o termo “genitália atípica” também é usado).
Desordem do desenvolvimento sexual	É definido como condições congênitas nas quais o desenvolvimento do sexo cromossômico, gonadal ou anatômico é atípico. A palavra “diferença” as vezes é substituída por “desordem”. O adjetivo “sexual” é usado algumas vezes em vez de “sexo”, mas pode ser confuso porque pode se referir tanto ao sexo biológico quanto ao ato sexual. O termo “diferenciação” é usado algumas vezes em vez de “desenvolvimento”. Embora comumente usados por provedores clínicos, o termo “DSD” não seja universalmente aceito pelos pacientes e grupos de apoio .
Disgenesia gonadal	Falha no desenvolvimento adequado de uma gônada.
Criptorquidia	Falha dos testículos em descer totalmente para o escroto.
Genitália atípica	Definida igualmente à Genitália ambígua.
Hipospádia	Posição do meato uretral em um local diferente da ponta da glândula do pênis.
Hermafrodita	Um termo agora desfavorecido usado para indivíduos que têm gônadas masculinas e femininas.

Quadro 15.1: glossário de termos para distúrbios do desenvolvimento sexual (DSDs)

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Genitália ambígua tem como causas as anomalias genéticas, cromossômicas e hormonais, que são responsáveis direto por um desenvolvimento normal das gônadas, genitálias externa e interna. Durante o desenvolvimento sexual, o útero estará constantemente em exposição aos hormônios sexuais produzidos pela mãe, e como neste desenvolvimento temos diversos pontos de diferenciação, há um potencial muito acentuado para ocorrerem as ADSs. Desta forma, as anomalias são bastantes heterogêneas, com

isso temos diversos critérios para agrupar e classificar as DSDs.^{1, 2, 5}

Com a etiologia determinada, o médico poderá auxiliar a família, já que a genitália atípica é uma situação de emergência, podendo ser potencialmente letal a depender da etiologia, como a forma perdedora de sal que veremos a seguir. Além disso, ajudará na tomada de decisão do tratamento a ser empregado, bem como na atribuição do gênero. Contudo, a identificação da causa exata da anomalia sexual nem sempre é possível.^{1, 2, 5}

Tem-se como principais causas:

a) hiperplasia adrenal congênita (HAC) ligado à deficiência de 21-hidroxilase em um indivíduo XX, forma clássica;

b) ADS do cromossomo sexual (mosaicismo X/XY);

c) Síndrome de insensibilidade androgênica em um indivíduo XY.

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A HAC clássica é a causa mais comum de DSD e cerca de 80 a 90% dos casos é acompanhado de virilização, sendo os fetos acometidos geneticamente femininos (46, XX). Há duas formas clínicas possíveis de manifestar, a perdedora de sal (PS) e a virilizante simples (VS). A PS é a forma mais comum, cerca de 70 a 80% dos casos, e pode estar associado a quadro de virilização. Além disso, em momentos de estresse pode desencadear os quadros mais graves, como formas graves de desidratação hipercalêmica e hiponatremica, vômitos, acidose metabólica, choque hipovolêmico e óbito, mas, se houver um tratamento adequado, com glicocorticoide e mineralocorticoide, a manifestação será mais discreta. Já na forma VS, cerca de 20 a 30% dos casos podem acometer ambos os sexos em período pós-natal de maneira progressiva, apresentando um quadro de pseudopuberdade precoce, podendo ser observado aumento do clitóris, aumento do pênis sem correspondente aumento testicular, hirsutismo acne, engrossamento da voz, avanço da velocidade de crescimento e maturação. Consulte o quadro 15.2 para obter as características clínicas das principais causas de ADS com ambiguidade genital.^{1, 5}

Outras causas como deficiência da enzima 5 α -redutase (46, XY) e a insensibilidade parcial aos andrógenos (46, XY), mais comuns em fetos do sexo genético masculino, se manifestam em vários graus ao nascimento, como micropênis, hipospádia e criptorquidia, nas quais são difíceis de distinguir entre si. Desta forma, deve ser feito uma extensa avaliação laboratorial para ter um diagnóstico definitivo. No período da puberdade, pode ser observado na insensibilidade parcial aos andrógenos, onde há o quadro de ginecomastia e pouca virilização genital, ocorrendo crescimento exacerbado e desmoderado de pelos no corpo, à medida que, na deficiência de 5 α -redutase pode ser observada uma ausência de hipoplasia e ginecomastia ou de próstata, há virilização genital, mas nem sempre com aumento adequado do pênis.⁵

Dentro dos distúrbios da determinação gonadal, destacam-se a disgenesia gonadal parcial e mista (46, XY) e o hermafroditismo verdadeiro. A disgenesia gonadal mista é caracterizada por uma assimetria genital, causado por um mosaicismo do cromossomo Y, sendo possível ser observado um testículo descgenético parcialmente descendente de um lado e uma gônada com remanescente mullerianos (Figura 17.1).^{1, 5}



Fig.15.1: paciente com assimetria genital, que sugere disgenesia gonadal mista, com ambiguidade das genitálias internas e externas.

Diagnóstico	Cariótipo	Genitália Externa	Local Gônadas	Tipo Gônadas	Genitália Interna	Puberdade espontânea	Fertilidade espontânea	Sexo Criação
Disgenesia gonadal parcial	46,XY	A/M	Ab/I/LS	D/TD	A	M?	-	F/M
Disgenesia gonadal mista	45,X/46,XY	A	Ab/I/LS	TD/T	A	M?	-	F/M
DDS ovotesticular	qualquer	A	Ab/I/LS	T/O/OT	A	F	+(F)	F
DDS 46,XX testicular	46,XX	A/M	I/LS	T	M	M	-	M
Síndrome de regressão testicular	46,XY	A/M	-	T	M?	-	-	F/M
Defeito de secreção de LH	46,XY	M	Ab/I	T	M	-	-	M
Defeito de ação de LH/hCG	46,XY	A	Ab/I	T	M?	-	-	F/M(?)
Defeito da síntese de testosterona	46,XY	A	Ab/I	T	M?	-	-	F/M
Insensibilidade total andrógenos	46,XY	F	I/LS	T	-	F	-	F
Insensibilidade parcial andrógenos	46,XY	A/M	I/LS	T	M?	M?	-	F/M
Deficiência de 5 α -redutase tipo 2	46,XY	A/F	I/LS	T	M	M	-	M
Defeito de produção ou ação do HAM	46,XY	M	I	T	A	M	+	M
Hiperplasia adrenal congênita	46,XX	A	Ab	O	F	F	+	F
Defeito na aromatase placentária	46,XX	A	Ab	O	F	F	+	F
Defeito na P450 oxidoreductase	46,XX	A	Ab	O	F	F	+	F

Quadro 15.2: características clínicas das principais causas de ADS com ambiguidade genital.

A = ambígua; Ab = abdominal; D = disgenética; F = feminino; I = inguinal; LS = labioescrotal; M=masculino; O = ovário; OT = ovotestis; T = testículo

DIAGNÓSTICO

Ao procurar o ambulatório, geralmente e dependendo do profissional, o paciente é encaminhado a outras especialidades, tais como pediátricas, ginecológicas e endocrinológicas que, na maioria das vezes, encaminharão aos geneticistas.¹⁰

Mesmo se o paciente for diagnosticado no pós-parto ou atendido em ambulatório, deve-se proceder da seguinte maneira: explicar à família a situação ao analisar a genitália ambígua; pedir aos pais para que não registre a criança se a mesma não tiver registro civil. Desse modo, deve-se iniciar anamnese para investigação diagnóstica, realizar exames físicos, laboratoriais e de imagem. É necessário que seja rapidamente investigada e que o diagnóstico da etiologia do distúrbio seja feito de maneira ágil, sendo a ambiguidade genital um sinal unicamente clínico.¹⁰

Ao informar o diagnóstico à família e seguindo todas as etapas, é determinado o sexo da criança, como também o tipo de procedimento que será realizado a fim de corrigir anatomicamente a anormalidade, promovendo uma genitália diferenciada. Por fim, o paciente é encaminhado para possíveis tratamentos hormonais, proporcionando elucidações a respeito do prognóstico. Nessa etapa, é comum, e necessário, o paciente e sua família considerarem o atendimento psicológico e, até mesmo, adicionar um assistente social em tal processo.¹⁰

A fim de buscar a comparação entre as várias casuísticas, em diferentes serviços, a classificação da genitália externa pode seguir os critérios de Prader. A caracterização com o nome de Prader, elaborada em 1954, objetivando o entendimento da hiperplasia congênita da suprarenal (HCSR), e nos dias de hoje pode ser usada para casos de ambiguidade genital. Ao analisar pacientes com HCSR, Prader classificou-os de acordo como grau de virilização que esses pacientes, no estudo, apenas meninas, sofriam: do mais brando (Prader I) até o mais virilizado (Prader V): (Figura 15.2)³

- **Prader I** - aumento isolado do clitóris, indicando que a virilização ocorreu após 20 semanas de vida intrauterina (VIU);³
- **Prader II** - aumento do clitóris associado a um intróito vaginal em forma de funil, podendo visualizar-se aberturas uretral e vaginal distintas, indicando virilização iniciada com 19 semanas de VIU;³
- **Prader III** - aumento de clitóris associado a um intróito profundo, em forma de funil, com a uretra exteriorizando-se na vagina, como um pseudo seio urogenital. Há vários graus de fusão lábio-escrotal indicando uma virilização ocorrida com 14-15 semanas de VIU;³
- **Prader IV** - clitóris fálico com abertura urogenital em forma de fenda na base do falo, indicando virilização ocorrida, 12-13 semanas de VIU;³
- **Prader V** - fusão lábio-escrotal completa e uretra peniana, indicando virilização ocorrida com 11 semanas de VIU.³

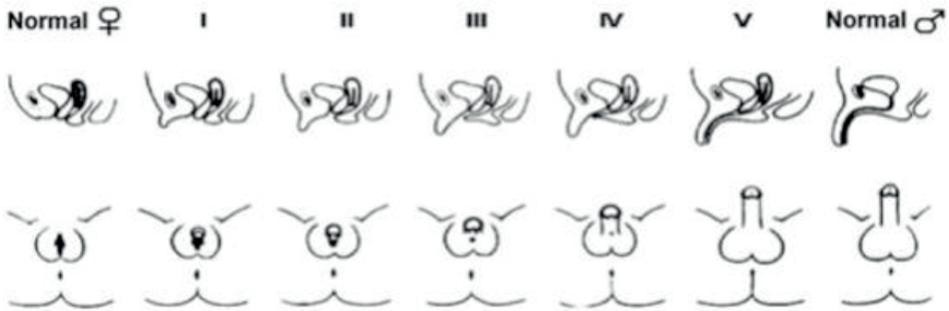


Fig15.2: classificação de Prader

TRATAMENTO

O manejo das anomalias da diferenciação sexual exige da equipe muita sensibilidade, pois vários estudos têm mostrado uma inadequação sexual após procedimento cirúrgico dos genitais no intuito de ter uma correção ainda na infância. Desta forma, surgiu uma necessidade de uma avaliação multidisciplinar, com a finalidade de fornecer diagnóstico, tratamento e suporte eficazes, destacando a importância de um acompanhamento psicológico e social na atribuição de um gênero, além do aconselhamento genético à família. No quadro 15.3 é possível verificar a divisão de responsabilidades entre os membros da equipe multidisciplinar.^{1, 2, 6, 7}

ESPECIALIDADE	RESPONSABILIDADES
Psicologia Infantil e / ou Psiquiatria Infantil	Diagnóstico e gerenciamento das necessidades de saúde mental da criança; avaliações formais do status cognitivo da criança para avaliar a capacidade da criança de participar na tomada de decisões; encaminhamento para necessidades de saúde mental dos pais; avaliação do relacionamento pai / filho e facilitação do relacionamento saudável pai / filho.
Genética e Aconselhamento Genético	Diagnóstico das etiologias genéticas; aconselhamento genético de pais, filhos maduros e outros membros da família envolvidos.
Enfermagem e Trabalho Social	Coordenar os cuidados e fornecer ajuda prática aos pacientes e pais. Fornecer ajuda educacional e conectar as famílias com recursos e serviços de apoio. Manter a equipe informada das preocupações especiais da família. Se eles tiverem treinamento e experiência específicos, também poderão complementar os serviços de saúde mental fornecidos pelos psicólogos e psiquiatras da equipe.
Endocrinologia Pediátrica	Diagnóstico e manejo de distúrbios endócrinos, incluindo aqueles que envolvem desenvolvimento de características sexuais secundárias, fertilidade e função adrenal e pituitária.
Ginecologia Pediátrica	Avaliação da anatomia sexual feminina. Quando a cirurgia é considerada pelo urologista.

Urologia Pediátrica	Diagnóstico e gerenciamento de preocupações urológicas; prestações de serviços cirúrgicos quando necessário e solicitado.
---------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quadro 15.3: divisão de responsabilidades

O manejo feito para muitos tipos de ADSs, sendo a identificação facilmente previsível, é a partir da identidade e função de gênero. Desta maneira, as decisões sobre cirurgia para correção genital e sexo de criação são simples.⁶

Na HAC e virilização leve a moderada, sendo na classificação de Prader I a IV, a equipe deve aconselhar uma correção para criação do sexo feminino. Devemos suprimir a produção endógena de androgênio com a utilização de glicocorticoides. As decisões tornam-se mais difíceis para a criança (46, XX) que se apresenta uma genitália externa masculina (Prader V), principalmente quando aparece após a infância.⁶

Na disgenesia gonadal mista (46, XY), a equipe deve aconselhar uma correção para criação do sexo masculino. As correções podem ter resultados negativos, principalmente se o falo não responde à estimulação androgênica de forma satisfatória, além da grande probabilidade de infertilidade, mesmo com testículos escrotais. Na deficiência da 5-alfa redutase, geralmente a equipe deve aconselhar uma correção para criação do sexo masculino. Contudo, algumas anomalias sexuais mais raras, são complexas na identificação do gênero. Desta forma, as soluções para a escolha do gênero de criação e cirurgia devem ser individualizadas. Com isso, atualmente está sendo utilizado uma identidade de gênero em evolução, na qual a mudança é feita de acordo com desenvolvimento da criança.^{4, 6}

Nos dias de hoje, as cirurgias para correção das ADS vêm sofrendo mudanças, devido ao grande desafio diante dos pacientes para chegar ao diagnóstico preciso no menor tempo possível, da evolução técnica cirurgia e inovação do instrumental. A Academia Americana de Pediatria aconselha mais cedo possível a diminuição clitoriana com preservação funcional e introplastia nas vaginas baixas; no entanto, deve ser prorrogado o abaixamento vaginal até um ano ou mais de vida. Mas, alguns profissionais acreditam que quanto antes forem realizadas as correções, mais fácil será a manipulação, uma vez que a vagina está mais larga, vascularizada e mais superficial, com paredes mais grossas, devido a estimulação promovida pelo hormônio estrogênico materno. Contudo, outra parte numerosa de autores não recomenda a correção precoce, devido ao alto índice de complicações e a necessidade de diversas cirurgias corretivas. No entanto, as crianças que realizaram precocemente a genitoplastia, apresentaram excelente resultado estético. (Figura 15.3 e 15.4)^{6,7}



Fig. 15.3: representação fotográfica da genitália no pré-operatório (Prader V) e 10 anos após a genitoplastia feminizante.⁹

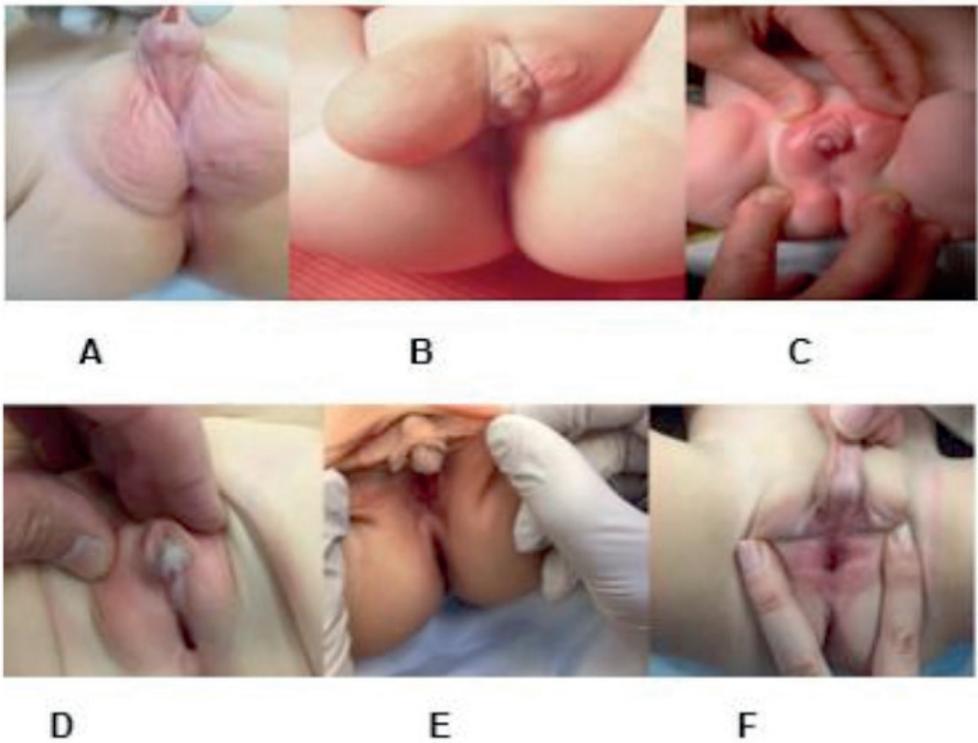


Fig.15.4: pré-operatório (A, B e C), pós-operatório (D, E e F).

COMPLICAÇÕES

O potencial de malignidade no tecido gonadal, os efeitos de níveis alterados de exposição a esteroides sexuais e diminuição da densidade mineral óssea são fatores que desencadeiam preocupações na área médica. Ademais, pacientes com cromossomos XY

e disgenesia gonadal, podem ter a Síndrome de Denys-Drash, que inclui a doença renal progressiva e tumor de Wilms.⁶

Além disso, o tecido das gônadas de recém-nascidos com DSDs pode necessitar de uma terapêutica específica a fim de minimizar o risco de complicações a longo prazo, tais como: câncer, torção e infertilidade. Os grupos de apoios gerais ou específicos de DSD, frequentemente, contribuem com auxílio à pacientes com DSDs.⁶

É importante que, ao tomar a decisão sobre o sexo, a criança passe a ser criada no sexo previsto, verbalmente ou através de comportamentos. Os pais ou cuidadores próximos devem ser conhecedores dessa possibilidade e explicar à criança de modo que ela comece a compreender sua condição. Nesse sentido, é notório que a presença de uma equipe multidisciplinar especializada em DSDs pode auxiliar a criança em um processo de tomada de decisão, conforme seja apropriado a sua idade.⁶

REFERÊNCIAS

1. CHAN, Yee-Ming. **Causes of disorders of sex development**. UpToDate, [s. l.], 25 mar. 2020.
2. CONSORTIUM ON THE MANAGEMENT OF DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT. **Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sex Development in Childhood**. Intersex Society of North America, Published August 16, 2006.
3. Damiani, Durval; Setian, Nuvarte; Kuperman, Hilton; D.Manna, Thaís; Dichtchekenian, Vaê. **Genitália Ambígua: Diagnóstico Diferencial e Conduta**. Arq Bras Endocrinol Metab vol. 45 no.1 São Paulo Jan/Feb. 2001.
4. Diamond, DA, Swartz, J., Tishelman, A., Johnson, J. e Chan, Y.-M. **Manejo de pacientes pediátricos com DSD e genitália ambígua: equilibrando as alegações morais da criança de autodeterminação com os valores e preferências dos pais**. Jornal de Urologia Pediátrica. 2018.
5. GUERRA-JUNIOR, Gil; MACIEL-GUERRA, Andréa T. **O pediatra frente a uma criança com ambigüidade genital**. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre, v. 83, n. 5, supl. p. S184-S191, novembro de 2007.
6. HOUK, Christopher; BASKIN, Laurence. **Management of the infant with atypical genitalia (disorder of sex development)**. UpToDate, [s. l.], 9 jan. 2019.
7. MIRANDA, Márcio Lopes et al. **Genitoplastia Feminizante e Hiperplasia Congênita das Adrenais: Análise dos Resultados Anatômicos**. Arq Bras Endocrinol Metab, Campinas, SP, v. 49, n. 1, 1 fev. 2005.
8. OLIVEIRA, Emanuel Conceição Resque; SILVA, Ronaldo José Alves da; LIMA, Thiago Leal; CRUZ, Gabriela Romeiro da; SOVANA, Roseana Beltrão da Silva. **Acompanhamento Multiprofissional de Hermafroditismo Verdadeiro Na Santa Casa: RELATO DE CASO**. Revista Paraense de Medicina, Belém - Pará, 2 maio 2012.
9. PAULA, Georgette Beatriz De; GUERRA-JUNIOR, Gil; **Diagnóstico de 408 casos de ambigüidade genital acompanhados por uma única equipe interdisciplinar durante 23 anos**. Campinas, SP: [s.n.], 2015.
10. Vasconcelos, Susane; Xavier, Héliada. **Atenção à saúde de pacientes com ambigüidade genital**. Arquivos Brasileiros de Psicologia, vol 63, num.2, 2011, pp82-91

Data de aceite: 19/05/2021

Bruno Corte Bueno de Oliveira

Isadora Letícia Ribeiro Melo

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Suelen Paula Gobatto

Sara Maria dos Santos Oliveira

INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária foi descrita pela primeira vez em 1865 por Trosseau. Alguns anos depois, Vom Recklingh Ausen descreveu essa condição como “HEMOCROMATOSE” (do grego, haima: sangue e chromatós: cor) após observar depósito de ferro em vários órgãos na autópsia de pacientes portadores de cirrose hepática.¹³

O ferro exerce papel fundamental nos processos fisiológicos do corpo humano, desempenhando função importante no metabolismo energético celular. A maior parte deste elemento fica ligado ao grupo heme da hemoglobina, tendo como principal função a oxigenação dos tecidos.³

O corpo humano, fisiologicamente, não é capaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo quando em níveis elevados. Logo, o aumento progressivo desse elemento levará, impreterivelmente, à condição patológica de sobrecarga de ferro.³

O termo hemocromatose se refere às doenças que cursam com aumento progressivo dos estoques de ferro, ocasionando na deposição do elemento em órgãos como coração, fígado, pâncreas e outros. Pode, assim, gerar complicações graves como insuficiência cardíaca, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.¹⁰

A sobrecarga de ferro pode ser dividida em primária e secundária. A primária, que será abordada neste capítulo, corresponde à hemocromatose hereditária (HH), a qual consiste em um aumento inapropriado da absorção de ferro, geralmente associada ao gene HFE. A sobrecarga secundária ocorre por consequência de doenças que necessitam de múltiplas transfusões de hemácias, como beta-talassemia maior e anemia falciforme.⁹

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O equilíbrio do ferro no organismo acontece através da regulação da aquisição, reciclagem e excreção. A aquisição ocorre por meio da dieta comum, com cerca de 14mg de ferro diário, sendo absorvido em torno de 1-2mg para manutenção do equilíbrio corporal. A reciclagem ocorre através do uso unidirecional de ferro nos glóbulos vermelhos senescentes para a medula óssea eritróide. Há também o ciclo do ferro dos hepatócitos para o sangue, seguindo as necessidades diárias desse metal. Por fim, a homeostase da absorção do ferro pelo jejuno superior, local de armazenamento, em relação a sua perda diária, ocorre através da descamação celular dos enterócitos, em torno de 1-2mg/dia.⁷

A ferroportina promove o efluxo de ferro

nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos, do interior dessas células para a corrente sanguínea, após sua absorção. Na corrente sanguínea, o ferro se liga à transferrina que possibilita a sua transferência aos locais que o necessitam, como a medula óssea. A proteína responsável por regular a disponibilidade de ferro no organismo é a hepcidina, produzida no fígado, encarregada de desativar a ferroportina. Conseqüentemente, ao inibir a ferroportina não há liberação do ferro na corrente sanguínea, sendo este processo coordenado de acordo com as necessidades do organismo⁵ (Figura 16,1).

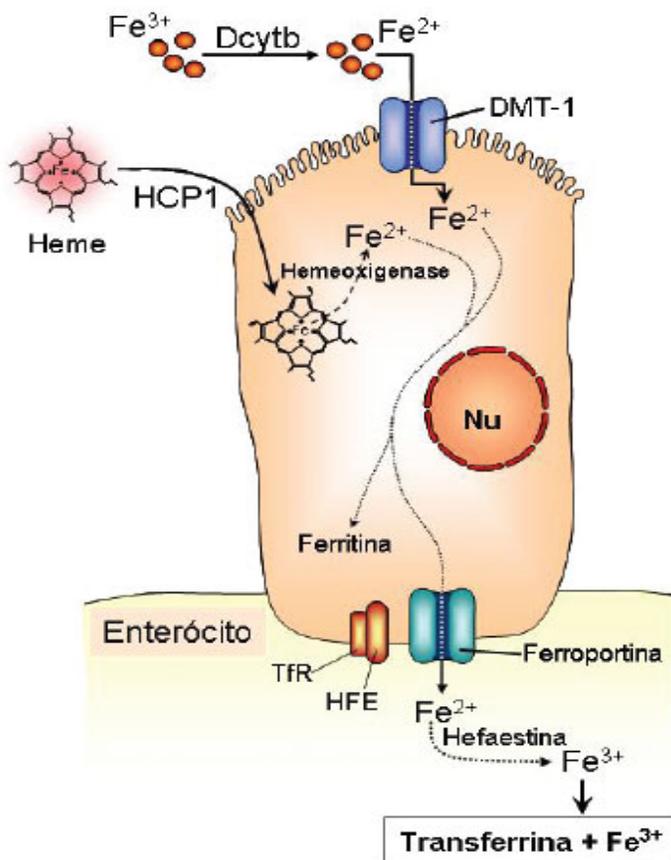


Fig. 16.1: a figura representa o enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferredoxina; DMT-1: transportador de metal divalente-1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor da transferrina. O ferro é reduzido de sua forma inorgânica (Fe^{3+}) à sua forma orgânica (Fe^{2+}) pela ferredoxina. O ferro em seu estado reduzido é internalizado pela proteína DMT-1 no enterócito. Além disso, o ferro pode ser proveniente do grupo heme catabolizado pela destruição das hemácias no baço. Esta forma do ferro é internalizada no enterócito pela proteína HCP-1. No interior da célula intestinal, o Fe^{2+} é armazenado na forma de ferritina. Quando o organismo necessita de ferro, este é liberado para a corrente sanguínea através da ferroportina devido a ligação da transferrina ao enterócito. No sangue, o Fe^{2+} é oxidado em Fe^{3+} e, assim, liga-se à transferrina para ser transportado às células e tecidos que necessitam.¹²

As altas concentrações de ferro nas células e tecidos levam a formação de radicais livres que podem promover danos ao DNA e morte celular, com remodelação e fibrose tecidual.⁵

Na hemocromatose há diversos distúrbios que alteram a produção e/ou ativação da hepcidina, levando ao aumento da captação intestinal de ferro. O tipo mais comum é a alteração do gene HFE promovendo uma diminuição plasmática de hepcidina. Outro tipo de mutação é a do gene TFR2, gene da transferrina, causando uma forma mais grave de hemocromatose hereditária. As formas juvenis estão relacionadas a uma mutação nos genes da hemojuvelina (HJV), principal responsável pela ativação da hepcidina em situações de sobrecarga de ferro. Assim, quando há deficiência de HJV, há níveis baixos de hepcidina.^{4,5}

A hemocromatose pode ser classificada em tipos 1, 2A, 2B, 3 (causados por mutações nos genes HFE, HFE2, HAMP e TFR2, respectivamente e relacionados com a hepcidina), e o tipo 4 com mutações nos genes da ferroportina promovendo resistência à hepcidina (quadro 16,1).⁷

Hemocromatose tipo 1: é o tipo mais comum desta patologia, sendo uma alteração autossômica dominante do gene HFE no cromossomo 6p. Caracteriza-se por uma maioria de pacientes com mutação p.Cys282Tyr (C282Y) em homozigose no gene HFE.⁷ Outras mutações também podem ocorrer como His63Asp (H63D) e Ser65Cys (S65C) do gene HFE, tendo a possibilidade de causar sobrecarga de ferro quando encontrados em heterozigosidade.⁴ Apenas uma proporção de pessoas homozigotas para esse tipo de mutação desenvolve sintomas da hemocromatose. Alguns fatores externos como o teor de ferro da dieta, consumo de álcool e ingestão de suplementos estão envolvidos na expressão desses genes e sua penetração, configurando uma atenuação ou não no fenótipo dessa patologia. Outros fatores como sexo e idade também influenciam na penetrância desses genes, sendo moderada em mulheres na pré-menopausa e mais elevada na pós-menopausa. Nos homens essa intensidade é mais acentuada comparado as mulheres.^{4,5,7}

Hemocromatose tipo 2A e 2B: são formas mais raras da doença e são causadas por mutações como a Gly 320Val no éxon 4 do gene HFE2 ou HJV (genes da hemojuvelina), sendo uma herança autossômica recessiva. Outro gene que pode ser mutado é o HAMP, genes da hepcidina, conhecidos como hemocromatose juvenil. Ambas as formas de alterações possuem alta penetrância nas expressões dos genes, porém alguns relatos indicam que há modificadores, não bem estabelecidos, que intensificam as consequências dessas mutações.^{7,8}

Hemocromatose tipo 3: se deve as mutações no gene TFR2, gene do receptor de transferrina 2, sendo uma herança autossômica recessiva. É considerada como uma forma intermediária entre o tipo juvenil e de início no adulto. Os tipos mais graves de mutações nesse gene podem promover a hemocromatose juvenil, aumentando os índices de ferro em crianças. Esse tipo de mutação apresenta alta penetrância e expressão variável do gene.^{7,8}

Hemocromatose tipo 4: Ocorre por meio de mutações no gene SLC40A1, sendo uma herança autossômica dominante, que resulta em manifestações atípicas, considerada como a doença da ferroportina. Esta molécula apresenta um ganho de função que leva a uma resistência à hepcidina, dificultando a ligação entre hepcidina e ferroportina. Promove,

portanto, uma exportação excessiva de ferro, causando um aumento da ferritina sérica e sobrecarga de ferro nos tecidos, gerando toxicidade nas células.^{4,7}

Outros tipos de expressões gênicas que codificam reguladores endógenos da hepcidina, mas não estão relacionados ao gene HFE, seriam: a proteína morfogenética 6 (BMP6) ou as proteínas SMAD 6 e 7. No entanto, não há casos bem detalhados de hemocromatose hereditária associados a essas proteínas.⁸

A hemocromatose neonatal, uma forma grave da sobrecarga sistêmica de ferro, está relacionada à insuficiência hepática do recém-nascido. A maioria dos casos se dá pelo IgG materno que atravessa a placenta e age contra um antígeno do fígado fetal, ainda não identificado. Outras causas de lesão hepática fetal que podem se manifestar como hemocromatose neonatal são distúrbios mieloproliferativos fetais, algumas infecções virais e mutações em genes AKR1D1 e DGUOK76.⁴

Doença	Gene	Proteína
Hemocromatose tipo 1	HFE	HFE
Hemocromatose tipo 2A/2B	HFE2/HAMP	Hemojuvelina/Hepcidina
Hemocromatose tipo 3	TFR2	Receptos de transferrina 2
Hemocromatose tipo 4	SLC40A1	Ferroportina
Doença da ferroportina	SLC40A1	Ferroportina

Quadro 16.1: distúrbios hereditários sistêmico do metabolismo do ferro.⁷

EPIDEMIOLOGIA

Hemocromatose é a doença genética mais comum na América do Norte. Os pacientes, na maioria das vezes, possuem ancestralidade do norte europeu e especula-se que os primeiros humanos com essa condição surgiram há 4000 a.C. na Europa central.^{1,9} Observa-se uma conexão com as populações Celtas, e os países europeus com maiores prevalências são Irlanda, França e Dinamarca.^{1,3}

Existem especulações de que em períodos como na peste bubônica no continente europeu, pacientes com sobrecarga de ferro podem ter obtido uma vantagem biológica e maior sobrevivência. Portadores de hemocromatose que não possuem cirrose tem uma grande chance de sobrevivência e fertilidade, logo, a prevalência se mantém alta em povos caucasianos.¹

A migração europeia na América do Norte, Austrália e África do Sul levou ao grande aumento da incidência de hemocromatose nessas áreas.¹

A mutação C282Y do gene HFE é mais frequente em populações caucasianas do noroeste da Europa, América do Norte, Nova Zelândia e Austrália.³

A mutação C282Y do gene HFE é menos frequente em brasileiros se comparada a caucasianos do norte da Europa. Já a frequência alélica da mutação H63D do gene HFE

parece ser semelhante entre essas duas populações.³

O alelo Y da mutação C282Y no gene HFE tem uma distribuição heterogênea no Brasil e é raro na região norte. Nessa região foram encontrados 5 portadores de genótipos heterozigotos para a mutação C282Y no gene HFE em 400 portadores de malária e 400 doadores de sangue. Já na região sudeste foram descritas frequências deste alelo entre 1,1% e 2,1% em doadores de sangue.³

No quadro 16.2 podem ser observadas as frequências alélicas das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE de cinco estudos brasileiros.³

Estudo, ano e local	Cor da pele	Frequência alélica (%)		
		Mutação C282Y	Mutação H63D	Mutação S65C
Agostinho et al. ⁽⁸⁾ , 1999 Campinas (*) (N=227)	B	(1,4)	(16,3)	
	P	(1,1)	(7,5)	NR
	M	(1,1)	(1,1)	
Calado et al. ⁽⁹⁾ , 2000 Ribeirão Preto (N=320)	B+P+M	(2,2)	(14,3)	NR
Pereira et al. ⁽¹⁰⁾ , 2001 São Paulo (N=395)	B	(3,7)	(20,3)	
	P	(0,5)	(6,4)	NR
	M	(0,7)	(13,0)	
Oliveira et al. ⁽¹¹⁾ , 2003 São Paulo (N=148)	B	(1,4)	(8,6)	(0,6)
	P	(0,0)	(2,4)	(0,3)
Terada et al. ⁽¹²⁾ , 2009 São Paulo (N=542)	NR	(2,1)	(13,6)	(0,6)

N=número de participantes em cada estudo; B=branco; P=preto; M=mulato; NR=não realizado; (*) único trabalho que estudou um grupo indígena e não encontrou nenhum indivíduo com mutação C282Y ou H63D do gene HFE

Quadro 16.2: frequência alélica das mutações C282Y e H63D do gene HFE no Brasil³

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

O acúmulo de ferro nos órgãos parenquimatosos pode ser considerado como característica da hemocromatose hereditária.⁶ A maioria dos pacientes, em torno de 75%, são assintomáticos no momento do diagnóstico e não apresentam sintomas nas fases iniciais da doença. Com o aumento progressivo do ferro no organismo, entretanto, os pacientes podem se tornar sintomáticos. Desse modo, as alterações clínicas variam em relação ao momento do diagnóstico, se precoce ou tardio, sendo mais observados após os 30 anos em homens e após a menopausa em mulheres.⁵

Os sintomas iniciais são inespecíficos podendo ser perda de peso, letargia, artralgia e astenia. Pode-se observar também outros sintomas com a evolução da doença, como

a pigmentação da pele, condrocalcinose, cirrose hepática, diabetes, hipogonadismo, hepatocarcinoma, cardiomiopatia, diminuição da libido e disfunção erétil (Figura 16.2).⁸



Fig.16. 2: a figura indica as principais alterações gerais provocadas pela hemocromatose hereditária.

O excesso de ferro, principalmente nos hepatócitos, é caracterizado pela elevação das enzimas hepáticas como AST e ALT. A alteração da concentração da ferritina sérica acima de 1000 ng/mL é um marcador de risco para o aumento de fibrose e/ou cirrose hepática grave. Se o tratamento com depleção de ferro não for realizado, este acúmulo pode evoluir com insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (Figura X,3).^{5,7}

Hereditary Haemochromatosis

Healthy Iron Overload

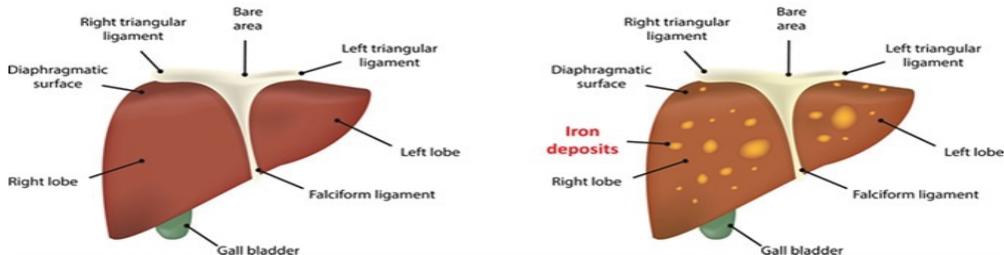


Fig. 16.3: a figura faz uma comparação entre um fígado saudável e um fígado com depósito de ferro.

O miocárdio é sensível ao acúmulo de ferro devido ao estresse oxidativo gerado. Logo, tem-se cardiomiopatia restritiva com disfunção diastólica precoce, podendo evoluir para cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca, junto às arritmias ventriculares nas formas mais graves da doença.^{5,7}

A artrite gerada pelo depósito de ferro inicia, na maioria das vezes, antes dos 30

anos. Acomete frequentemente as articulações dos dedos, especialmente a segunda e a terceira articulações metacarpofalângicas (Figura 16.4). Não há uma associação direta entre a sobrecarga de ferro e a ocorrência de artrite, outros fatores além do ferro em si podem estar envolvidos, como os fatores genéticos, ainda desconhecidos, associados à mutação C282Y.^{5,7} A frequência de osteopenia e osteoporose aumenta junto ao aumento da sobrecarga de ferro. Ainda não há uma elucidação exata da patogênese desse distúrbio, mas sabe-se que ambas ocorrem com frequência entre os pacientes com hemocromatose clínica, sendo a osteopenia mais comum em relação à osteoporose.⁵

O diabetes mellitus se desenvolve com a destruição das células beta pancreáticas devido ao excesso de ferro no organismo. Há uma resistência à insulina proporcionada pelos danos causados pelo ferro no fígado, associados a uma sensibilidade genética ou adquirida, promovendo o aumento das chances do desenvolvimento do diabetes. Inicialmente, esse tipo de diabetes não depende de insulina, porém, com o aumento da sobrecarga de ferro, este paciente passa a ser insulino dependente. A gravidade do diabetes depende do diagnóstico e do início da terapêutica específica para hemocromatose.⁵

As células hipofisárias também estão susceptíveis ao acúmulo de ferro, o que altera as funções das células endócrinas. As células gonadotrópicas são as primeiras a serem acometidas promovendo um hipogonadismo secundário. Nas mulheres há uma diminuição da libido e amenorreia, além de uma provável infertilidade. Já nos homens, há uma diminuição na produção de testosterona, ademais à diminuição da espermatogênese que gera redução da libido e disfunção erétil. Concomitante a essas alterações, o hipogonadismo aumenta o risco do desenvolvimento de osteoporose.^{5,7} O ferro pode acumular, também, na glândula tireoide, promovendo um hipotireoidismo clínico e subclínico em pacientes com hemocromatose clínica.⁵

A associação entre o depósito de ferro na pele e o estímulo à produção de melanina pelos melanócitos podem resultar em um aumento na pigmentação da pele em situações avançadas de hemocromatose clínica (Figura 16.1). A aparência bronzeada em excesso acompanhada do diabetes mellitus, em pacientes com hemocromatose avançada, era conhecido como “diabetes de bronze”.⁵



Fig. 16.4: representação de artrites na 2° e 3° falanges, bem como a alteração pigmentar da pele. HAMILTON, Hemocromatose.

Apresentação clínica de acordo com os subtipos de hemocromatose:

- A apresentação clínica da hemocromatose tipo 1, na maioria das vezes, é assintomática ou com manifestações inespecíficas e leves, como: fadiga, artralgias e hepatomegalia. Os danos nos órgãos são menos frequentes e acometem mais os homens, em torno de 25-60%, e menos comuns nas mulheres, torno de 5%. As sintomatologias mais comuns são fibrose ou cirrose hepática, diabetes e artropatias e menos recorrente cardiopatia e hipogonadismo.⁷ A cirrose acomete mais pacientes homocigotos C282Y, especialmente quando os níveis da ferritina sérica estão em torno de 1000 microgramas/L. Além disso, outra característica bem definida nesse tipo de mutação é a artropatia de segunda e terceira articulação metacarpofalangeanas.²
- A hemocromatose tipo 2A e 2B, hemocromatose juvenil, também pode ser assintomática inicialmente, porém apresenta um início precoce dos sintomas com certo nível de gravidade. Geralmente, em torno dos 20 anos apresentam sobrecarga sistêmica de ferro com cardiopatia, hipogonadismo, diabetes e cirrose, sendo a primeira citada a principal causa de morte em pacientes não tratados. Essas características mostram a susceptibilidade dos miócitos, hipófise anterior e células beta pancreáticas à toxicidade do ferro e seu acúmulo nos jovens.^{7,8}
- No tipo 3, também pode-se ter uma apresentação clínica assintomática ou com sinais e sintomas inespecíficos nos estágios iniciais. Logo, a cirrose hepática, diabetes e hipogonadismo são os sintomas mais frequentes e, menos frequentes, a cardiomiopatia em adultos e jovens.⁷
- O tipo 4 tem sintomas semelhante ao tipo 1. No entanto, ele é caracterizado por uma transmissão e sobrecarga hepática e esplênica de ferro, especialmente nas células de Kupffer, refletindo em alterações bioquímicas como aumento da ferritina sérica.^{7,8}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da HH é realizado através da confirmação laboratorial da sobrecarga de ferro e da pesquisa genética de mutações do gene HFE³. Na prática, a maioria dos médicos utilizam uma combinação de informações genotípicas e fenotípicas para realização do diagnóstico.¹

Para confirmação de diagnóstico, são constatadas duas dosagens consecutivas de saturação de transferrina com valores acima de 45% e ferritina sérica acima de 200 ng/ml nas mulheres e 300 ng/ml nos homens, além da presença de homocigose da mutação C282Y – e, ocasionalmente, C282Y/ H63D.³

Os sintomas como astenia, impotência, artralgia, hepatomegalia, hiperpigmentação, diabetes e miocardiopatia estão associados aos níveis elevados de ferritina sérica.⁴ Dessa forma, a história clínica e o exame físico são fundamentais para avaliação do quadro.³

A biópsia hepática é um método invasivo que auxilia no diagnóstico e classificação

da sobrecarga de ferro. Esse método avalia a intensidade e a extensão do processo inflamatório, além de detectar presença de cirrose hepática. Ela é indicada para pacientes com sorologia reagente para hepatites B e C ou homozigotos para mutação C282Y maiores de 40 anos e/ou alanina transferase elevada e/ou FS > 1000 ng/mL.³

A ressonância nuclear magnética (Figura 16.5) ganhou importância recentemente por ser um método não invasivo que permite a quantificação indireta do conteúdo de ferro em diferentes órgãos, sendo, atualmente, o exame preferencial para acompanhamento e diagnóstico de pacientes com sobrecarga de ferro transfusional.³

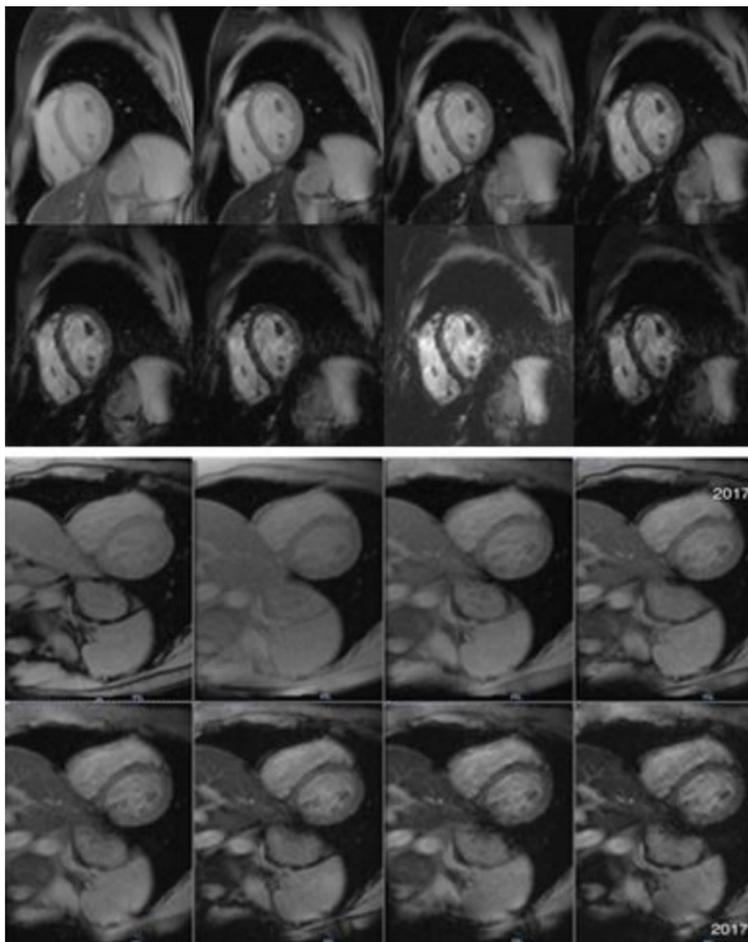


Fig. 16.5: Ressonância Nuclear Cardíaca pelo método T2: a primeira imagem mostra característica de depósito de ferro no miocárdio e a segunda imagem mostra melhora após tratamento.

No quadro 16.3 podemos observar as interpretações dos testes genéticos realizados no diagnóstico.¹

C282Y homozigoto	Padrão clássico. Observado em >90% dos pacientes. Sintomas variam de leves a intensos. Familiares tem 25% de chances de serem afetados.
C282Y/H63D – composto heterozigoto	Paciente com uma cópia da mutação major e uma minor. A maioria tem perfil do ferro normal. Uma pequena porcentagem tem sobrecarga moderada de ferro. Sobrecarga severa é observada em pacientes com outro fator de risco concomitante (alcooolismo, hepatite viral).
C282Y heterozigoto	Paciente com uma cópia da mutação major. Esse padrão é visto em 10% dos caucasianos e geralmente tem perfil do ferro normal.
H63D homozigoto	Paciente com duas cópias da mutação minor. Geralmente o perfil do ferro é normal. Uma pequena porcentagem tem sobrecarga moderada de ferro. Sobrecarga severa é observada em pacientes com outro fator de risco concomitante (alcooolismo, hepatite viral).
H63D heterozigoto	Paciente com uma cópia da mutação minor. Esse padrão é visto em cerca de 20% dos caucasianos e geralmente o perfil do ferro é normal. É tão comum na população que a presença de sobrecarga de ferro deve estar relacionada a outro fator de risco. Pode ser necessária biópsia hepática para determinar a causa.
Sem mutações no HFE	Existem outras doenças que causam sobrecarga de ferro associadas com mutações em outros genes (receptor de transferrina 2, ferroportina, hemojuvelina, hepcidina). Se houver sobrecarga de ferro sem mutação no HFE, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa de outros fatores de risco e uma biópsia hepática pode ser útil para determinar a causa do aumento de ferro.

Quadro 16.3: Interpretação dos testes genéticos para hemocromatose¹

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Para o tratamento da hemocromatose, o excesso de ferro no organismo deve ser eliminado artificialmente, podendo ser realizado através da remoção de sangue (flebotomia) ou através da terapia com quelantes de ferro como a deferoxamina, deferiprona e deferasiox. Alguns fatores devem ser considerados para a escolha da melhor terapêutica, como: a patogênese do acúmulo de ferro, a severidade da sobrecarga, a presença de lesões em órgãos, o estado clínico de cada paciente e o objetivo de remoção de ferro (visando prevenção, resgate ou manutenção da terapia) para evitar efeitos colaterais significativos como fadiga. Os pacientes que apresentam hemocromatose e anemia necessitam do uso de quelantes de ferro ou terapias específicas, como o uso de eritropoietina e transfusões de sangue, além de infusão de plasma ou apotransferrina em situações de atranferrinemia. Dessa forma, a anemia seria uma forma de definir o regime terapêutico de cada paciente.^{5,7}

A retirada de ferro, através da flebotomia ou aférese de eritrócitos (método terapêutico empregado desde 2.000 a.C pelos babilônicos), é a principal opção terapêutica de acordo com o local mais afetado e a gravidade desta sobrecarga. É um procedimento eficaz, de baixo custo e com poucos efeitos colaterais. Antes de iniciar o procedimento, deve-se

verificar os níveis habituais de hemoglobina. Se a mesma estiver em níveis inferiores a 120g/L, deve adiar o procedimento até que ocorra uma elevação do valor. Posteriormente, há necessidade de aumentar os intervalos entre as coletas de sangue ou colher em uma quantidade menor, em torno de 450 a 500mL, em cada procedimento.^{5,7}

A flebotomia inicia com a indução, fazendo a retirada de 300 a 500 mL de sangue em intervalos de 1 a 2 semanas, até os níveis de ferritina sérica ser inferior a 100 $\mu\text{g/L}$. Antes de cada procedimento de flebotomia, devem ser verificados os valores de hemoglobina e, após o término do procedimento, os valores de ferritina e transferrina. Além disso, deve-se investigar os valores de folato plasmático e cobalamina e, se necessário, administrar suplementos vitamínicos como ácido fólico e vitamina B12.^{5,7}

O tratamento de manutenção é feito por meio de 1 a 4 flebotomias por ano, para manter os níveis de ferritina em torno de 50 a 100 $\mu\text{g/L}$ e a saturação da transferrina menor que 60%, devendo sempre identificar os valores da saturação de hemoglobina, ferritina e transferrina antes do procedimento e 3 a 4 meses após a flebotomia. Em alguns países, pacientes com hemocromatose pré-clínica ou com sintomas leves e sem a doença crônica, são incorporados ao grupo de doadores de sangue, prevenindo a exacerbação da doença e auxiliando na necessidade de sangue.^{5,7}

Os pacientes idosos e com comorbidades que não toleram o processo de flebotomia padrão podem ter alterada a fase de indução, retirando uma quantidade inferior de sangue (menos de 450mL), além de prolongar os intervalos entre as flebotomias. Ademais, nesses pacientes, os valores de ferritina sérica aceitos são mais elevados, em torno de 200 a 400 $\mu\text{g/L}$, para evitar efeitos colaterais indesejáveis, como anemia e desconforto respiratório provocados pelo procedimento.^{5,7}

Outro método terapêutico plausível são os quelantes de ferro, que agem através da ligação desse medicamento ao ferro em excesso do organismo formando os quelatos, complexos hidrossolúveis, que são eliminados pela urina, meio mais comum de eliminação, ou pelas fezes. Esses medicamentos são usados quando há contraindicações de flebotomias, por exemplo, pacientes com sobrecarga de ferro e anemia, ou em situações mais graves que necessitam de terapia combinada. Os quelantes oferecidos atualmente são deferoxamina por via parenteral, deferiprona oral ou deferasirox oral. Esses medicamentos são utilizados objetivando a prevenção de sobrecarga, atingindo níveis inócuos de ferro no corpo, evitando, assim, danos ao organismo. São utilizados como forma de resgate em pacientes com altos níveis de ferro no corpo ou com disfunções orgânicas, e também para manutenção de níveis inofensivos de ferro no corpo, quando esses níveis forem alcançados. Todavia, o tratamento com agentes quelantes de ferro é menos eficaz que a flebotomia, podendo causar efeitos colaterais em pacientes submetidos a essa terapia.^{5,7}

Novos métodos terapêuticos também têm sido testados, como agonistas da hepcidina, na tentativa de combater a supressão da hepcidina, mas ainda não há comprovações de suas eficácias em ensaios clínicos.^{5,7}

Os pacientes com cirrose hepática e que apresentam mutações do gene HFE podem ser tratados com transplante hepático, já que o fígado transplantado, geralmente, possui genótipo HFE com produção normal de hepcidina. Além disso, pacientes com cardiomiopatia e alterações do gene HFE, também podem ser submetidos ao transplante,

neste caso, cardíaco ou implante de um coração artificial.⁵

Na hemocromatose neonatal, o tratamento com transfusões sanguíneas pós-natal e imunoglobulinas contra os IgG materno podem diminuir as necessidades de transplante hepático nos recém-nascidos. Além disso, pode ser administrado imunoglobulinas na mãe durante o período gestacional.⁴

A dieta de pacientes com hemocromatose deve apresentar um baixo teor dos níveis de ferro. Deve também ocorrer um equilíbrio entre os inibidores da absorção de ferro (como fitatos, polifenóis, inibidores da bomba de prótons, cálcio e magnésio) e potencializadores (como o álcool e a vitamina C) nas refeições. As alterações dietéticas contribuem com o tratamento do paciente, diminuindo a frequência com que os procedimentos de flebotomia sejam realizados.⁵

- Prognóstico:

Os níveis de ferritina sérica, no momento do diagnóstico, tem um significado importante para o prognóstico dos pacientes, uma vez que valores menores que 1000 microgramas/L possuem menores taxas de mortalidade do que valores superiores a 2000 microgramas/L. Além disso, homens homocigotos C282Y com níveis elevados de ferritina apresentam maior fadiga crônica, alterações hepáticas e artrite, quando comparados às pessoas sem esse tipo de mutação.⁵

Quanto mais precoce o diagnóstico e o tratamento da hemocromatose, maiores as chances de redução de morbimortalidade e remoção adequada do ferro, revertendo assim os sintomas, a deterioração da função dos órgãos e melhorando complicações como cardiomiopatia, regressão da fibrose hepática, cirrose hepática e fibrose pancreática em proporções significativas. Todavia, as artralguas e artrites geralmente persistem mesmo após o tratamento adequado.⁷ Pacientes que não são tratados de forma adequada tem menor taxa de sobrevivência em razão da cirrose, do carcinoma hepático, da cardiomiopatia e do diabetes mellitus.⁵

COMPLICAÇÕES

O excesso de ferro pode causar danos às células do organismo humano, principalmente por catalisar a produção de espécies reativas de oxigênio, excedendo a capacidade dos sistemas antioxidantes celulares. Essas espécies reativas causam peroxidação lipídica, oxidação de aminoácidos, fragmentação de proteínas e danos ao DNA.⁴

As principais complicações, quando a hemocromatose não é tratada de forma adequada, são insuficiência cardíaca, disfunção hipofisária, disfunção gonadal, diabetes mellitus, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, lesões articulares e outras.¹⁰

Além disso, o uso prolongado de deferoxamina no tratamento pode ocasionar em infecção por *Yersinia sp.*, lesões retinianas e lesão do nervo acústico.¹⁰

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, P. C.. “Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload”.

2. ALLEN, Katrina J. et al. **“Iron-overload–related disease in HFE hereditary hemochromatosis”**. New England Journal of Medicine, v. 358, n. 3, p. 221-230, 2008.
3. CASCADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. **“Visão atual da hemocromatose hereditária”**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v.32, n. 6, p. 469-475, 2010.
4. FLEMING, Robert E.; PONKA, Prem. **“Iron overload in human disease”**. New England Journal of Medicine, v. 366, n. 4, p. 348-359, 2012.
5. MILMAN, Nils Thorm et al. **“Diagnosis and treatment of genetic HFE-hemochromatosis: the Danish aspect”**. Gastroenterology research, v. 12, n. 5, p. 221, 2019.
6. PILLING, Luke C. et al. **“Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank”**. BMJ, v. 364, 2019.
7. PIPERNO, Alberto et al. **“Inherited iron overload disorders”**. Translational gastroenterology and hepatology, vol. 5 25. 5 Apr. 2020.
8. PORTO, Graça et al. **“EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH)”**. European Journal of Human Genetics, v. 24, n. 4, p. 479-495, 2016.
9. SANTOS, Paulo C. J. L. et al. **“Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária”**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v.31, n. 3, p. 192-202, 2009.
10. SOUZA, Aécio Flávio Meirelles de; CARVALHO-FILHO, Roberto J.; CHEBLI, Júlio Fonseca. **“Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura”**. Arq. Gastroenterol. São Paulo, v. 38, n. 3, p. 194-202, Sept. 2001.
11. YIN, Xin et al. **A case report of hereditary hemochromatosis caused by mutation of SLC40A1 gene**. Medicine, v. 98, n. 44, 2019.
12. GROTTTO, Helena ZW et al. **Iron Metabolism: An Overview On The Main Mechanisms Involved In Its Homeostasis [metabolismo Do Ferro: Uma Revisão Sobre Os Principais Mecanismos Envolvidos Em Sua Homeostase]**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008.
13. SOUSA, Aline P. **Hemocromatose Hereditária**. Academia de Ciências e Tecnologia – Instituto Naoum, 2016.
14. Yin X, Zhang Y, Gao H, Jin QL, Wen XY. **A case report of hereditary hemochromatosis caused by mutation of SLC40A1 gene**. Medicine (Baltimore). 2019 Nov;98(44):e17526.

Data de aceite: 19/05/2021

Isabella Miranda Esteves Orsi

Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Márlon Gomes de Resende

INTRODUÇÃO

A pele normal é formada por quatro tipos de biocromos misturados que compõe sua cor: a hemoglobina reduzida, a oxi-hemoglobina, os carotenoides e a melanina. Esta última é o principal componente responsável pela pigmentação da pele e sua quantidade e distribuição pelo corpo dão origem a três tipos distintos de cores da pele humana: negra, parda e branca. A melanina é produzida pelos melanócitos que são células dendríticas localizadas entre a derme e a epiderme.⁷ O vitiligo, portanto, é uma doença despigmentante, idiopática, cutânea, adquirida e crônica que se caracteriza pela presença de máculas branco-nacaradas devido à destruição seletiva dos melanócitos. Essas máculas podem se caracterizar por diferentes tamanhos e formatos, além de tenderem a aumentar ao longo de toda a vida do paciente. Elas não são escamosas e podem acometer todas as raças, todos os sexos e aparecer em qualquer faixa etária.^{4,6}

O vitiligo é uma enfermidade declarada

desde os tempos antigos, observada pela primeira vez em 1500 a.C. No século II Aulus Cornelius Celsus, enciclopédico e possível médico romano, foi a primeira pessoa que se tem evidências que usou o termo vitiligo em seu tratado médico chamado “De Medicina”. Julga-se que a derivação do nome da doença venha do latim *vitium* que significa defeito, e não do latim *vitellus*, que muitos acreditavam que deriva as palavras bezerro e vitela (carne de bezerro).^{1,4}

A doença não é contagiosa e não traz prejuízos para a saúde física, entretanto atinge, principalmente, o estado emocional do paciente que a possui. Há estudos que correlacionam o vitiligo com distúrbios psicossociais, como a depressão, em consequência da sua capacidade inestética e degradante da cor da pele.^{1,2} Por muito tempo, e vagamente nos dias de hoje, o vitiligo foi considerado um distúrbio contagioso, em que as pessoas que detinham essa doença eram estigmatizadas, sendo muitas vezes proibidas de ter contato ou compartilhar objetos com outros e, assim, criando um enorme tabu sobre a doença, bastante superado nos dias atuais.²

O vitiligo pode ser classificado em dois tipos principais: o segmentar ou unilateral e não segmentar ou bilateral, sendo esse último o mais comum. Foram descritos diferentes subtipos do vitiligo em distribuição bilateral (não segmentar), como generalizados, localizados e universais, que possuem ainda outros subtipos. É uma doença que acomete, de forma variável, 0,5% a 2% da população mundial, tendo o diagnóstico unicamente clínico.⁴

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

As três cores básicas da pele são determinadas geneticamente e possuem a denominação de pigmentação melânica constitutiva. A exposição a raios ultravioletas (UV) pode avolumar a pigmentação normal do indivíduo, bem como os hormônios hipofisários. Essas duas condições de mudança da coloração da pele são conhecidas como pigmentação melânica indutível.⁷

A etiopatogenia do vitiligo ocorre em virtude de vários fatores, e os elementares são:

- Fator Genético:

Consiste na herança autossômica, dominante ou recessiva e multifatorial (atuação de vários genes). Essa multifatorialidade ocorre por pelo menos três genes de alelos diferentes na expressão da doença, sendo caracterizada por ser uma desordem poligênica. Há possibilidade da cultura de melanócitos dos indivíduos com essa doença ter menor expressão de c-Kit e stem-cell-factor (SCF) que são receptores essenciais de diferenciação dos melanócitos e da fabricação de melanina.⁶

Pela análise do genoma é possível identificar vários locais de susceptibilidade para alterações que levam ao vitiligo, sendo o gene que codifica a tirosinase (TYR) o principal deles. Essa enzima melanocítica catalisa os passos limitantes da taxa de biossíntese da melanina, além de ser o auto-antígeno principal do vitiligo generalizado.⁴

Mais de 30% das pessoas que possuem essa doença mencionam que há episódios de vitiligo na família, primordialmente parentes de 1º grau. Há também relatos de gêmeos homozigóticos que possuem essa doença. Acredita-se que a transmissão hereditária é poligênica, com uma expressão variável. Desse modo, embora não seja claro o risco de transmissão do vitiligo para os filhos daqueles que o possuem, julga-se ser de menos que 10%.⁷

Há uma maior relevância no risco dos indivíduos que possuem familiares com doença da tireoide, diabetes *mellitus*, alopecia areta e o próprio vitiligo de desenvolver essa anomalia. Isso acontece em locais de identificação de componentes codificados, que são HLA classe I e II, PTPN22, IL2R α , GZMB, FOXP3, BACH2, CD80 E CCR6 - antígenos responsáveis pelo desenvolvimento da doença.^{4,6}

Os antígenos do sistema HLA (*human leukocyte antigens*- sistema de histocompatibilidade humano) associa-se com o vitiligo de acordo com a etnia, o HLA-DR4 é predominante entre os americanos caucasianos, enquanto o HLA-DR4 e o HLA-DQW3 é predominante nos negros, já o HLA-DR7 e o HLA-DQW3 é predomina mais no norte da Itália, o HLA-DR53 é predominante no Kwait e, por fim, o HLA-DRW12 é predominante no norte da Alemanha.⁴

- Fator Autoimune ou Auto inflamatório:

Consiste na destruição de uma seletividade de melanócitos por um infiltrado de linfócitos citotóxicos, que de alguma forma e razão foram ativados, que ativa a propagação da inflamação pelo vitiligo na pele perilesional (Figura 17.1), havendo uma elevação da fronteira eritematosa. Há também a hipótese autoimune da associação positivas do vitiligo

com as doenças também autoimunes já citadas, como a doença de tireoide, a diabetes *mellitus* e a alopecia areta. Por fim, a última suspeita autoimune se dá pela autodestruição dos melanócitos por substâncias tóxicas que são compostas como parcela da biossíntese natural da melanina que, assim, ativa a ação dos linfócitos citotóxicos.^{6,7}

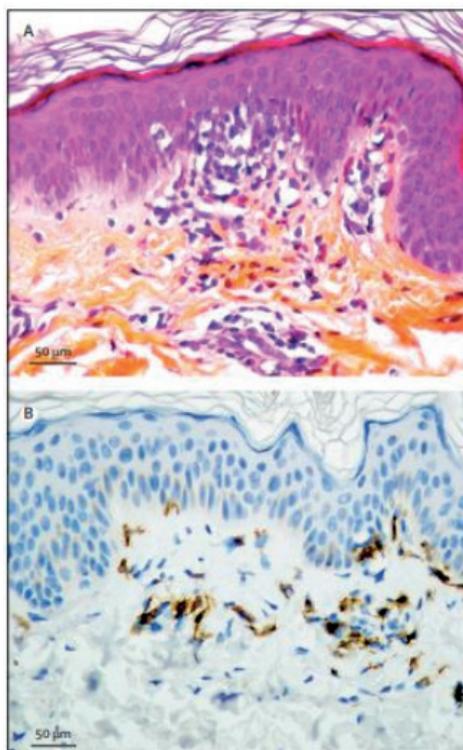


Fig. 17.1: histologia da pele perilesional da propagação ativa da inflamação pelo vitiligo.

- Fator Neurogênico

Consiste na interação dos melanócitos com as células nervosas, visto que isso tem probabilidade de ocorrer apenas no vitiligo segmentar.⁷ Os melanócitos são células embriologicamente vindas da mesma linhagem que o sistema nervoso: crista neural. Ademais, o processo de destruição dos melanócitos também pode ser o mesmo processo de destruição das células neurais. Portanto, o vitiligo é muito associado às encefalites virais e à esclerose múltipla.⁶

- Fator Ambiental;

Consistem em prováveis situações de estresse, de exposição solar intensa e de exposição a alguns pesticidas em pessoas que possuem uma predisposição ao vitiligo. Isso é atribuído em 10% a 76% dos pacientes que detêm essa doença como algum fator precipitante.⁶

EPIDEMIOLOGIA

O vitiligo é o distúrbio despigmentante mais comum nos pacientes.⁴ A metade dos casos tem início na infância e a predominância dessa doença é igual para ambos os sexos.⁶ O maior estudo epidemiológico do vitiligo foi feito em 1977, na ilha de Bornholm na Dinamarca, onde foi reportada uma prevalência de 0,38% da população mundial.⁴ Variavelmente nos dias atuais, essa doença compromete de 0,5% a 2% da população mundial.^{2,4}

A incidência da doença é variada entre as diversas etnias, com uma estimativa de 8,8% na Índia, 2% no Japão, 1% nos EUA e 0,14% na Rússia.^{4,6} Este alto valor referido no país indiano pode ter outras causas, como a despigmentação quimicamente induzida ou os dados vindos referentes a um centro de tratamento de pele. Os países com maior incidência registrada da doença é a Índia com 8,8%, seguido do México com 2,6% a 4% e, por fim, Japão com 2%.⁴

No Reino Unido e na América do Norte 19,4% dos indivíduos com vitiligo a partir dos 20 anos de idade relatam história clínica de doença de tireoide autoimune, mais precisamente o hipertireoidismo, em comparação com 39% dos indivíduos brancos totais da mesma faixa etária. Pode haver associação do vitiligo com distúrbios autoimunes, como o da tireoide, artrite reumatoide, psoríase, diabetes mellitus, doença de Addison, anemia perniciosa, alopecia areata e lúpus eritematoso sistêmico, todavia com frequências variáveis e podendo ser atribuídas às diferentes idades, tipos de pele e etnias.⁴

No Brasil, atualmente os casos de vitiligo correspondem à 0,5% da população, totalizando cerca de um milhão de casos em território brasileiro. Há também no país, uma leve prevalência do sexo feminino, mas pode ser explicada pelo fato de as mulheres geralmente se preocuparem mais com sua aparência, procurando por tratamentos e, assim, sendo mais notificadas. Dentre os pacientes acometidos em estágio inicial da doença, 50% possui auto anticorpos presentes que se relacionam com a extensão da despigmentação da pele e da atividade da doença. Já os indivíduos que possuem vitiligo extensivo têm uma prevalência de 93% de auto anticorpos em seu organismo.^{2,5,6}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

O vitiligo é associado, em muitos pacientes, a uma doença, ao estresse emocional ou a algum traumatismo físico, quando as máculas aparecem na área do trauma, sendo assim chamada de Fenômeno de Koebner. Ele também pode aparecer após exposição ao composto fenol e derivados, como o 4-terc-butilfenol ou após forte exposição solar.⁷ O começo do aparecimento e da distribuição das máculas é divergente nos indivíduos de idades e regiões diferentes, embora as áreas geralmente mais afetadas sejam as extremidades: a cabeça e membros, respectivamente, seguidos pelo tronco e, por último, a área menos afetada que são as membranas mucosas.⁵

As lesões cutâneas características do vitiligo geralmente são máculas de 5 mm a 5 cm de diâmetro (Figura 17.2), com uma coloração branco cor de “giz”, além de possuir as bordas visivelmente delimitadas e convexas.⁷ Para a classificação quanto ao tipo desse distúrbio de pigmentação, a distribuição e o tamanho da superfície não pigmentada são de

suma importância, pois os casos de vitiligo não possuem o mesmo comportamento para todos os pacientes.⁶ Desse modo, pode ser classificado em: generalizado, localizado e universal, possuindo ainda alguns outros subtipos vistos a seguir.^{5,6}



Fig.17.2: máculas na região facial com 5 mm a 5 cm de diâmetro, na cor branco “giz” e com bordas visivelmente delimitadas e convexas.

O vitiligo localizado possui outros três subtipos que são o focal, o segmentar e o mucoso.⁵ O focal é caracterizado por ter a presença de uma ou mais máculas acrômicas em certa região, não apresentando uma distribuição específica e podendo significar um estado evolutivo inicial dos outros tipos. Já o segmentar é caracterizado pelas máculas acrômicas serem muito estáveis e estarem presentes em um segmento unilateral do corpo, sendo um subtipo especial que segue a distribuição de um dermatomo. Por fim, o mucoso é caracterizado por apenas as membranas mucosas serem afetadas.^{5,6,7}

O vitiligo generalizado é o mais comum dos três tipos citados anteriormente e se caracteriza por uma distribuição disseminada das máculas no corpo, possuindo uma certa simetria (Figura 17.3).⁷ Também possui alguns subtipos, sendo eles: o acrofacial, o vulgar e o misto. O acrofacial é caracterizado por lesões típicas presentes nas partes distais das extremidades e da face. Já o vulgar é caracterizado pela presença das máculas acrômicas distribuídas de forma variável.^{5,6} Por fim, o misto é caracterizado pela presença de dois ou mais subtipos, como acrofacial com vulgar, segmentar com acrofacial e vulgar.^{5,6}



Fig.17.3: máculas distribuídas de forma generalizada pelo corpo, sendo notável uma certa simetria.

O vitiligo universal é caracterizado por haver uma despigmentação de mais de 50% da pele e da mucosa. Ele ocorre por uma convergência das máculas, ocasionando na formação de grandes regiões brancas (Figura 17.4). Essa despigmentação evoluiu gradualmente com o crescimento das máculas e com o aparecimento de novas. O vitiligo tricômico é caracterizado por possuir três cores em suas lesões: branca, marrom clara e marrom escura.⁷



Fig.17.4: vitiligo universal, despigmentação completa da pele e dos pelos. Máculas convergentes formando uma grande área branca.

DIAGNÓSTICO

O vitiligo possui um diagnóstico essencialmente clínico, tendo as máculas branco-nacaradas e a pigmentação natural num mesmo paciente (Figura 17.5). Há também alguns exames complementares que podem ser realizados para um diagnóstico ainda mais preciso, são eles:

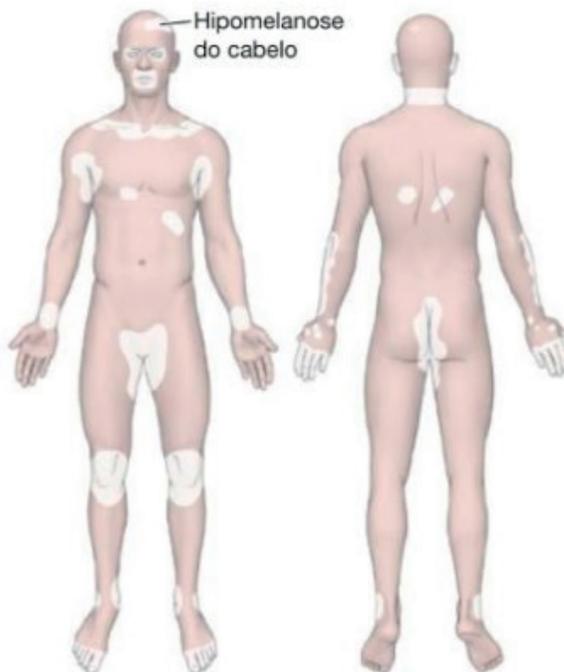


Fig.17.5: máculas do vitiligo que caracteriza o diagnóstico essencialmente clínico ⁶

O exame com luz de Wood que consiste numa lâmpada de 351 nm que destaca uma fluorescência branco-azulada na pele despigmentada devido a um acúmulo de 6-biopterina e 7-biopterina.^{6,7} É um exame com bastante importância por permitir diagnosticar as máculas no seu começo e para acompanhar o processo terapêutico do paciente (Figura 17.6).⁶



Fig.17.6: exame feito com luz de Wood

A dermatopatologia, por sua vez, consiste numa biópsia que faz na pele de pacientes em casos mais complicados, confirmando a ausência dos melanócitos.⁷

Os exames laboratoriais são pedidos para afastar a possibilidade de outras doenças endócrinas e autoimunes que podem estar em associação ao vitiligo.⁷

Os exames de imunoprecipitação e imunofluorescência indireta servem para caracterizar os auto anticorpos. Estes componentes podem também serem detectados por outros exames, como citotoxicidade complemento-dependente, citotoxicidade anticorpo-dependente, imunoblotting e Elisa.⁶

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A designação do tratamento do vitiligo depende três principais fatores: extensão da doença, cor da pele e avaliação psicológica do paciente. As repostas dos tratamentos a seguir são lentas. Até 30% dos indivíduos portadores dessa condição mencionam uma possível repigmentação espontânea em certas áreas corporais, primordialmente aquelas que são expostas ao sol. Todavia, há a forma rápida e progressiva, “galopante”, da doença, em que há a perda total do pigmento da pele e dos cabelos, mas não dos olhos dos pacientes portadores da doença.^{6,7}

Há diversas abordagens que podem ser usadas no manejo do vitiligo e elas são as seguintes:

Os filtros solares são indicados para todas as pessoas de qualquer idade, primordialmente em indivíduos com vitiligo. Estes, ao usarem essa proteção, se previnem contra reações agudas de queimaduras solares, pois suas peles estão mais vulneráveis.⁷

Por ser uma doença de pele, o vitiligo é visível e, com isso, há relatos de pacientes com piora de qualidade de vida por afetar sua autoestima. Dessa maneira, os próprios produtos de maquiagem se fazem importantes nessa questão para disfarçar as máculas, principalmente na região facial, como a pintura e o uso de bases e corretivos.⁷

A repigmentação ou micropigmentação (Figura 17.7 e Figura 17.8) consiste em

recuperar e cobrir as áreas em que o vitiligo se faz presente. A técnica de micropigmentação dérmica faz uso de ferro oxidado e são permanentes. Ela traz poucas e raras complicações, mas que devem ser levadas em consciência, sendo elas: infecção pelo vírus da herpes Zóster em indivíduos pré-dispostos e koebnerização na região micropigmentada com aumento pósterio da borda da região tratada.^{6,7}



Fig.17.7: técnica de repigmentação ou micropigmentação, utilizando PUVA.



Fig.17.8: técnica de repigmentação ou micropigmentação, utilizando técnica de fotoquimioterapia (PUVA) e com tratamento de um ano que se observa bons resultados.

Os glicocorticoides tópicos são uma das primeiras escolhas do tratamento de vitiligo e é a primeira escolha pra quem possui a forma localizada da doença.^{6,7} Eles têm a vantagem de monitorar o paciente, procurando sinais prévios de uma atrofia induzida, pois ajudam a frear a progressão da doença.⁷ Para uma melhor eficácia desse tipo de tratamento, a cor da pele tem grande influência. Pacientes de pele escura respondem ao

tratamento com mais eficácia que os de pele mais clara, assim como ao estágio da doença, que quanto mais no início se iniciar o tratamento, melhor a resposta e os resultados.⁶

Há os medicamentos tópicos inibidores de calcineurina que são o tacrolimo e o pimecrolina. Esses dois medicamentos, associados ao UVB ou ao tratamento com excimer laser, têm uma melhora na proliferação das máculas, principalmente as que estão localizadas ao redor da face.⁷

A fotoquimioterapia sistêmica é realizada com PUVA oral em associação com luz UVA artificial ou solar e 5-MOP ou 8-MOP. É um tratamento com uma eficácia grande, cerca de 85% em mais de 70% dos pacientes com vitiligo na cabeça, na região cervical, nos membros e no tronco (Figuras 30.7 e Figura 30.8). Entretanto, o mínimo do tratamento para uma grande eficácia do resultado é de um ano e nas regiões distais dos pés e das mãos e na região variante “lábio-extremidades” não possui resultado satisfatório.⁷

O tratamento com UVB de banda estreita tem uma efetividade bem semelhante ao PUVA e não carece do uso de psoralenos, além de ser um tratamento de escolha para crianças com menos de seis anos.⁷

Os minienxertos, sendo eles: enxertos de Thiersch, enxertos de bolhas de aspiração, minienxertos autólogos com Punch, transplante de melanócitos autólogos cultivados, podem compor uma útil técnica para tratar o vitiligo segmentar refratário que é estável, todavia a região afetada possui um aspecto de “pedra de calçamento”.^{6,7}

Há também a técnica de despigmentação, com o objetivo de deixar a cor da pele mais “uniforme” naquele paciente que possuem o vitiligo generalizado já extenso ou naqueles pacientes que não obtiveram aderência ou resposta ao tratamento. Normalmente, é usado os cremes de manobenziléter de hidroquinona (MEH).⁷

COMPLICAÇÕES

O vitiligo é uma doença de pele despigmentante que consiste na destruição dos melanócitos, formando máculas branco-nacaradas. Essa doença atinge somente a pigmentação da pele, sem relação alguma com qualquer comprometimento sistêmico caso não esteja relacionada à alguma outra entidade autoimune, como a doença de tireoide, a diabetes *mellitus* e a alopecia areata. Entretanto, a falta de melanócitos na coloração da pele deixa-a mais sensível. Essa falta de uma barreira protetora pode resultar numa maior chance de câncer de pele, se exposta sem moderação ao sol e sem filtro solar, ocorrendo, assim, uma necessidade de maiores cuidados.⁶

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, Olinda da Silva. Vitiligo: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento. 2016. 50f. Monografia – CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS – ULBRA, Palmas, 2016.
2. CAVALCANTE, Maria Lopes Lamenha Lins et al. Perfil clínico e epidemiológico do vitiligo infantil: análise de 113 casos diagnosticados em um centro de referência em dermatologia de 2004 a 2014. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 7, n. 4, p. 298-301, 2015.

3. DE OLIVEIRA, Felipe Ladeira et al. O Impacto Psicossocial do Vitiligo em Adolescente do Sexo Feminino: Um Relato de Caso. *Adolescência & Saúde*. Rio de Janeiro, v.9, n.2, p. 67-71, Abr/Mai. 2012
4. EZZEDINE, Khaled et al. Vitiligo. *The Lancet*. Bordeaux, v.21, n.1, p. 74-84, Jan/Jul. 2015.
5. NUNES, Daniel Holthausen; ESSER, Ligia Maria Hademann. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireoide. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n. 2, p. 241-248, 2011.
6. STEINER, Denise et al. Vitiligo. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Rio de Janeiro, v.79, n.3, Mai/Jun. 2004.
7. WOLFF, Klaus et al. *Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto*. 8. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

CAPÍTULO 18

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

Data de aceite: 19/05/2021

Livia Bagodi Missura

Francisco Soares Silva Junior

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Louise Madalena Siquara Gomes

INTRODUÇÃO

O hermafroditismo verdadeiro (HV) é uma rara condição definida por indivíduos que apresentam uma disfunção sexual em que possuem tecido ovariano e testicular (2). Essas pessoas podem apresentar ou não genitália ambígua. Na maior parte do mundo, o HV com ambiguidade genital varia de 2 a 1% entre acometidos por essa disfunção sexual.⁸

Ao retomar a mitologia, segundo a obra clássica de Ovídio – *Metamorfoses* –, Hermafrodito era filho de Hermes e Afrodite. Ao vê-lo banhando-se num lago, a ninfa Salmacis teria se apaixonado perdidamente pelo rapaz. Dominada pela luxúria e após várias tentativas de seduzi-lo, Salmacis atirou-se nas águas, levando Hermafrodito para as profundezas e pedindo aos deuses para que os unissem para sempre. Dessa união, resultou algo inesperado: um ser andrógino, com um corpo feminino e um pênis.¹

O primeiro relato foi publicado por Salen em 1899, e até os dias atuais pouco mais de 700 casos já foram publicados na literatura

médica. O cariótipo mais frequente descrito na literatura é o 46,XX, seguido por mosaicismo - uma variação no número de cromossomos nas células do corpo - ou quimerismo (presença de dois materiais genéticos diferentes). Já a gônada mais comumente encontrada é o ovotéstis, isto é, tecido gonadal masculino e feminino no mesmo indivíduo, mas não necessariamente na mesma gônada.^{3,5,8,17}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O processo de diferenciação sexual em humanos envolve uma variedade de genes que atuam desde a diferenciação da gônada em testículo ou ovário (determinação sexual) até a diferenciação dos genitais internos e externos, os quais também são bipotenciais em masculinos ou femininos nas primeiras semanas de vida intrauterina.^{6,9,14}

Esse processo como um todo é classicamente dividido em quatro etapas: a determinação do sexo cromossômico, que é estabelecida na fertilização; a diferenciação das gônadas em testículos ou em ovários; a diferenciação dos genitais internos e externos masculinos ou femininos, a partir de estruturas indiferenciadas presentes no embrião, que é dependente da presença ou ausência de testículos; e a diferenciação sexual secundária, que é a resposta de vários tecidos aos hormônios produzidos pelas gônadas para completar o fenótipo sexual.^{6,9,14}

O desenvolvimento do fenótipo masculino (incluindo descida testicular até a bolsa escrotal) requer a produção normal de hormônios

testiculares: HAM (hormônio anti-mülleriano) e andrógenos. Enquanto no sexo feminino, a ausência da produção desses hormônios determina a diferenciação sexual.⁶

O cromossomo Y sempre foi reconhecido como peça principal para determinação testicular a partir da sua região situada no braço curto (região 1 A1 com 35K). Essa porção, chamada SRY (*Sex-determining region on the Y chromosome*), contém uma região sinalizadora para gônada indiferenciada passar a ser testículo.⁶

No entanto, mesmo o SRY tendo o principal papel na determinação testicular, esse gene não esclarece totalmente o problema da determinação, uma vez que indica ser um processo muito mais complexo do que parece dado que o cromossomo X possui genes importantes, como o DAX-1, para esse processo de diferenciação.^{6,9,14}

A partir da formação testicular, as células de Sertoli secretam o hormônio anti-mülleriano (AMH) cujo papel entre 8 a 12 semanas de vida intrauterina é promover apoptose das células dos ductos de Müller e evitar que se diferenciam a fímbrias, tuba uterina, útero e terço proximal de vagina.⁹

Já a diferenciação das genitálias externa e interna no sexo masculino é um processo dependente totalmente da produção de hormônios sexuais pelo testículo, enquanto que no sexo feminino esse processo independe dos hormônios ovarianos. Neste complexo processo de diferenciação sexual, estão envolvidas muitas enzimas, hormônios e seus receptores e fatores de transcrição. Defeitos nos genes que codificam a síntese de quaisquer destas substâncias determinam o aparecimento das anomalias da diferenciação sexual.⁹

Os genitais externos, assim como as gônadas, também se desenvolvem de precursores comuns: o tubérculo genital, as pregas urogenitais, pregas lábio escrotais e o seio urogenital. No sexo masculino, a testosterona secretada pelos testículos é transformada periféricamente em di-hidrotestosterona (DHT), que age sobre os genitais externos indiferenciados, promovendo sua diferenciação em genitais externos masculinos. Sob a ação da di-hidrotestosterona, o tubérculo genital se diferencia em glândula do pênis, as pregas urogenitais em corpo do pênis, as pregas lábio escrotais em bolsa escrotal e o seio urogenital em próstata.⁶

Enquanto no sexo feminino, aparentemente sem ação hormonal conhecida, e mesmo na ausência de ovários, o tubérculo genital se diferencia em clitóris, as pregas genitais em pequenos lábios, as pregas lábio escrotais em grandes lábios e o seio urogenital na porção inferior da vagina.⁶

Atualmente, a etiologia e patogenia do hermafroditismo verdadeiro não aparece clara na literatura, porém as anormalidades dos cromossomos sexuais, os distúrbios endócrinos durante o desenvolvimento embrionário parecem estar relacionados com esse distúrbio.

Assim, em casos de HV há, no mesmo indivíduo, tecido testicular e tecido ovariano em qualquer combinação: ovário + testículo (forma lateral); ovário + ovotétis ou testículo + ovotétis (forma unilateral); ovotétis bilaterais (forma bilateral). São classificados como portadores de sexo reverso para os pacientes nos quais o sexo genético, determinado pela presença ou ausência do cromossomo Y, não corresponde ao sexo gonadal.⁹

A gônada mais frequentemente encontrada, nesses casos, é o ovotétis, seguida de ovário e testículo, sendo mais comum que as gônadas com predomínio de tecido testicular

ocorram no lado direito e aquelas com predomínio ovariano no lado esquerdo. A associação gonadal mais descrita na literatura é ovotéstis com ovário, seguida de dois ovotéstis e de ovário com testículo. Porém, muitos hermafroditas verdadeiros podem não apresentar ambiguidade da genitália externa.⁹

A maioria dos pacientes apresenta constituição cromossômica 46, XX (60% dos casos), e em apenas 10%, o cariótipo é homogêneo 46, XY ou há aberração estrutural do cromossomo Y. Mosaicismos variados ou quimeras (46, XX/46, XY) correspondem aos restantes 30% dos casos. A grande questão pendente refere-se a como é possível haver diferenciação testicular em um indivíduo com cariótipo 46, XX e diferenciação ovariana em um indivíduo 46, XY.⁸

Por fim, acredita-se que a explicação dessa anomalia viria da presença desse gene nos indivíduos 46, XX e de alguma alteração em sua função nos casos com cariótipo 46, XY. No entanto, 90% dos HV 46, XX não apresentam o gene *SRY* e são raríssimas as mutações desse gene levando a HV.⁸

A partir de estudos de biologia molecular nos ovotéstis, houve indicação da presença de mosaicismo com *SRY* normal e com mutação, levando a crer que há uma mutação pós-zigótica no *SRY* responsável pela formação desses ovotéstis. Segundo Becker, essa mutação consiste na duplicação invertida do braço curto do cromossomo Y e a parte proximal do braço longo em q11.222, associado com perdas do braço longo distal na banda q11.222.³

A figura 18.1 mostra a representação sistemática da anormalidade genética em casos de HV.

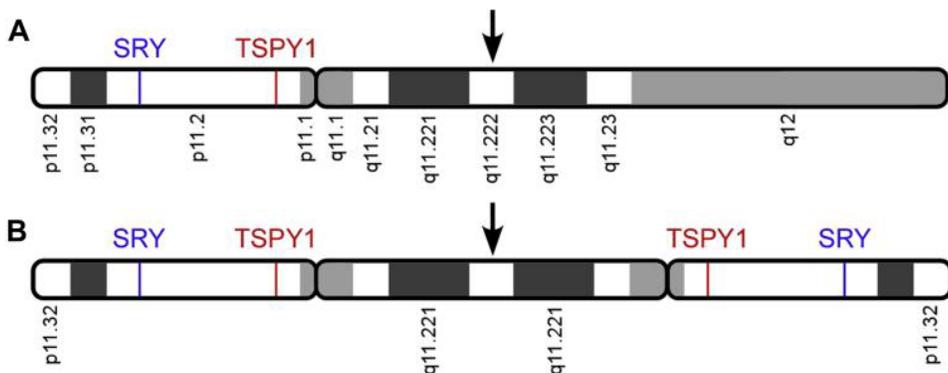


Fig. 18.1: (A) um ideograma normal do cromossomo Y; enquanto em (B) é indicado um ideograma com dissociação do cromossomo Y com a variação em q 11.222.³

Em estudos anteriores, foi relatado o envolvimento de alguns genes nesse distúrbio sexual. São eles gene *SRY* no cromossomo Yp11.2; gene *NR0B1* no cromossomo Xp21.3; gene *NR5A1* no cromossomo 9q33; gene *CBX2* no cromossomo 17 q 25; no gene *MAP3K1* no cromossomo 5q11.2. gene *DHH* no cromossomo 12q13; gene *AKR1C2* no cromossomo 10p15; no gene *ZFPM2* no cromossomo 8q23 e no gene *SOX9* no cromossomo 17q24.⁴

EPIDEMIOLOGIA

Os casos reportados de HV são distribuídos em todos os continentes, mas com frequências diferentes. No quadro 18.1, observamos que os números de casos são mais frequentes na África e na Europa, totalizando 59% dos casos contabilizados. Já na América do Sul e Austrália temos os menores índices de casos.¹²

Continent/country	Cases	Population (million)	PTH/ 100 million
Africa	96	564	17.0
Europe ^a	76	496	15.3
North America ^b	46	345	13.3
Australia	1	16	6.3
USSR	17	276	6.2
South America	12	330	3.6
Asia ^c	35	2853	1.2
Total	283		

^a Europe excluding USSR; ^b North America stands for USA, Canada, Mexico; ^c Asia excluding USSR

Quadro: 18.1: distribuição Geográfica dos 283 casos publicados de HV. A população dos continentes foi estimada entre 1980-1991.¹²

A partir dos dados encontrados na literatura, a desordem no desenvolvimento sexual estabelecida como hermafroditismo verdadeiro engloba menos de 10% de todas as desordens de desenvolvimento sexual e possui uma incidência de aproximadamente 1/100.000 nascidos vivos a partir dos dados coletados desde o primeiro relato até 2016.^{3,4}

De acordo com estudos é difícil estabelecer uma constituição singular cromossômica para os casos de Hermafroditismo Verdadeiro no Brasil e na América do sul por número baixo de casos reportados. Porém, como discutido pela literatura, a partir da análise dos casos de HV, 91 dos 283 eram pretos ou descendentes; e como o Brasil possui um grande número de pessoas pretas e descendentes africanos é esperado que haja uma incidência maior que relatada.^{10,12}

Ao analisar os 120 casos de hermafroditismo verdadeiro, 49 foram diagnosticados antes do 3º ano de vida; 10 casos entre 3-11 anos; 37 casos entre 11-18 anos e 24 casos após os 19 anos. Normalmente, o descobrimento recente ao nascimento desse distúrbio correlaciona-se com anomalias na genitália externa, e se não apresentar, pode vir a descobrir após alguma intercorrência médica. Vale ressaltar também que problemas de confusão de identidade sexual, discordância sexual e muitos distúrbios emocionais foram também descritos nesses casos.¹²

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

As alterações clínicas em pacientes com HV não são suficientes para o diferenciar de outras ambiguidades genitais. Entretanto, pequenas alterações externas na genitália são relatadas, a exemplo de uma genitália feminina aparentemente normal com um clitóris levemente maior e uma genitália masculina normal com a presença de hipospádia, criptorquidia e seio urogenital. Em relação às características sexuais secundárias, as mulheres com HV não apresentam características masculinas, já os homens, apresentam ginecomastia, pelos faciais e corporais escassos. Em mais de 100 casos foram relatados a presença de útero pouco desenvolvido quando gônadas laterais estavam presentes.^{5, 12}



Fig. 18.2: fenótipo ambíguo de homem diagnosticado com TV mostrando o desenvolvimento moderado de ginecomastia.¹⁵

Na histologia, o testículo foi descrito como sendo amarelo, suave, macio e brilhante, já o ovário tem aparência branca e consistência firme. O ovotéstis pode ter suas porções distinguidas macroscopicamente quando os tecidos ovariano e testicular estiverem presentes. Histologicamente, o tecido ovariano de hermafroditas verdadeiros costuma ser bem desenvolvido e de aparência normal, mesmo que fosse parte de um ovotéstis. Na maioria das vezes, folículos primordiais foram encontrados antes da puberdade e folículos em todos os estágios de desenvolvimento com sinais de ovulação a partir da puberdade. Em contraste, o tecido testicular era imaturo e histologicamente anormal em quase todos os testículos ou ovotéstis. Em pacientes jovens, a espermatogônia normal pode ser encontrada, no entanto, em pacientes com mais de 8 anos, predominou-se tecido disgenético sem espermatogônias.^{5, 12}

O sistema de classificação para as alterações da genitália externa em casos de HV baseia-se em 4 classes, como descrito abaixo no quadro 18.1 e ilustrado pela figura 18.3.

11, 13

Classificação	Alterações da Genitália Externa em casos de HV.
Classe I	Genitália feminina normal ou com o clitóris aumentado.
Classe II	Pregas labioescrotais não fusionadas, clitóris aumentado, uretra feminina e óstio vaginal separados, lábios menores presentes ou ausentes, gônadas podem ser palpáveis nas pregas labioescrotais;
Classe III	Pregas labioescrotais parcialmente fusionadas com provável fusão posteriormente, presença de falo com curvatura anormal, hipospádia na região do períneo ou ventral, óstio vaginal presente ou ausente, e as gônadas podem ser palpáveis nas pregas labioescrotais;
Classe IV	Pregas labioescrotais fusionadas, sem distinção de saco escrotal, pênis com curvatura anormal e hipospádia ventral, óstio vaginal presente ou ausente, e gônadas que podem ser palpadas nas pregas labioescrotais;
Classe V	Presença de saco escrotal, que pode ser hipospádico, pênis curto ou normal, curvatura anormal presente ou ausente, hipospádia na região ventral ou na região do períneo sem óstio vaginal, as gônadas podem não ser palpáveis no escroto;
Classe VI	Genitália masculina, pênis pequeno ou normal, curvatura anormal pode estar presente, assim como uma uretra normal ou hipospádica, as gônadas podem não ser palpáveis no escroto

Quadro 18.2: classificação da genitália externa.^{11, 13}

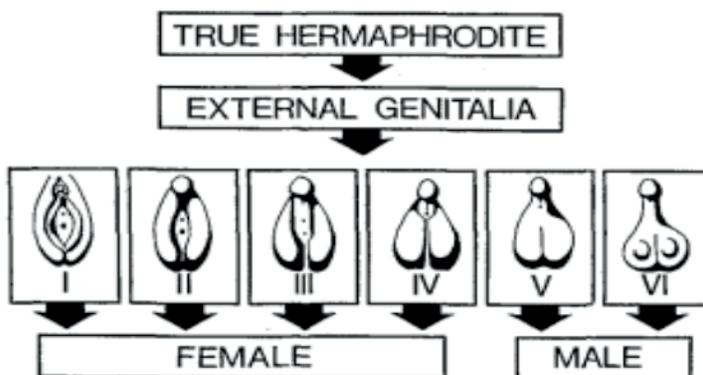


Fig. 18.3: atribuição de gênero e classificação da genitália externa.¹³

DIAGNÓSTICO

Ao exame físico, destaca-se a avaliação da genitália externa, gônadas e posicionamento do meato uretral. Na avaliação das gônadas, deve-se avaliar a localização, tamanho e consistência das mesmas. Gônadas palpáveis em bolsa labioescrotal são testículos ou ovotéstis. A ausência de gônadas palpáveis deixa O pseudo-hermafroditismo ou HV como hipóteses diagnósticas mais prováveis. Quanto à consistência, a palpação de um polo mais macio e um mais rígido pode levantar a suspeita de tecido ovariano e

testicular presentes, caracterizando diagnóstico de HV. O exame do posicionamento uretral se torna importante para a escolha da conduta a ser tomada quanto ao sexo de criação.¹⁷

O diagnóstico histopatológico de HV depende da identificação da presença de tecido ovariano, com folículos ou corpora albicantia, juntamente com a presença de tecido testicular (caracterizada pela presença de túbulos seminíferos com ou sem espermatozoides) em um mesmo indivíduo ou numa mesma gônada (ovotéstis) ou em gônadas opostas, podendo ser classificado, de acordo com o tipo de gônada e sua localização, em: bilateral (30% dos casos), lateral e unilateral- mostrado na figura 18.4. Um HV bilateral ocorre quando há presença de tecidos ovariano e testicular presentes em uma mesma gônada (ovotéstis), em ambos os lados. No HV lateral (20% dos casos), tem-se o testículo de um lado e o ovário do outro, com o ovário sendo frequentemente encontrado do lado esquerdo. Já no HV Unilateral, o ovotéstis está presente em um lado e no outro tem-se um ovário ou testículo, ou uma glândula disgenética.^{5, 11, 15}

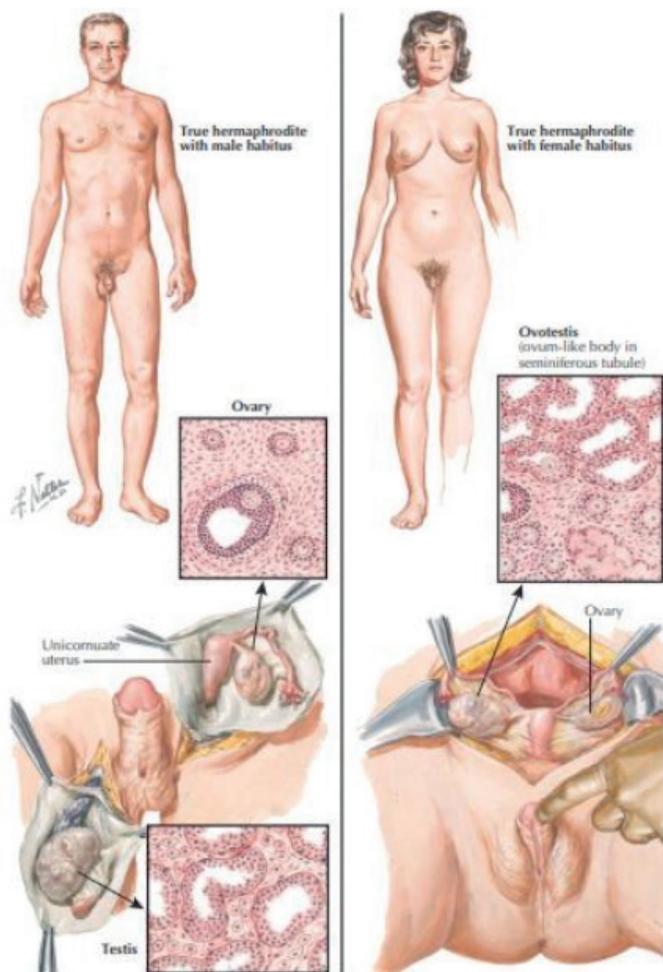


Fig.18.4: esquema de diferenciação de características histológicas para diagnóstico em casos de Hermafroditismo Verdadeiro.¹⁶

A respeito dos hormônios, pacientes com HV frequentemente apresentam valores normais de testosterona compatíveis com a presença de células de Leydig e hormônio anti-mulleriano detectável, compatível com células de Sertoli funcionais.^{5, 11, 17}

A laparoscopia e a laparotomia são processos realizados para avaliação da genitália interna, e também podem ser utilizadas para biópsia gonadal, na dependência da localização da gônada, com estudo anatomopatológico da gônada biopsiada.¹⁷

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento para pacientes com HV inclui uma equipe interdisciplinar, com abordagem holística do paciente e da família, escolhendo a conduta adequada de acordo com a faixa etária em que foi realizado o diagnóstico da capacidade funcional dos genitais internos e externos. A *Intersex Society of North American (ISNA)* recomenda que logo após o diagnóstico de HV, seja feita uma atribuição de gênero e também cirurgias clinicamente necessárias (defeitos uretrais), e que cirurgias para “correção” genital sejam realizadas apenas quando a criança amadurecer o suficiente para tomar decisões sobre seu próprio futuro.¹¹

Em pacientes com HV bilaterais (presença de ovotéstis), em que o ovotéstis possui uma clara demarcação entre o tecido testicular e ovariano, é possível realizar uma dissecação parcial da gônada, preservando o tecido gonadal apropriado para a criação sexual. Entretanto, em pacientes onde o ovotéstis é misturado, ou seja, o tecido testicular é completamente misturado ao ovariano, deve-se realizar a retirada completa do ovotéstis, pois além de possuir atividade hormonal discordante a qualquer sexo, possui elevado risco de malignidade.¹¹

Quanto ao prognóstico, alguns dados literários mostram que 50% a 75% dos casos desenvolveram-se psicologicamente e socialmente como pessoas do sexo masculino. Entretanto, atualmente já se sabe que pacientes com HV criados como sexo feminino possuem vantagens fisiológicas, pois se tem relatos que a maioria dos HV nascem com tecido ovariano, útero e vagina, resultando em uma alta chance de fertilidade. Além disso, por possuírem uma alta porcentagem de órgãos internos e externos funcionais, há maior facilidade na reconstrução de um sistema geniturinário que funcione corretamente.¹¹

Em contraste, os HV homens possuem pouca ou nenhuma chance de fertilidade, pois seus órgãos sexuais são insuficientes, além de possuírem risco de malignidade do tecido testicular disgenético. Estudos recentes mostram que 80% dos casos possuía órgãos femininos sexuais e reprodutivos adequados, o que facilitaria ambas fertilidade e função sexual.¹¹

COMPLICAÇÕES

Pacientes HV diagnosticados tardiamente possuem de 3% a 4% de chances de desenvolver gonadoblastoma ou germinoma no tecido gonadal testicular. Isso pode ocorrer em pacientes que possuem uma porção testicular do ovotéstis disgenética que não foi removida precocemente, resultando em um desenvolvimento anormal da

gônada e consequente aumento no risco de desenvolver tumores. A fim de se evitar tal complicação, pacientes HV XX, criados como homens e com diagnóstico precoce, devem ser gonadectomizados, com colocação de prótese testicular e reposição hormonal na puberdade.^{5, 11}

REFERÊNCIAS

1. ANDROUTSOS, George et al. **Hermaphroditism in Greek and Roman antiquity**. International Journal of Endocrinology and Metabolism, Institute of History of Medicine, University Claude Bernard, Lyon, France, v. 5, n. 3, p. 214-217, 26 jul. 2020.
2. Battiston, F. G., Rampazzo, B., Ferreira, G. A. F., Caregnatto, N., & Zilli, D. C.. **O QUE É HERMAFRODITISMO HUMANO?**. Anuário Pesquisa E Extensão Unoesc Xanxerê, 2, e13281. 2017.
3. Becker, R. E., & Akhavan, A.. **Prophylactic Bilateral Gonadectomy for Ovotesticular Disorder of Sex Development in a Patient With Mosaic 45,X/46,X, idic(Y)q11.222 Karyotype**. Urology case reports, 5, 13–16. 2016.
4. Chen, Chun-Qiao MDa,b; Liu, Zheng PhDc; Lu, Yu-Song MDa; Pan, Min MDa; Huang, Hui MDa,b,□ **True hermaphroditism with dysgerminoma**, Medicine: May 29, 2020 - Volume 99 - Issue 22 - p e20472.
5. **Diretriz Hermafroditismo Verdadeiro: Diagnóstico e Tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: AMB e CRM, 2004.** 8 p.
6. DAMIANI, Durval et al. **Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 45, n. 1, p. 37-47, Feb. 2001.
7. Damiani, D., Fellous, M., McElreavey, K., Barbaux, S., Barreto, E. S. A., Dichtchekian, V., & Setian, N.. **True hermaphroditism: clinical aspects and molecular studies in 16 cases**. European Journal of Endocrinology. 1997.
8. DAMIANI, Durval et al . **Hermafroditismo verdadeiro: experiência com 36 casos**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 49, n. 1, p. 71-78, Feb. 2005.
9. DOMENICE, Sorahia et al. **Aspectos Moleculares da Determinação e Diferenciação Sexual**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 46, n. 4, p. 433-443, Aug. 2002.
10. Guerra Jr., G., Palandi de Mello, M., Godoy Assumpção, J., Morcillo, A. M., Valente de Lemos Marini, S. H., Paiva E. Silva, R. B., ... Maciel-Guerra, A. T.. **True Hermaphrodites in the Southeastern Region of Brazil: A Different Cytogenetic and Gonadal Profile**. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 11(4). 1998.
11. HEIER, Jodie. **A Review of Anatomical Presentation and Treatment in True Hermaphroditism**. Best Integrated Writing, v. 1, n. 1, p. 12, 2014.
12. Krob, G., Braun, A., & Kuhnle, U.. **True hermaphroditism: Geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology**. European Journal of Pediatrics, 153(1). 1994.
13. Luks, F. I., Hansbrough, F., Klotz, D. H., Kottmeier, P. K., & Tolete-Velcek, F.. **Early gender assignment in true hermaphroditism**. Journal of Pediatric Surgery, 23(12), 1122–1126. 1988.
14. MELO, Maricilda Palandi de; ASSUMPÇÃO, Juliana de G; HACKEL, Christine. **Genes Envolvidos**

na **Determinação e Diferenciação do Sexo**. Arq Bras Endocrinol Metab, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 14-25, 17 nov. 2004.

15. Pires, C. R., De Moura Poli, A. H., Zanforlin Filho, S. M., Mattar, R., Moron, A. F., & Debs Diniz, A. L.. **True hermaphroditism-the importance of ultrasonic assessment**. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, *26(1)*, 86–88. 2005.

16. SMITH, Roger P.; TUREK, Paul J.; NETTER, Frank H.; MACHADO, Carlos A. G. **The Netter Collection Of Medical Illustrations: Reproductive System**. 2. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016. 305 p. v. 1. ISBN 9780702070358.

17. Van Niekerk WA. **True hermaphroditism: an analytic review with a report of 3 new cases**. Am J Obstet Gynecol 1976;126:890-907.

18. Yordam, N., Alikasifoglu, A., Kandemir, N., Caglar, M., & Balci, S.. **True Hermaphroditism: Clinical Features, Genetic Variants and Gonadal Histology**. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2001.

Data de aceite: 19/05/2021

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria

Diego Vilela Amaral

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Heitor dos Santos Leão

Gustavo da Silva Nogueira

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética majoritariamente de caráter autossômico dominante, existindo raros os casos recessivos. Consiste em uma alteração no metabolismo dos lipídios, resultando em elevados níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) no plasma. Estas características estão presentes desde o nascimento e, por isso, o risco de desenvolvimento de uma doença cardiovascular precocemente é alto. A HF pode expressar com apenas um alelo mutado, sendo a forma heterozigota, ou os dois alelos mutados, sendo a forma homozigota, acometendo igualmente ambos os sexos.^{6,4}

O patologista Harbitz foi o primeiro a fazer observações sobre a doença, em meados do século XVIII, relatando casos de morte súbita em pacientes com xantomas, sintomas característicos de HF. Mas foi Müller, em 1938, que observou a associação entre hipercolesterolemia e xantoma somado a Doença Arterial Coronariana (DAC), sendo esses achados comuns em algumas

famílias e herdados como traço dominante. Brown e Goldstein, meio século depois, decifraram a complexa via da síntese endógena do colesterol e descobriram um defeito de internalização que ocorre com a LDL ligada ao seu receptor. Em 1983, esse gene foi clonado e denominado gene do receptor da lipoproteína de baixa densidade, ou gene LDLR em 1989, apresentando o maior número de mutações dentre os três conhecidos atualmente, sendo os outros dois, com menor frequência, o gene APOB (apolipoproteína B) e o gene PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9). O indivíduo que possui mutação funcional em um desses três genes tem o risco aumentado em 16 vezes de desenvolver doenças cardiovasculares precoces, quando comparado ao indivíduo com os mesmos níveis de LDL mas com ausência da mutação funcional.^{9,7,2}

A HF é considerada pela OMS um problema de saúde mundial, com alta incidência de doença aterosclerótica precoce, reduzindo as expectativas de vida de homens e mulheres. Assim, a identificação e o tratamento antecipado dos portadores melhoram o seu prognóstico. Para a realização do diagnóstico, é feito uma investigação do histórico familiar e de DAC prematura, além de avaliação do perfil lipídico e teste genético, associados aos sinais clínicos como xantomas tendinosos, xantelasmas e arco corneal, resultante do depósito lipídico em tecidos extravasculares. O tratamento baseia-se em dietas alimentares, exercícios físicos e alguns medicamentos, sendo os principais utilizados os hipolipemiantes.^{5,2}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A hipercolesterolemia familiar pode manifestar como heterozigótica, em que as elevações na taxa de colesterol ocorrem cerca de 2 a 3 vezes mais do que a considerada normal, ou na forma homozigótica, que é mais rara, porém com as elevações do colesterol podendo ser de 5 a 6 vezes maior do que o esperado. Nesses casos, o indivíduo pode ser acometido por infarto agudo do miocárdio antes da segunda década de vida.¹

As alterações genéticas que ocorrem na presença de HF alteram o metabolismo lipídico. Os lipídios são regulados no sangue e no local em que ocorre o processo de sua metabolização pelas lipoproteínas (figura 19.1), que são moléculas complexas constituídas por lipídios e proteínas, sendo uma de suas funções transportar colesterol no sangue. Dentre as lipoproteínas existentes, é interessante ressaltar a HDL (lipoproteína de alta densidade), a LDL (lipoproteína de baixa densidade) e VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade). O LDL-c circula na corrente sanguínea até que a apo B100 -uma apolipoproteína primária dessa lipoproteína de baixa densidade, produzida majoritariamente no fígado- interaja com o receptor de LDL (LDLR) da célula alvo e internalize a molécula para ser degradada por enzimas lisossomais, liberando o colesterol para o uso celular. Quando há elevada concentração sérica de LDL-c, a protease PCSK9 auxilia na retroalimentação negativa do LDLR, degradando esses receptores e reduzindo sua disponibilidade na superfície da célula. Esse mecanismo, portanto, consegue regular a captação de LDL-c.^{1,5}

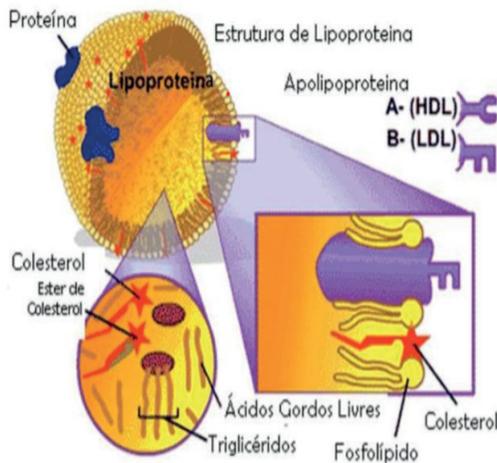


Fig.19.1: representação esquemática da estrutura de uma lipoproteína

Na presença de HF, esse mecanismo é alterado, pois ocorre mutações em genes específicos. As mutações no gene do receptor das lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) (figura 19.2) são as mais comuns (85-90% dos casos), sendo o gene situado no braço curto do cromossomo 19 (19p13.1-p13.3), possuindo 45 kilobases (kb), 18 exões e codifica uma glicoproteína de superfície celular, constituída por 860 aminoácidos (aa), chamada de LDLR (receptor de LDL), cuja função principal está associada a captação e degradação das LDL, permitindo a remoção desse colesterol do plasma. Nesses casos, são conhecidos

mais de 1600 tipos de mutações no gene em questão, mostrando a variedade existente. Na maioria desses acometimentos, o receptor se torna afuncional ou defeituoso, não exercendo sua função de maneira eficiente e, portanto, não há a internalização do LDL-c na célula, ocorrendo o aumento de sua concentração sérica.^{1,5,6,7}

As diversas mutações estão distribuídas pelos vários domínios da proteína, resultando em diferentes alterações na função da mesma, por isso, estão divididas em cinco classes:⁶

- Classe 1: interrupções da sequência promotora e mutações *nonsense*, *frameshift* ou de *splicing*, que originam alelos nulos (proteína não é sintetizada);
- Classe 2 - mutações que ocorrem nas regiões de ligação com o ligante e regiões precursoras do fator de crescimento epidérmico (EGF), podendo reduzir ou inibir totalmente o transporte do LDLR do retículo endoplasmático até ao aparelho de Golgi;
- Classe 3 - Mutações que também afetam as regiões de ligação com ligante e regiões precursoras de EGF, mas que interferem na ligação do LDLR à superfície celular;
- Classe 4 - mutações dos domínios citoplasmáticos abrangendo ou não domínios membranares, inibindo a ligação dos LDLR à superfície celular;
- Classe 5 - mutações que inibem a libertação do LDLR dos endossomas, inibindo a sua reciclagem.

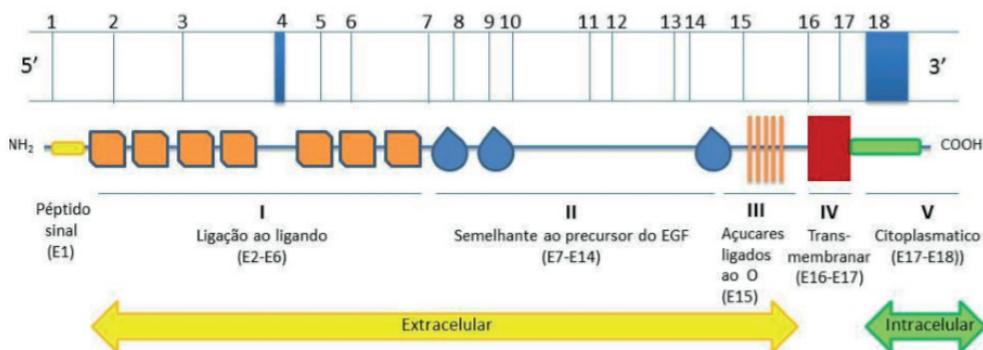


Fig.19.2: representação esquemática do gene LDLR (cromossoma 19) e respectiva proteína. Numeração 1 a 18-exões; NH₂- grupo funcional amino; COOH- grupo funcional carboxilo; E- Exão; numeração romana I a V- domínios da proteína (839 aminoácidos).

Outro tipo de mutação menos frequente (5-8%), mas igualmente associada à HF, é a do gene da Apolipoproteína B (ApoB) (Figura 19.3). Esse gene está situado no braço curto do cromossomo 2 (2p24-p23), possuindo 29 exões, aproximadamente 43 kb e codifica duas

isoformas da apolipoproteína B, apoB-48 e apoB-100, sendo esta última a única ligante de LDL aos LDLR. Contudo, sua mutação resulta na dificuldade de ocorrer a ligação dessas lipoproteínas ao respectivo receptor, levando ao acúmulo no plasma.^{1,6}

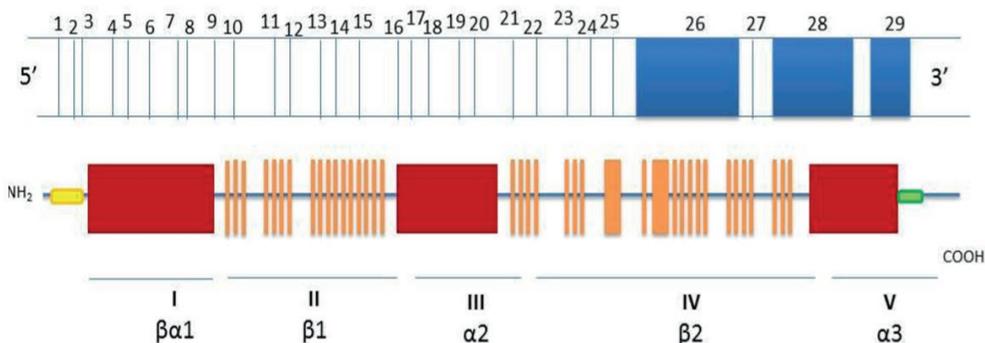


Fig.19.3: representação esquemática do gene APOB (cromossoma 2) e respectiva proteína. Numeração 1 a 29 – exões; NH₂- grupo funcional amino; COOH- grupo funcional carboxílico; numeração romana I a V- domínios da proteína (4536 aminoácidos).

Nesses casos, origina-se proteínas ApoB alteradas e os indivíduos podem ser diagnosticados com deficiência familiar em Apolipoproteína B (FDB) (figura 19.4). Para essa deficiência, até então, foram descritas quatro mutações dispersas em dois exões, 26 e 29, sendo 26 o local de uma mutação pontual c.10580G>A (p.Arg3527Gln) a mais comum, correspondendo a substituição do aminoácido arginina por uma glutamina. Esta característica reduz em aproximadamente 32% a capacidade de ligação entre apoB-100 e LDLR. Portanto, semelhante ao caso anterior, ocorre igualmente um aumento nos níveis plasmático de colesterol LDL, porém o fenótipo de FDB não tem a penetrância dos alelos a 100% como no gene de LDLR, sendo assim, menos severo.⁶

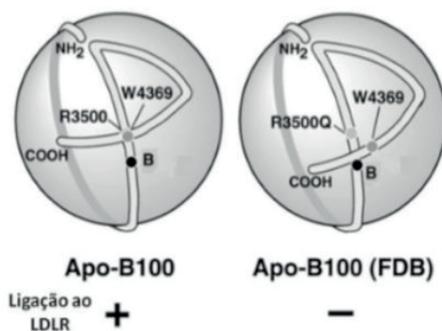


Fig.19.4: representação esquemática do mecanismo da deficiência familiar em apolipoproteína B (FDB). A ligação ao LDLR é feita pela interação de "B" com o receptor, e para tal, é necessária a interação entre arginina R3500 e o triptofano W4369. Quando existe uma mutação, como a R3500Q, dá-se uma alteração na conformação da proteína nomeadamente no C-terminal conduzindo a uma oclusão do local B, que, por sua vez, altera a sua capacidade de ligação ao LDLR

O gene da *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) (figura 19. 5), foi

associado à HF em 2003 e possui mutação com frequência de 1 a 2%. É situado no braço curto do cromossomo 1 (1p34.1-32), possui 12 exões, aproximadamente 25 kb e possui proteína codificada com 692 aminoácidos (aa). De elevada expressão nos rins, fígado e intestinos, essa proteína ainda parece ter funções a nível da homeostase do colesterol, por meio de regulação. Além disso, parece influenciar na quantidade de receptores LDL presentes na superfície celular, por meio de um mecanismo de ligação a um domínio chamado *Epidermal Growth Factor-Like Repeat A* (EGF-A) das LDLR, induzindo sua degradação.^{6,1,7}

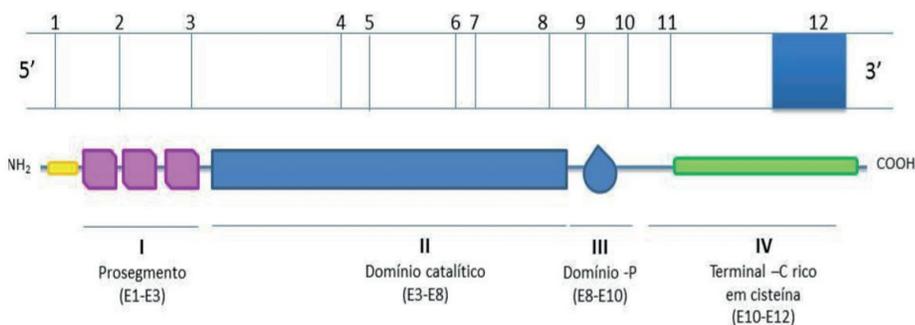


Fig.19.5: representação esquemática do gene PCSK9 (cromossoma 1) e respectiva proteína. Numeração 1 a 12 – exões; NH₂- grupo funcional amino; COOH- grupo funcional carboxila; E- Exão; numeração romana I a IV – domínios da proteína (692 aminoácidos).

Com a mutação nesses genes, o fenótipo alterado pode originar um ganho de função (mutações *missense*), com os níveis de LDLR reduzidos por sua atuação, ou uma perda de função (mutações *nonsense*), em que os LDLR não são degradados, podendo levar à redução de níveis plasmáticos de colesterol. No entanto, os mecanismos de atuação do gene PCSK9 relacionados a hipercolesterolemia ainda não estão totalmente elucidados, apesar de que devido aos estudos funcionais já realizados, permitiu-se observar que as alterações descritas promoviam a degradação de LDLR e, conseqüentemente, o aumento dos níveis de LDL-C e colesterol total.⁶

EPIDEMIOLOGIA

Primeiramente, para considerar a possibilidade diagnóstica da HF a concentração de LDL-c deve ser igual ou acima de 190 mg/dL em adultos. Os sinais clínicos apresentam certo grau de arco corneal, que ocorrem em 50% dos indivíduos com HF entre 31 e 35 anos, e grau completo em 50% dos portadores aos 50 anos. Outro achado é o espessamento dos tendões em 63%, tendo alterações na ecogenicidade desses em 90% dos acometidos e, por fim, xantomas são detectados em 68% daqueles que possuem mutações no gene LDLR.⁹

Cerca de 5 a 10% dos casos de DAC em indivíduos com menos de 55 anos é por consequência da HF. Em 50% dos homens heterozigóticos para a doença e 100%

daqueles com 70 anos, sem tratamento, desenvolverão a doença arterial. Nas mulheres heterozigóticas as porcentagens de manifestações de DAC são de 12% aos 50 anos e 74% aos 70 anos. Concluindo, cerca de 85% dos homens e 50% das mulheres com HF sofrerão algum evento cardiovascular antes dos 65 anos.⁹

A hipercolesterolemia familiar é uma das doenças hereditárias mais comuns entre a população em geral, a qual em sua forma heterozigótica a frequência é cerca de 1:500 indivíduos e as concentrações de colesterol situam-se entre 200 – 400mg/dl. Na maioria das populações europeias, contudo, alguns estudos referem a uma prevalência superior (entre 1/200 e 1/250). Em sua forma homozigótica esse número se altera consideravelmente, cerca de 1:1.000.000 de indivíduos afetados, mostrando o quanto é rara e, conseqüentemente, mais grave, com valores de LDL-c acima de 600mg/dl e podendo o risco de doenças cardiovasculares ser 100 vezes maior ao da população em geral.^{9,4,10}

Estima-se que existam 10 milhões de pessoas portadoras de HF no mundo, no entanto, é mais prevalente em algumas populações, devido a um efeito “fundador”, que varia de acordo com a região, por exemplo, no Brasil consiste em uma endogomia que ocorreu entre integrantes de primeira geração. Regiões como África do Sul, Quebeque e Líbano possuem, respectivamente, frequências 1:100, 1:270 e 1:170 e, além dessas, a Finlândia também possui uma prevalência maior pelo mesmo efeito. Portugal, por sua vez, possui uma estimativa de 20 mil casos existentes, enquanto que no Brasil os dados de 2017 mostram números estimados entre 250.000 a 300.000 portadores da doença.^{8,4,9,5}

Em relação as mutações, as que acometem o gene apoB são mais frequentes entre algumas das populações europeias, com números equivalentes a 1:300 a 1:700 na Europa Central, já o gene PCSK-9 não possui uma frequência estabelecida e não são comuns em nosso meio. Ademais, a estimativa é de que apenas 20% dos portadores de HF receberam efetivamente o diagnóstico e, além disso, apenas 10% destes são tratados adequadamente.^{9,4}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A forma heterozigótica da hipercolesterolemia familiar é mais frequente que a forma homozigótica. Na forma heterozigótica o colesterol total varia de 290-500 mg\dl e na forma homozigótica pode ultrapassar os 1000 mg\dl.^{4,7}

Entre as principais características da doença, estão os constantes níveis elevados de colesterol total e colesterol LDL desde a infância e na sua forma homozigótica tende a apresentar problema cardiovascular já nessa fase da infância.⁴

Até agora observou-se o defeito em 3 genes que foram associados a hipercolesterolemia familiar sendo o primeiro e mais frequente (85-90% dos casos) o LDLR que é o responsável por codificar o receptor de LDL resultando nas funções reduzidas nesses receptores que não conseguem remover o LDL-c da circulação e como consequência as chances da formação de placa de ateroma aumentam consideravelmente, levando a um risco cardiovascular maior. O Segundo mais frequente (5-8%) é o defeito na APOB que é o gene que codifica a apolipoproteína B100 sendo ela responsável por transportar o colesterol LDL pelo corpo, podendo causar aterosclerose e futuro problema

cardíaco também. O menos frequente (1-2%) é o defeito no gene PCSK9 que é a pró-proteína convertase subutilisina\kexina tipo 9 que é capaz de inibir a reciclagem do LDLR e como consequência diminui o número de receptores e aumenta os níveis de LDL. ³

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
Categoria de risco			
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Quadro 19.1: valores referenciais e de alvo terapêutico* do perfil lipídico (adultos > 20 anos). ⁹

* Conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante; † colesterol total > 310 mg/dL há probabilidade de hipercolesterolemia familiar; ‡ Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante faz outra prescrição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas e deve ser considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório clínico.

DIAGNÓSTICO

Na hipercolesterolemia familiar a identificação clínica é de extrema importância, porém, a confirmação definitiva da doença ocorre somente através do diagnóstico genético que é um teste que vai sequenciar a região codificadora do gene LDLR e de 'hot -spots' nos genes APOB e PCSK9. O aumento do colesterol total e do LDL-c vão estar elevados, mas o rastreamento universal e o rastreamento em cascata vão ser usados nesse caso para determinar se é ou não HF. Apesar de benéfico o teste genético não é obrigatório para dar o diagnóstico, pois em 60-70% dos casos é identificado uma mutação clinicamente caracterizada como HF, isso indica que pode existir outros genes que ainda não foram identificados. ^{4,7}

O rastreamento universal leva em conta indivíduos acima de 10 anos com o perfil lipídico analisado desde os 2 anos nas seguintes situações: histórico familiar de colesterol prematuro (homens <55 ou mulheres <65) e se na criança forem observados xantomas osteotendinosos (figuras 19.6 e figura 19.7), xantelasmas e arco corneano (Figura 19.8). Já o rastreamento em cascata ou rastreamento genético em cascata é usado quando diagnostica o caso-índice (primeiro caso da família a ser identificado como portador de HF) e, por isso, vai levar em consideração o perfil lipídico dos parentes de primeiro grau (pai, mãe, irmãos, filhos). As chances de identificar novos casos a partir desse em questão são de 50% em

parentes de primeiro grau, 25% em parentes de segundo grau e 12,5% em parentes de terceiro grau.^{9,4}

Alguns meios para confirmar a hipótese diagnóstica estão sendo propostos para tentar uniformizar e formalizar o diagnóstico, como por exemplo, o *Dutch lipid clinic Network*. Neste é calculado uma pontuação baseada em dados da anamnese, exames físicos e laboratoriais. A pontuação vai determinar a probabilidade de um diagnóstico para hipercolesterolemia familiar, se o histórico/sintomas do paciente somarem mais que 8 pontos é certeza que o paciente tem HF, se ficar entre 6-8 é provável e se ficar entre 3-5 pontos é apenas possível. Também há outro meio de diagnóstico que é o de Simon-Broome, em que os indivíduos são classificados como 'possível' ou 'confirmado' através do seu histórico familiar, clínico, laboratorial e genético.^{9,4,3}

O diagnóstico completo, portanto, é estabelecido por critérios clínicos e laboratoriais, devendo sempre levar em consideração a hipótese de hipercolesterolemia em pacientes com os níveis de LDL superiores a 190 mg/dL. Sua identificação precoce possibilita que o risco cardiovascular seja diminuído e para isso deve-se levar em consideração os hábitos de vida do indivíduo e sua saúde no geral, pois o aumento de LDL em sua corrente sanguínea na presença da doença é consequência de sua condição genética. Porém, os problemas cardiovasculares são causados principalmente por aterosclerose, e para isso acontecer tem que ter lesão em seus vasos sanguíneos para dar início a formação da placa de ateroma. Hábitos como tabagismo e problemas de saúde como a hipertensão, por exemplo, são fatores que lesionam os vasos sanguíneos possibilitando uma maior chance para que ocorra a formação dessas placas.^{3,7}



Fig.19.6: xantoma no tendão de Aquiles em portador de HF homozigótica.⁹

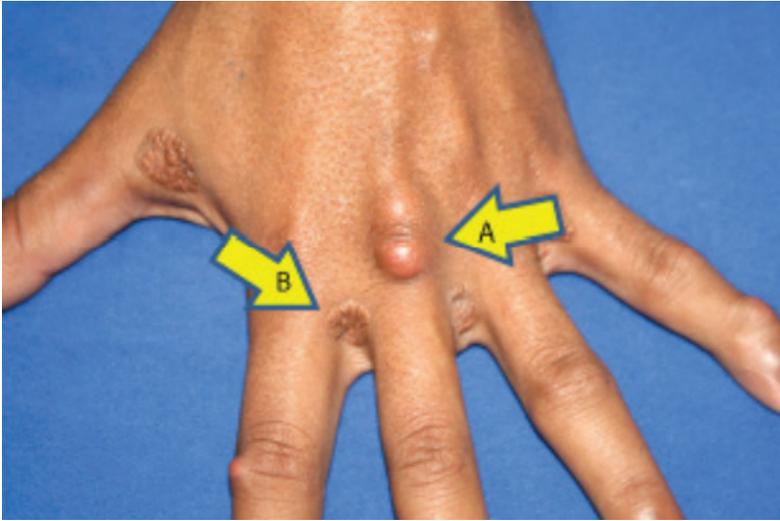


Fig.19.7: xantoma tendinoso (A) em região dorsal da mão e xantomas planares intertriginosos (B) em portador de HF homozigótica.⁹



Fig.19.8: arco corneano em portador de HF homozigótica.⁹

Critérios	Pontos
História familiar	
Familiar de 1º grau com doença coronária ou vascular prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos), ou	1
Familiar de 1º grau com C-LDL acima do percentil 95	1
Familiar de 1º grau com xantoma tendinoso ou arco corneano, ou	2
Criança com <18 anos e C-LDL > percentil 95	2
História clínica	
Doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	2
Doença cerebrovascular ou vascular periférica prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	1

Exame físico	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano antes dos 45 anos	4
Níveis de c-LDL	
> 325 mg/dL	8
251-324 mg/dL	5
191-250 mg/dL	3
155-190 mg/dL	1
Análise de DNA	
Mutação funcional do gene R-LDL, apoB ou PCSK9	8

Quadro 19.2: critérios de diagnóstico da HF de acordo com *Dutch Lipid Clinic Network*⁴

Crítérios	Pontos
História familiar	
Familiar de 1º grau com doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos) e/ou Familiar de 1º grau com C-LDL acima do percentil 95	1
Familiar de 1º grau com xantoma tendinoso e/ou Crianças com <18 anos e C-LDL > percentil 95	2
História clínica	
Doente com doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	2
Doente com doença vascular cerebral/ periférica	1
Exame físico	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano antes dos 45 anos	4
Níveis de c-LDL	
> 330 mg/dL	8
250-329 mg/dL	5
190-249 mg/dL	3
155-189 mg/dL	1

Quadro 19.3: critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com a *MedPed e OMS* Critérios⁴

Os critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com Simon Brume são confirmados nas seguintes situações: ⁴

Caso-índice: criança menor de 16 anos com CT > 200 mg/dL ou C-LDL > 120 mg/dL;

Caso-índice: adulto com CT > 290 mg/dL ou C-LDL > 190 mg/dL, e

b) Xantomas tendinosos no caso-índice ou familiar (pais, filhos, avós, irmãos, tios) ou

c) Evidência genética de mutação no gene R-LDL ou apoB

Os critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com Simom Brume são considerados como possíveis nas seguintes situações: ⁴

a) Caso-índice: criança menor de 16 anos com CT > 200 mg/dL ou C-LDL > 120 mg/dL;

Caso-índice: adulto com CT > 290 mg/dL ou C-LDL > 190 mg/dL, e

b) História familiar de enfarte do miocárdio antes dos 50 anos em avós e tios ou antes dos 60 anos nos pais, irmãos e filhos e/ou história familiar de níveis elevados de colesterol (>290 mg/dL) nos pais, irmãos ou filhos; ou CT > 290 mg/dL nos avós e/ou tios.

Critérios diagnósticos na hipercolesterolemia familiar (HF) homozigótica: ⁹

1. Confirmação genética de dois alelos mutantes nos genes LDLR, APOB, PSCK9, ou no locus do gene LDLRAP1

2. LDL-c sem tratamento > 500 mg/dL ou LDL-c tratada > 300 mg/dL mais algum dos seguintes critérios: Xantomas cutâneos ou tendinosos antes dos 10 anos

3. Valores de LDL-c elevados consistente com HF heterozigótica em ambos os pais*

*Os valores de LDL-c acima são apenas indicativos de HF homozigótica, mas devem-se considerar valores menores para o diagnóstico de homozigóticos, na presença de outros critérios. * Exceto no caso de hipercolesterolemia autossômica recessiva. LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.*

TRATAMENTO

Inicialmente, é baseado nas terapias nutricionais com o objetivo de diminuir alimentos ricos em lipídeos, uso de medicamentos e realização de exercícios físicos, podendo auxiliar no controle dos níveis de LDL.^{3,4}

No tratamento medicamentoso, geralmente é utilizado as estatinas de alta potência como a Atorvastatina (10-80 mg) e Rosuvastatina (10-40 mg), que irão auxiliar na redução dos níveis de LDL. Estes inibem a formação de colesterol novo pois vão competir com a enzima HMG-coaA reductase que é a responsável por formar o colesterol, deste modo o colesterol não é constituído. Porém, o uso desses fármacos podem resultar em efeitos colaterais, que pode aparecer em semanas ou anos após o início do tratamento, como a inflamação de células musculares, causando dor ou fraqueza muscular, acompanhadas por um aumento de creatina quinase (CK) e em casos graves toxicidade hepática. Todavia, existem pacientes que são intolerantes à estatina, podendo o tratamento ser realizado através de hipolipemiantes como: Ezetimiba, Ácido nicotínico ou Colestiramina.^{3,4}

A ezetimiba inibe a absorção do colesterol agindo nas microvilosidades dos enterócitos atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1, então o colesterol que vem da dieta não é absorvido, porém os nutrientes lipossolúveis não deixam de ser absorvidos. Mas como resposta o fígado aumenta a produção de LDL-R e como consequência tem o aumento de colesterol plasmático. Os efeitos adversos observados foram raros, mas aqueles que foram observados são a elevação moderada das enzimas hepáticas e mialgia,

por isso recomenda-se que ela não seja utilizada em casos de dislipidemia com doença hepática aguda. Ela é usada em dose única de 10 mg ao dia podendo ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação.^{4,9}

A colestiramina é um tipo de resina que não sofre alteração pelas enzimas digestivas e vai se ligar aos ácidos dos sais biliares no intestino impedindo que eles entrem na circulação sanguínea, então consequentemente eles vão ser eliminados com as fezes e novos sais biliares vão ter que ser formados, e como para formar os sais biliares precisa de colesterol. Esse mecanismo faz com que o colesterol que está em excesso no sangue seja usado frequentemente, e em compensação vai ter uma diminuição de colesterol no interior do hepatócito e um aumento de LDL-R na membrana, diminuindo o CT na circulação sanguínea. Os efeitos adversos ocorreram em poucos casos, mas quando ocorreram foram: distúrbios gastrointestinais como flatulência, náuseas, obstipação, dispepsia. No Brasil ela é encontrada em envelopes de 4 g. A posologia inicial é de 4 g ao dia, podendo atingir, no máximo, 24 g ao dia. Posologias superiores a 16 g ao dia são dificilmente toleradas.^{4,9}

O ácido nicotínico bloqueia a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo. Sendo a dose diária de 2 gramas diminuindo a síntese hepática de TG entre 20-40%, o LDL-c diminuindo entre 15-18% e o HDL-c aumenta em mais de 25%, porém observou-se que os seus efeitos secundários são: prurido, diarreia, dispepsia, dor abdominal, hepatotoxicidade, toxicidade muscular, hiperuricemia e *flushing*, sendo este último o efeito mais frequente relatado e que resulta na liberação de prostaglandinas, por causa desses efeitos o seu uso é limitado, e por isso um meio de contornar eles é iniciar com baixas doses ou tomar conjuntamente com as refeições. No início do tratamento, recomenda-se dose inicial de 500 mg ao dia com aumento gradual – em geral para 750 mg e, depois, para 1.000 mg, com intervalos de 4 semanas, buscando-se atingir 1 a 2 g diárias.^{4,9}

Os Fibratos são medicamentos que interferem no metabolismo das lipoproteínas, diminuindo os triglicérides pois eles são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomas alfa e deste modo aumentam de forma moderada o HDL-c. Os efeitos colaterais geralmente são observados quando esses medicamentos são associados a estatinas pois eles interferem no catabolismo das estatinas causando rabdomiólise, neste caso, e outros efeitos como colelitíase, elevação das enzimas hepáticas, miopatia, aumento da creatinina e da homocisteína principalmente em pacientes com as seguintes condições: portadores de doença biliar; uso concomitante de anticoagulante oral, cuja posologia deve ser ajustada; pacientes com função renal diminuída.^{9,4}

Recomendações	LDL-c dentro da meta e sem comorbidades* (%)	LDL-c acima da meta ou presença de comorbidades* (%)	Triglicérides		
			Limítrofe 150-199 mg/dL (%)	Elevado 200-499 mg/dL (%)	Muito elevado > 500 mg/dL (%)
Perda de peso	Manter peso saudável	5-10	Até 5	5-10	5-10
Carboidrato (%VCT)	50-60	45-60	50-60	50-55	20
Açúcares de adição (%VCT)	<10	<10	<10	5-10	20

Proteína (%VCT)	15	15	15	15-20	20
Gordura (%VCT)	25-35	25-35	25-35	30-35	30-35
Ácidos graxos trans (%VCT)	Excluir da dieta				
Ácidos graxos saturados (%VCT)	< 10	<7	<7	<5	<5
Ácidos graxos monoinsaturados (%VCT)	15	15	10-20	10-20	10-20
Ácidos graxos poli-insaturados (%VCT)	5-10	5-10	10-20	10-20	10-20
Ácidos graxos poli-insaturados (%VCT)			1,1-1,6		
EPA e DHA, g			0,5-1	1-2	
Fibras			25 g, sendo 6 g de fibra solúvel		

Quadro 19.4: recomendações dietéticas para o tratamento das dislipidemias ⁹

* Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, sobrepeso ou obesidade, circunferência da cintura aumentada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólica, intolerância a glicose ou aterosclerose significativa; † recomendação dietética na hipertrigliceridemia primária homozigótica: ver texto.145 LDL-c: colesterol

COMPLICAÇÕES

Os hábitos de vida do indivíduo com HF vão interferir diretamente em seu quadro clínico, pois tabagismo, glicose alta, hipertensão são fatores que lesionam o endotélio do vaso sanguíneo. Como a condição genética dessa pessoa já faz ela ter um alto nível de LDL circulando, este LDL é mais suscetível à oxidação e transformações químicas, resultando em alta captação de LDL modificado por macrófagos, deflagrando mecanismos pró-aterogênicos, pois quando a parede do vaso sanguíneo é lesada ela manda sinais químicos onde monócitos e linfócitos T vão se aderir nela e depois eles vão captar o LDL que está na corrente sanguínea e formar depósitos de gordura formando a placa de ateroma podendo causar aterosclerose, doença arterial coronariana e doença arterial periférica.⁷

REFERÊNCIAS

1. AMARAL, Sílvia Cristina Coelho do. **Caracterização clínica e molecular de um caso de hipercolesterolemia familiar**. 54 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 2014.
2. BOURBON, Mafalda. **Hipercolesterolemia Familiar: uma oportunidade para a medicina preventiva**. Revista Factores de Risco, n. 43, p. 90-92, 2017.
3. CUNHA, Ana Flavia Cassini; RIBEIRO, Iliana. **Hipercolesterolemia familiar: a importância do diagnóstico e tratamento precoces**. International Journal of Cardiovascular Sciences, v. 30, n 6, p. 550-553, 2017.

4. DUARTE, Raquel Alexandra Seabra. **Hipercolesterolemia Familiar: uma nova abordagem no tratamento**. 42 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) -Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto, 2017.
5. FRANÇA, Giovana Souza Machado; RAMOS, Nathália Cristina Vieira. **Hipercolesterolemia família: fator de risco para desenvolvimento de doença arterial coronariana**. 16 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) -Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário de Maringá- UniCesumar, Maringá, 2018.
6. LEITÃO, Flávia Raquel Gameiro. **Estudo bioquímico e molecular de famílias com hipercolesterolemia familiar**. 129 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente) -Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.
7. MEDEIROS, Ana Margarida et al. **Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar**. BiolSI – Biosystems & Integrative Sciences Institute. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal, n. 3, p. 15-18, 2017.
8. PEREIRA, Carolina et al. **Associação das doenças arterial periférica e cardiovascular na hipercolesterolemia familiar**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 103, n. 2, p. 118-123, 2014.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF)**. Arq Bras Cardiol. 2012;99(2 supl 2):1-44.
10. WENDLAND, Juliana Pinheiro. **Hipercolesterolemia Familiar e proposta de tratamento nutricional**. 32 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Nutrição)-Faculdade de Nutrição, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2009.

CAPÍTULO 20

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Data de aceite: 19/05/2021

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos

Victória Toledo Silva

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Layla Nayse de Oliveira

Rodrigo Vasconcelos Silva

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) ou também denominada de doença de Lobstein ou doença de Ekman-Lostein ou doença de Vrolik envolve um distúrbio genético com múltiplas apresentações fenotípicas que têm em comum a fragilidade óssea (figura 20.1). A OI é conhecida popularmente como doença dos “Ossos de vidro” ou “Ossos de cristal”. A fragilidade óssea pode desencadear múltiplas alterações, como fraturas recorrentes que provocam dor e deformidades no indivíduo.^{7, 13, 30}



Fig. 20.1: indivíduo portador da osteogênese imperfeita.

Em 1849, o anatomista alemão Willem Vrolik fez uma observação acerca dos pacientes que apresentavam fraturas ao nascimento e subsequente óbito nos primeiros dias de vida devido a hemorragias torácicas e abdominais, denominando a doença Osteogênese Imperfeita. Posteriormente, o inglês Edward Latham Ormedod, em 1859, registrou um caso de transmissão congênita da patologia de uma mulher de 68 anos e 1 metro de altura. Em 1906, Looser, classificou a OI em: OI congênita, caracterizada pela presença de várias fraturas ao nascimento, (conhecida na época como doença de Vrolik) e OI tardia, que também é conhecida como doença de Lobstein, ou de Eckmman-Lobstein, em que as fraturas aparecem depois do período perinatal.¹²

Existem pelo menos 19 classificações da OI na literatura, considerando as particularidades de cada apresentação e sendo diferenciadas conforme a sintomatologia e gravidade. A doença de Lobstein é marcada por 4 tipos principais, classificados de acordo com o panorama clínico e radiológico abordado pela classificação de Sillence. O tipo I ou osteogênese imperfeita clássica não deformada com esclera azul é a manifestação mais branda da OI. O tipo II ou osteogênese imperfeita perinatal letal apresenta a maior gravidade. O tipo III apresenta-se como uma deformação degenerativa não letal, com esclera normal e o Tipo IV é uma variável comum de OI com esclera também normal.¹³

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Forma estrutural e funcional da proteína colágeno

No organismo humano existe a síntese de mais de 20 tipos de colágenos distintos, haja vista que há mais de 20 genes envolvidos na expressão dessas moléculas. Esses genes são transcritos e traduzidos para produzir o colágeno, uma proteína fibrosa localizada na matriz extracelular. Apresenta diversas funções no corpo, como base estrutural para ossos e cartilagens, atribuindo forma e diversas propriedades para estas estruturas, tais como resistência à pressão, torção e tensão. O colágeno é constituído por 3 cadeias polipeptídicas entrelaçadas, semelhante a uma corda que, nos ossos cartilagosos, são heterofibrilas de colágeno tipo I e V (formando o arcabouço fibrilar ósseo) e os do tipo I, II e XI auxiliam na porção cartilaginosa. Desta forma, defeitos relacionados a qualquer processo da síntese colágena podem gerar doenças do tecido conjuntivo, como por exemplo, osteoporose, condrodisplasia e osteogênese imperfeita.^{6, 14, 18}

A estrutura do colágeno é altamente organizada, sendo constituída por tríplice hélice com 1,5 nm de diâmetro e 3 cadeias polipeptídicas (cadeias alfa) nas quais a unidade é formada por uma sequência repetitiva de 3 aminoácidos: glicina, prolina e hidroxiprolina, formando o polímero (Gly-X-Y)_n. Os grupos hidroxila da 4-hidroxiprolina são elementares, uma vez que determinam as ligações de hidrogênio intramoleculares, o que auxilia na estabilidade da estrutura. A glicina é um aminoácido que contém um hidrogênio e um grupamento R muito pequeno, propiciando a torção da molécula de colágeno. Por outro lado, o aminoácido prolina apresenta um grupamento R ciclizado, contribuindo na torção brusca da estrutura. Cada tipo de colágeno está distribuído em locais distintos, de acordo com as características do tecido conjuntivo. Os tipos da proteína são diferenciados pelo aminoácido presente na estrutura primária. As interrupções do polímero (Gly-X- Y)_n podem acarretar na flexibilização da tríplice.^{26, 30, 31}

Fisiopatologia da osteogênese imperfeita

A OI é uma herança autossômica dominante, é originada por mutações nos genes responsáveis pela codificação das cadeias alfa 1 e alfa 2 do colágeno do tipo 1. Além disso, pode surgir por mutação das proteínas associadas na modificação pós-tradução do colágeno no tipo 1.⁷

Estrutura fisiológica do colágeno tipo 1

O colágeno é uma das proteínas mais abundantes no organismo humano, desempenhando um papel estrutural. A conformação das moléculas de colágeno se altera de acordo com a característica dos tecidos conjuntivos, por exemplo, na matriz extracelular ou no humor vítreo do olho, encontra-se disperso em um gel, auxiliando no enrijecimento da estrutura. Nos tendões e ligamentos, as fibras de colágeno são paralelas, conferindo força a eles.^{18, 31}

O colágeno tipo 1 (figura 20.2) apresenta-se como uma proteína fibrosa de grande abundância no organismo e é constituído por uma tripla hélice heterotrimérica composta por duas cadeias polipeptídicas de pró-colágeno alfa 1 e uma de pró-colágeno alfa 2.

Essa proteína está distribuída principalmente nos ossos, tendões, ligamentos e na pele, conferindo diversas características, como resistência e elasticidade aos tecidos. ^{26, 30,31}

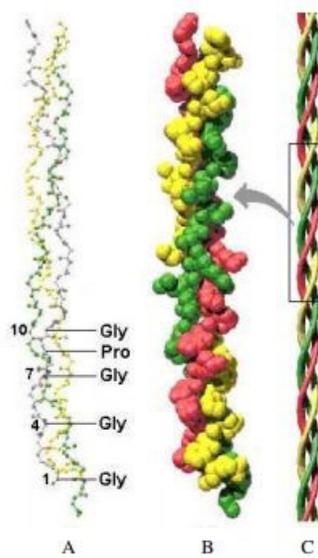


Fig. 20.2: estrutura da proteína fibrosa colágeno tipo I.

Osteogênese imperfeita (OI) TIPO I: diminuição quantitativa de colágeno

Em 80-90%, ocorrem mutações nos genes reguladores da síntese de colágeno COL1A1 ou COL1A2, localizados respectivamente, no cromossomo 17 e 7 (figura 20.3). Isso altera a transcrição e tradução das cadeias alfa 1 e beta 1 do colágeno I, implicando na redução da produção celular e diminuição quantitativa da biodisponibilidade do pró-colágeno tipo I, originando a doença. ^{18, 26, 30, 32}

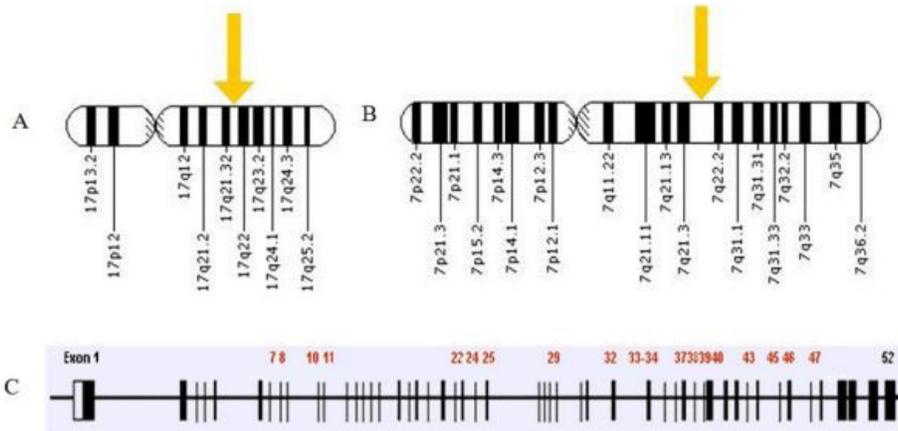


Fig. 20.3: localização dos genes COL1A1 e COL1A2 nos cromossomos.

A maioria dos casos da OI tipo 1 são causados por deleção total ou parcial do gene COL1A1, tornando o RNA mensageiro intraduzível. O gene COL1A1 possui 51 éxons e 18 Kb de extensão, e o gene COL1A2, apresenta 52 éxons e 38 Kb de extensão. Eles podem sofrer mutações *nonsense*, atribuindo a inserção de um códon denominado de parada na cadeia proteica, o que provoca diminuição da quantidade de colágeno I. Pode também ocorrer mutações *missense*, alterando o aminoácido e acarretando alterações estruturais nas cadeias formadoras do pró-colágeno tipo I. ^{22, 27, 30}

Osteogênese imperfeita (OI) Tipos II, III e IV: diminuição qualitativa do colágeno.

As mutações relacionadas à sequência dos nucleotídeos do material genético determinam variações fenotípicas da doença (quadro 20.1), a partir da síntese de cadeias pró-alfa 1 e pró-alfa 2 anormais e consequente molécula de colágeno alterada.

Os fenótipos II, III e IV da OI apresentam uma alteração genética associada a tripla-hélice, isto é, substituições localizadas nessa estrutura. A conversão de uma glicina em um resíduo mais volumoso prejudica a estabilidade da molécula de colágeno. Nos tipos III e IV há substituições na cadeia pró-alfa 1 e o tipo II está associado a substituições da glicina por um resíduo carregado ou grande na cadeia pró-alfa 2. ^{4, 27, 30}

Tipo	Gravidade clínica	Tipo de herança	Características Típicas	Mutações associadas	Lócus
Tipos clássicos de Sillence					
I	OI leve não deformante	Autossômica dominante	Estatura alta ou levemente baixa, esclera azulada, sem DI	Stop códon prematuro em COL1A1 , mutação em COL1A2	17q21.31-q22, 7q22.1 e possivelmente outros
II	Perinatal Letal	Autossômica dominante e raramente autossômico recessivo	Múltiplas fraturas nos ossos longos durante o nascimento, deformidades nítidas, esclera escura, ossos longos abaulados	Substituição de glicina em COL1A1 ou COL1A2 (IIA), mutação em CRTAP (IIB), ou mutações no domínio C-propeptídeo de COL1A1 (IIC)	IIA: 17q21.31-q22, 7q22.1 IIB: 3p24.1-p22 IIC: 17q21.31-q22
III	Deformidade grave	Autossômica dominante e raramente autossômico recessivo	Estatura baixa, face triangular, escoliose grave, esclera cinza, DI	Substituição de glicina em COL1A1 ou COL1A2 , mutação em BMP1	17q21.31-q22, 7q22.1, 8p21.3
IV	Deformidade moderada	Autossômica dominante	Baixa estatura, escoliose de leve a moderada, esclera cinza ou branca, DI	Substituição de glicina em COL1A1 ou COL1A2	17q21.31-q22, 7q22.1

Quadro 20.1: expressa os fenótipos associados a osteogênese imperfeita

Osteogênese imperfeita (OI) associada a outras mutações não relacionadas ao colágeno

Os fenótipos V, VI e VII são clinicamente definidos, mas não são causados por mutações no colágeno do tipo I. Cerca de 5% dos portadores de OI apresentam alterações no gene IFITM5 ou mutações bialélicas em genes codificadores de proteínas auxiliares. Os principais defeitos pós-traducionais são:

Alterações do IFITM5

O IFITM5 (proteína transmembranar induzida por Interferon 5) é um gene localizado no cromossomo 11, sintetizando uma proteína que exerce função nos osteoblastos (tanto de ossificação intramembranosa quanto endocondral), regulando seu desenvolvimento, facilitando a formação óssea e formação do colágeno. A mutação de ponto único na região não traduzida UTR5' deste gene foi descrita no desenvolvimento do tipo V da OI. ^{7, 27}

Defeitos FKBP10

O gene FKBP10 encontra-se no *locus* 17q21.2 codificando a proteína 10 de ligação ao FK506 pertencente à família peptidil-prolil cis/ trans isomerase do tipo FKBP. Essa proteína tem função no retículo endoplasmático, funcionando como acompanhante molecular, auxiliando no processo de dobragem do pró-colágeno tipo I. A mutação genética FKBP10 gera alteração da secreção do pró-colágeno tipo I. A OI tipo VI é uma herança autossômica recessiva relacionada à mutação FKBP10 e também à perda funcional do gene SERP1F1 o que aumenta o osteóide e a matriz não mineralizada. ^{7, 10, 16, 19, 20}

Defeito do complexo de 3 Prolil-Hidroxilação

O CRTAP tem localização cromossômica 3p22.3 traduz uma proteína da matriz extracelular que auxilia na constituição do complexo prolil-hidroxilação, relacionado a modificações pós-tradução durante a síntese da molécula de colágeno. Qualquer alteração genética nos constituintes desse complexo desencadeará um defeito do tipo I pós-traducional de colágeno, originando osteogênese tipo VII. ^{1, 30}

EPIDEMIOLOGIA

A osteogênese imperfeita é uma doença rara, com uma incidência aproximada de 1: 10 000- 20000 nascimentos, segundo a Associação Nacional de Osteogênese Perfeita (ANOI). As formas pouco sintomáticas geralmente são subdiagnosticadas. Estima-se que somente 0.008% da população mundial é afetada (aproximadamente meio milhão de doentes). Com exceção de dois grandes grupos tribais no Zimbabuê, a prevalência aparenta ser similar em todo o mundo. ^{7, 8, 23}

Em Portugal não há registros nacionais. São estimados 660 portadores atualmente diagnosticados e cerca de 100 doentes. ²³

A OI acomete o sexo masculino e feminino de forma similar, não tendo predileção por qualquer raça e a idade de aparecimento dos sintomas é variável. Um exemplo é de

pacientes com formas brandas da doença, que podem passar por toda a infância sem fraturas, apresentando-as apenas na adolescência, enquanto pacientes com formas mais graves podem apresentar fraturas intrauterinas.²³

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Durante o desenvolvimento embrionário, o colágeno é essencial para o funcionamento fisiológico do organismo humano, principalmente na sustentação do arcabouço ósseo. Os ossos são um tecido multifuncional, metabolicamente ativo, dinâmico e resistente, constituído por células heterogêneas em diferentes estágios de diferenciação, fibras de colágeno tipo I e minerais como hidroxiapatita. A osteogênese é um processo de formação óssea envolve osteoblastos, responsáveis por deposição de colágeno e promoção da mineralização, osteoclastos que atuam na remodelação e renovação do tecido ósseo e os osteócitos que têm função de manutenção da matriz (figura 20.4).^{3, 15, 17, 24}

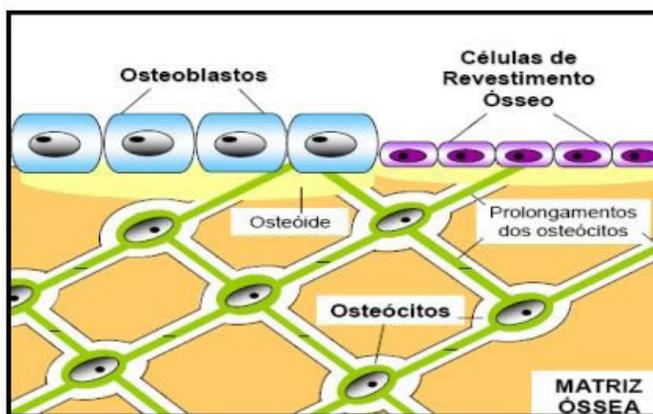


Fig. 20.4: representação da constituição da matriz óssea.

As alterações relacionadas à osteogênese estão associadas à disfunção celular e defeitos na matriz de colágeno. Portanto, a osteogênese imperfeita resulta de alterações genéticas que culminam com diminuição e modificação estrutural do colágeno tipo I, ou alterações de outros genes não ligados à codificação colágeno. Os doentes apresentam variabilidade fenotípica, clínica e de gravidade (quadro 20.2), relatadas na classificação de Sillence.^{3, 15, 33}

Tipo	Manifestações gerais	Manifestações específicas
I- OI de herança autossômica dominante com esclera azulada.	Fragilidade óssea variável, esclera azulada, surdez precoce, baixa estatura leve.	IA: dentes normais. IB e IC: dentinogênese imperfecta.
II- OI perinatal letal radiograficamente com fêmures sanfonados e costelas em rosário.	Fragilidade óssea extrema, morte perinatal.	IIA: ossos longos curtos e alargados com fraturas, costelas largas com fraturas. IIB: ossos longos curtos e alargados com fraturas, costelas com fraturas esparsas. IIC: ossos longos finos com fraturas, costelas finas.
III- OI progressivamente deformante com esclera normal.	Fragilidade óssea moderada a grave, escleras azuladas na infância.	Cifoescoliose precoce. Dentinogênese imperfecta pode estar presente.
IV- OI de herança autossômica dominante com esclera normal	Fragilidade óssea, deformidade dos ossos longos e coluna de grau moderado a grave, esclera branca, baixa estatura moderada a grave.	IVA: dentes normais. IVB: dentinogênese imperfecta.

Quadro 20.2: Variabilidade fenotípica e clínica presente na osteogênese imperfeita.

Classificação

• Tipo I

O tipo I da doença de Ekman-Lostein é a forma mais leve e mais comum da doença. Afeta cerca de 50% dos portadores, geralmente não evidenciada no nascimento. A transmissão ocorre através de mosaicismos ou surgir em membros familiares não afetados devido a uma mutação espontânea. Essas mutações acarretam na diminuição quantitativa do colágeno do tipo I com permanência normal de forma estrutural. A tríade clássica da OI tipo I é caracterizada por fraturas, escleróticas azuladas e perda auditiva.^{23,30}

A vulnerabilidade óssea pode contribuir para a ocorrência de fraturas na idade de deambulação ou mesmo em idade mais avançada provocadas por traumas mínimos no dia a dia. Podem haver luxações do ombro ou cotovelo, além de compressões sobre as vértebras centrais, evoluindo para dor crônica. Em relação ao crescimento da criança, a estatura da criança e o peso tendem a manter-se dentro dos valores médios ou, rapidamente, abaixo quando comparado aos membros familiares não afetados por essa doença. Porém, geralmente, o comprimento dos membros inferiores é desproporcionalmente mais encurtado.^{23,30}

• Tipo II

A OI tipo II (figura 20.5) caracteriza-se por uma forma mais severa e, normalmente com morte no período perinatal por complicações ocasionadas pela doença, como fraturas que culminam com insuficiência respiratória, além de hemorragias em sistema nervoso central. Os pacientes apresentam nanismo, escleróticas azuis, baixo peso, membros muito encurtados, tórax pequeno, micrognatismo e fraturas de crânio, ossos longos e vértebras no período intrauterino.^{23,30}



Fig. 20.5: representação do feto com osteogênese imperfeita letal.

- **Tipo III**

A OI tipo III ou OI tipo deformante progressiva é uma forma mais rigorosa da enfermidade, compatível com a vida, mas é frequente o óbito na infância até os primeiros anos da vida adulta devido a diversas complicações respiratórias e neurológicas. As características dos portadores são membros encurtados, tórax pequeno e em forma de barril, e calota craniana macia.^{23, 30}

- **Tipo IV**

A osteogênese imperfeita tipo IV é uma classe leve a moderada. As escleróticas são brancas, porém podem ser azuladas ao nascimento, desaparecendo na infância. As características clínicas são fraturas frequentes, osteoporose e graus diversificados de deformação dos ossos longos.^{23, 30}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos frequentes (quadro 20.3) e exames complementares. O histórico familiar é essencial para direcionar a hipótese diagnóstica. O exame físico inclui antropometria, com destaque para aferição do comprimento encefálico. Os principais exames complementares são raio X, ultrassonografia, densitometria do esqueleto e marcadores laboratoriais, do metabolismo ósseo: dosagem de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio e colágeno. Os achados radiológicos incluem calos ósseos ou deformidades ou fraturas, contribuindo para o diagnóstico diferencial da doença.

2, 11, 21

TIPO	EXPRESSIONE CLÍNICA	ASPECTOS CLÍNICOS TÍPICOS
I	Leve	Altura normal ou baixa estatura leve, esclera azulada, sem alterações dentárias.
II	Letal	Múltiplas e graves fraturas em costelas e ossos longos ao nascer, deformidades graves. Ossos achatados e hipodensos, esclera escura.
III	Grave	Baixa estatura acentuada, face triangular, escoliose grave, esclera acinzentada, DI.
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada, esclera branca ou acinzentada, DI.
V	Moderada	Baixa estatura leve a moderada, esclera normal, sem DI, deslocamento da cabeça do rádio, membrana interóssea mineralizada, calo ósseo hiperplásico.
VI	Moderada a grave	Baixa estatura moderada, escoliose, esclera normal, sem DI, excesso de osteoide e lamelas ósseas como escamas de peixe.
VII	Moderada	Baixa estatura leve, úmeros e fêmures curtos, coxa vara, esclera e dentes normais.
VIII	Grave/Letal	Baixa estatura grave, fragilidade óssea extrema, muito semelhante aos tipos II e III, mas com causa genética diversa.

Quadro 20.3: a relação dos aspectos clínicos com os tipos da osteogênese imperfeita.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A OI não tem cura, sendo o tratamento sintomático e com terapias multidisciplinares.²⁵

Tratamento não medicamentoso

O tratamento ortopédico associado à fisioterapia reduz a quantidade de fraturas, minimizam deformidades ósseas e da dor crônica, além de melhorar a mobilidade e aumentar a capacidade funcional. A equipe multidisciplinar, composta por enfermeiros, fisioterapeutas, pediatras, ortopedistas, endocrinologistas, nutricionistas e professores, fornece um suporte mais amplo e mais qualificado para o paciente, melhorando a qualidade de vida.^{8, 23}

Tratamento Medicamentoso

Os bisfosfonatos são os fármacos de escolha. São um grupo análogo sintético do pirofosfato inorgânico que engloba medicamentos caracterizados pela ligação fósforo-carbono-fósforo. O mecanismo de ação é a inibição da enzima farnesil difosfato sintase, enzima relacionada a diversas alterações citoesqueléticas e, posteriormente, na potente inibição da reabsorção óssea devido a diminuição da atividade dos osteoclastos e aumento da sua apoptose. Os primeiros registros desta terapêutica para OI datam de 1998, especificamente, mostrando benefícios. Esses fármacos são empregados na prática clínica para prevenir distúrbios relacionados ao tecido ósseo, como doença de Paget, osteoporose, síndromes paraneoplásicas, além da OI, uma vez que em altas doses, conseguem ativar a calcificação e inibir a reabsorção óssea.^{5, 8, 29}

O pamidronato dissódico via endovenosa é um bisfosfonato de segunda geração e foi o pioneiro no tratamento da osteogênese imperfeita. É preferível a via endovenosa que via oral devido à dificuldade de deglutição na faixa etária pediátrica. O pamidronato é o único inibidor natural da reabsorção óssea relacionada com o aumento da densidade mineral do tecido ósseo. Os fármacos mais utilizados, posologia e via de administração

são: alendronato comprimidos de 10 a 70mg via oral; pamidronato (quadro 20.4) frasco-ampola de 30, 60 e 90 mg; carbonato de cálcio associado ao colecalciferol comprimidos de 500mg+400UI ou 500mg + 200UI.^{5, 25, 34}

Idade (anos)	Doses	Frequência
Abaixo de 2	0,5 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 2 meses
2-3	0,75 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 3 meses
Acima de 3	1,0 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 4 meses

Quadro 20.4: Ilustração da administração pamidronato.

COMPLICAÇÕES

As principais complicações são auditivas, pulmonares, cardiovasculares, ortopédicas e neurológicas. Os portadores da doença necessitam de vigilância regular para minimizar as complicações e identificá-las mais precocemente.^{9,21}

Complicações Auditivas

A OI pode manifestar complicações auditivas (figura 20.6), independentemente do tipo fenotípico expressado ou da alteração genética. Isso porque todos os espectros da doença apresentam o defeito relacionado à condução ou à porção neurossensorial ou ainda, por ambos (misto). Pode culminar em perda funcional auditiva significativa, evidenciada em 50% dos pacientes acometidos por essa doença. Tal perda está associada à fixação do estribo ou fraturas relacionadas aos ramos do estribo ou a hipervascularização da mucosa, tratando-se do defeito da condução e atrofia das células ciliadas cocleares. Além disso, a perda neurossensorial pode encontrar-se relacionada a um desenvolvimento anormal de osso na cóclea e das estruturas adjacentes.^{21, 28}

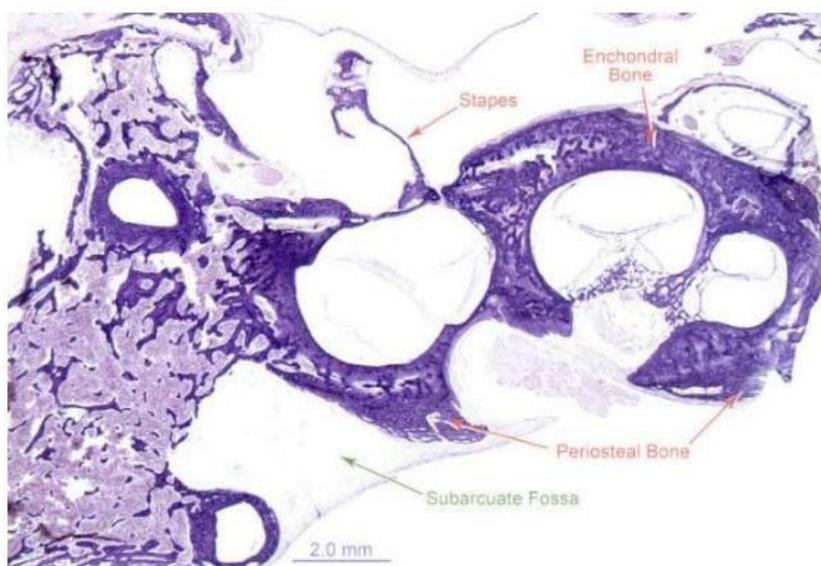


Fig. 20.6: representação da histologia referente a orelha de um paciente com OI.

Complicações pulmonares e cardiovasculares

As manifestações extra-esqueléticas respiratórias e cardiovasculares são as mais comuns, e associadas ao óbito, principalmente a insuficiência respiratória ou pneumonia. Os portadores têm deformidades na coluna vertebral (figura 20.7), colapso vertebral, alterações da caixa torácica como *pectus excavatum* ou *carinatum*, fraturas das costelas que agravam o quadro.²¹



Fig. 20.7: raio X representando um indivíduo com escoliose torácica.

Além dessas complicações cardiopulmonares relacionadas às alterações esqueléticas, podem ocorrer mudanças nesses tecidos por mutações no colágeno, originando hipoplasia pulmonar, insuficiência valvular (manifesta-se como a dilatação da raiz da aorta em adultos), além de defeitos no septo atrial e espessamento da parede ventricular esquerda.²¹

Complicações Neurológicas

As principais manifestações clínicas neurológicas são macrocefalia, hidrocefalia, siringomielia, invaginação basilar e platibasia. Esta última é desencadeada pelo achatamento da base do crânio e, posteriormente, estiramento dos nervos inferiores do crânio.²¹

Complicações Ortopédicas

Durante a fase de crescimento e desenvolvimento normal da criança, há estímulo para síntese óssea. Na OI, as moléculas de colágeno defeituosas sintetizadas ficam retidas no retículo endoplasmático, induzindo hiperativação na tentativa de atingir homeostase fisiológica. Isto gera esgotamento das células tronco e, subsequentemente, redução quantitativa de osteoblastos, células responsáveis pela síntese de matriz óssea. Em contrapartida, os osteoclastos são estimulados, degradando a matriz. Portanto, a criança apresentará crescimento lento e insuficiente do tecido ósseo, desenvolvendo diversos graus de osteopenia.^{4, 21}

Em relação ao metabolismo do colágeno, há diminuição quantitativa ou qualitativa

decorrente da mutação genética. O resultado é a fragilidade óssea gerando diversas fraturas (figura 20.8).²¹



Fig. 20.8: fratura do fêmur esquerdo do paciente com OI.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, Lorena Schneider. **Análise molecular do gene CRTAP através da técnica de PCR-SSCP – Sequenciamento em pacientes com Osteogênese Imperfeita do Espírito Santo**. 2013. 52f. Dissertação – UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO, Vitória, 2013.
2. ARAUJO, Maria de Fátima. **Estratégias de diagnóstico e avaliação psicológica**. *Psicol. teor. prat.*, São Paulo, v.9, n. 2, p. 126-141, dez. 2007.
3. ASSIS, Marcelo Camargo de et al. **Osteogenesis imperfecta: novos conceitos**. *Revista Brasileira de Ortopedia. A*, v.37, n.8, p. 323-327, Ago/Ago. 2002.
4. BARBOSA, Cecília Oliveira. **Estudo da efetividade do tratamento da osteogênese imperfeita com patrimônio dissódico no Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita do Rio de Janeiro**. 2006. 106 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher)-Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.
5. BASTOS, Fernando et al. **Osteogênese imperfeita na forma grave: relato de caso**. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 480-482, Dec. 2010.
6. BAYNES, John W.; DOMINICZAK, Marek H. **Bioquímica Médica**. 5 ed. São Paulo: Elsevier, 2019.
7. BEARY, John F; CHINES, Arkadi A. **Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-clinical-features-and-diagnosis>>. Acesso em: 18 mai. 2020.

8. BOTELHO, Ésio Daniel. **Osteogênese Imperfeita: Uma revisão de literatura**. 70f. Monografia – UNIVERSIDADE FEDERAL DE RORAIMA. Boa Vista, 2016.
9. CÉZAR, Ariela Vanone de Castro; ALVES, Bianca Leticia. **Aspectos odontológicos da Osteogênese Imperfeita**. 2019. 38f. Monografia – UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ, Taubaté, 2019.
10. CHRISTIANSEN HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. **Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta**. *Am J Hum Genet*. 2010;86(3):389-398. doi:10.1016
11. CONCEIÇÃO, Maria Fátima da. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas osteogênese imfeita**. Disponível em: <<http://www.fehosp.com.br/files/circulares/b4c4fea716e0def61b3236ea094ac59b.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2020.
12. DIAS, Diana et al. **Osteogênese imperfeita: Uma revisão**. Disponível em: <<https://interfisio.com.br/osteogense-imperfeita-uma-revisao/>>. Acesso em: 18 mai. 2020.
13. FILHO, Saint Clair Augusto Rego da Silva. **Revisão bibliográfica sobre tratamento atual da osteogênese imperfeita**. 2017. 28f. Monografia - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA, São Luís, 2017.
14. GONÇALVES, Gleidiana Rodrigues et al. **Benefícios da ingestão de colágeno para o organismo**. Revista Eclesiástica Brasileira. v.8, n.2, p. 190-207, 2015.
15. ISOLA, José Geraldo Meirelles Palma; MORAES, Paola Castro. **Estrutura e regeneração óssea - Revisão de literatura**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. v.9, n.18, Jan. 2012.
16. JOENG, Kyu Sang et al. **SERPINF1 as a Cause of Osteogenesis Imperfecta Type VI**. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971654000174>>. Acesso em: 8 jun. 2020.
17. JUDAS, Fernando et al. **Estrutura e dinâmica do tecido ósseo**. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/61497217.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2020.
18. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Texto & Atlas**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
19. Kelley BP et al. **Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome**. *J Bone Miner Res*. 26(3):666-672. 2011.
20. LIETMAN, Caressa D. et al. **Connective tissue alterations in Fkbp mice**. Human Molecular Genetics. v.23, n.18, p. 4822-4831, Mar/Abr. 2014.
21. LUIS, Vera Lúcia Ferreira. **Osteogênese Imperfeita: Diagnóstico, tratamento e prognóstico**. 2013. 39f. Dissertação – INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR – UNIVERSIDADE DO PORTO, Porto, 2013.
22. MACHADO, Cíntia de Vasconcellos et al. **Osteogênese imperfeita associada à dentinogênese imperfeita: relato de caso**. Revista da Faculdade de Odontologia da Upf. Passo Fundo, v.17, n.3, p. 1-10, Set/Dez. 2012.
23. MELO, Priscila da Câmara. **Osteogênese Imperfeita – “Ossos de Cristal” Revisão Bibliográfica**. 89f. Dissertação - UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR, Covilhã, 2015.

24. MORELLO, Roy. **Osteogenesis imperfecta and therapeutics**. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.010>>. Acesso em: 8 jun. 2020.
25. MURAHOVSKI, Ana Claudia Sayeg Freire et al. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Osteogênese imperfeita**. 2013. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-osteogenese-imperfeita-livro-2_013.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2020.
26. NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
27. NUSSBAUM, Robert L; MCINNES, Roderick R; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson genética médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
28. OTAVIO, Andressa Colares da Costa. **Aspectos Audiológicos em Osteogênese Imperfeita**. Dissertação - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Porto Alegre, 2018.
29. PASSERI, Luis Augusto; BERTOLO, Manoel Barros; ABUABARA, Allan. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos**. Rev. Bras. Reumatol. São Paulo , v. 51, n. 4, p. 404-407, Aug. 2011.
30. PEDRONI, Marcus Vinícius Costa. **Análise molecular e funcional dos genes formadores e reguladores do colágeno tipo I em pacientes com osteogênese imperfeita**. 154f. Dissertação - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP, Campinas, 2012.
31. PINTO, Wagner de Jesus . **Bioquímica clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
32. SANTILI, Cláudio et al. **Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com Osteogênese Imperfeita**. Rev Assoc Med Bras. São Paulo, v.51, n.4, p. 215-220, Jan/Fev. 2005.
33. VALADARES, Eugênia R. et al. **What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification**. Jornal de Pediatria. A, v.90, n.6, p. 536-541, Mar/Mai. 2014.
34. ZANATTA, Leila Bianchet et al. **Uso de pamidronato para o tratamento da osteoporose no sistema público de saúde no Brasil**. Rev. Bras. Reumatol. São Paulo , v. 57, n. 6, p. 514-520, Dec. 2017.

CAPÍTULO 21

PÉ TORTO CONGÊNITO

Data de aceite: 19/05/2021

Anita Regina Couto

Eduarda de Melo Morando Amaral

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Gustavo Henrique de Souza

INTRODUÇÃO

Pé torto congênito (PTC), também conhecido como talipes equinovarus congênito, é a deformidade ortopédica mais comum que necessita de tratamento intensivo. Ela é caracterizada por uma displasia de todas as estruturas distais ao joelho (músculos, tendões, ligamentos, ossos, vasos e nervos). O pé, encontra-se na posição aduto, supinado, cavo, varo e equino (figura 21.1).¹



Fig. 21.1: neonato com pé torto congênito bilateral.

As formas de pé torto congênito encontradas na clínica médica são: o pé equino varo, o pé talo-valgo, o pé talo-vertical e o pé metatarso-varo. A primeira forma citada é a mais conhecida e, geralmente, é confundida com o termo “pé torto congênito”, embora esta terminologia deva ser utilizada em caráter geral ²

O pé torto congênito identificado pela primeira vez em pinturas rupestres egípcias e a primeira forma de tratamento foi descrita na Índia, por volta de 1000 a.C. Acredita-se que, o primeiro a relatar no papel sobre essa doença foi Hipócrates, por volta de 400 a.C. Ele acreditava que o fator causal era a pressão mecânica que o feto sofria durante a vida intrauterina ³

No seu trabalho, descreveu dois princípios importantes no tratamento do pé torto, são eles: a grande maioria dos casos pode ser tratada com manipulações seriadas e, que o tratamento deve começar o mais cedo possível, afim de que as deformidades nos ossos não se tornem estabelecidas ⁴

Sua técnica para tratar essa enfermidade englobava repetições de manipulação do pé, acompanhadas pela aplicação de bandagens fortes para manter a correção. Quando a correção fosse obtida, sapatos especiais eram utilizados para manter a correção e evitar deformidades recorrentes. ⁴

Na Idade Média, a manipulação do pé torto e de outras deformidades eram feitas por cirurgiões-barbeiros, charlatães e montadores de ossos, mas não se sabe ao certo como eram feitos os procedimentos. Além disso, a próxima descrição registrada foi feita por Arcaeus em

1658, ele escreveu um capítulo sobre o tratamento do pé, onde descreveu inúmeras técnicas para o alongamento do pé, bem como registrou dois dispositivos mecânicos que eram utilizados para manter a correção. ⁴

Em 1803 foi publicado um livro por Scarpa, chamado “Memórias sobre os pés congênitos das crianças”, que fornecia uma descrição da deformidade encontrada nas crianças acometidas. Scarpa dizia que o tálus era normal tanto na forma quanto na posição e que a deformidade encontrada era causada pelo deslocamento do antepé sobre a cabeça do tálus. Também foi destacado por ele que o tratamento da enfermidade era feito através de uma manipulação vigorosa concomitante a aplicação de um dispositivo mecânico, sendo posteriormente conhecido como sapato de Scarpa. Entretanto, este tratamento não obteve sucesso quando foi utilizado por ele e devido a isso, não foi aceito pela comunidade médica. ⁴

No ano de 1806, Timothy Sheldrake publicou um livro chamado “*Distorções das pernas e dos pés das crianças*” (figura 21.2). Assim como Hipócrates, ele utilizou ataduras para o tratamento do pé torto e afirmou que a maioria de seus pacientes poderia ser curada em dois a três meses. Contudo, também reconheceu que, embora o pé da criança estivesse curado, não poderia ser deixado livre até que a criança conseguisse andar. Ademais, acreditava que a enfermidade era causada pela incapacidade dos ligamentos e dos músculos. ⁴

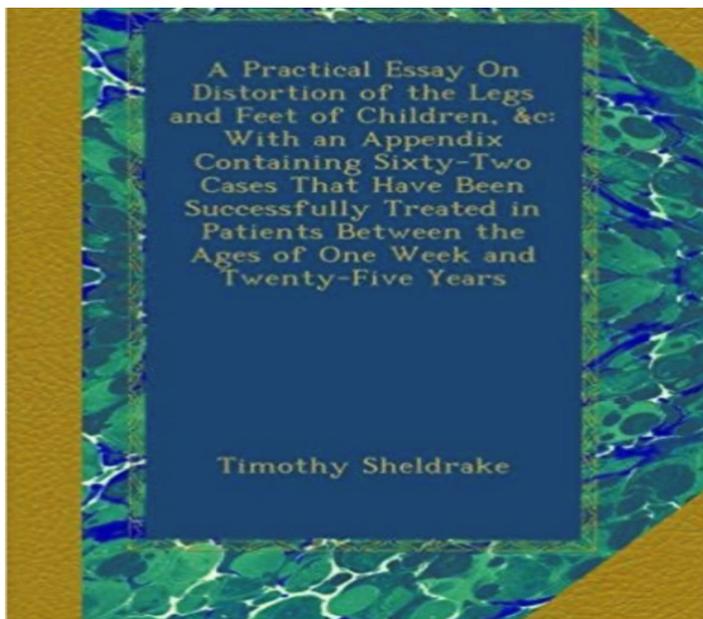


Fig.21.2: livro publicado por Timothy Sheldrake, em 1806.

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Em relação a etiologia, o pé torto pode ser classificado como idiopático, postural, neurológico ou sindrômico. O primeiro é o mais comum e ainda possui etiologia

desconhecida. O postural pode estar relacionado com a postura do feto dentro do útero. Já o pé torto congênito neurológico, está relacionado com alterações neurológicas, como a mielomeningocele. Por fim, o sindrômico está associado com outras anomalias congênitas, como a artrogripose. ¹

Em relação ao pé torto congênito idiopático, ainda não se sabe ao certo a sua origem, sendo assim, foram propostas diversas teorias que levaram em consideração causas intrínsecas e extrínsecas, como a posição intrauterina do feto, a compressão mecânica, a parada no desenvolvimento fetal, as infecções virais, as deficiências vasculares, o defeito no desenvolvimento das estruturas ósseas, os defeitos genéticos e, as alterações musculares e neurológicas. ⁵

Alguns estudos sugerem que fatores genéticos possam estar envolvidos na origem do PTC, de modo que evidenciam um aumento na incidência familiar e em gêmeos idênticos. No artigo de Wynne-Davies, ele observa que a ocorrência da doença é 17 vezes maior em parentes de primeiro grau, seis vezes maior em parentes de segundo grau e, aproximadamente igual à da população geral quando o parentesco é de terceiro grau. ^{5,6}

Wynne-Davies destaca também que em gêmeos monozigóticos, a ocorrência é de 32,5%, enquanto que em gêmeos dizigóticos, é de apenas 2,9%. Além disso, relata que pais não afetados, com uma filha afetada, têm a probabilidade de 1,16% de ter um novo filho afetado e 1,40% de ter outra filha afetada. Ele ainda propõe que a herança possa ser feita através do Efeito Threshold, ou seja, está ligada a alterações em vários genes e, possui um padrão multifatorial influenciado por fatores externos. ^{5,6}

Segundo a revista ABTP estudos mostraram que estes genes são ativados entre a décima segunda e a vigésima semana de gestação, permanecendo ativos até aos 4 anos de idade. Neste período, foi demonstrado através de exames histológicos, um aumento das fibras de colágeno e das células nos ligamentos e tendões presentes nos neonatos. Essas fibras foram encontradas em forma de feixes ondulados, conhecidos como crimps, que por sua vez são de grande importância para a definição do tratamento. ⁷

A incidência de PTC aumenta quando ocorre perda de líquido amniótico entre a décima primeira e a décima segunda semanas de gestação. Também foi observado, uma frequência na presença de contraturas, quanto mais precoce e duradoura for o período de perda do líquido. ^{8,9}

O artigo de Kawashima e Uthhoff, relata que entre a oitava e a décima semanas após a concepção, o pé passa por um estágio fisiológico similar ao pé torto congênito. Assim, surgiu a hipótese que possa ter uma parada no seu desenvolvimento, o que impediria a correção espontânea da deformidade. ¹⁰

Fatores ambientais também podem estar relacionados, porém, o único certificado atualmente é o uso do Misoprostol (medicamento que atua no trato gastrointestinal), que geralmente é utilizado como substância abortiva. Quando esses fatores ambientais não estão presentes, a criança pode nascer com uma doença, denominada Síndrome de Moebius, caracterizada pelo pé torto, paralisia facial e distúrbios da mobilidade ocular. ¹⁰

EPIDEMIOLOGIA

Em geral, a incidência do PTC é de um para cada 1.000 nascidos vivos, mas apresenta uma ampla variação conforme a etnia. Sabe-se que, a frequência dessa condição em indivíduos brancos é entre 0,93 e 1,5 para cada 1000 nascidos vivos. Nos povos polinésios, ela encontra-se mais alta, sendo 6 crianças acometidas para cada 1000 nascidos vivos. Já na raça negra, a frequência é 3 vezes maior do que os povos polinésios. Além disso, o pé torto congênito é 3 vezes mais comum em indivíduos do sexo masculino. ⁵

Cerca de 50% dos casos, o acometimento é bilateral e, quando unilateral, o membro acometido é geralmente o direito. No Brasil, particularmente em São Paulo, foi observada uma incidência de PTC de 2,17/1.000 nascidos vivos. ⁵

É notório as variações populacionais em relação à incidência de casos, de modo que, nos chineses, é encontrado cerca de 0,39 indivíduos acometidos a cada 1.000 nascidos vivos. Nos povos caucasianos, 1 a 3 casos a cada 1.000 nascidos vivos. Enquanto, nos havaianos, são afetados cerca de 7 a cada 1.000 nascidos vivos. ⁵

Ocorreu um decréscimo da incidência em parentes de primeiro, segundo e terceiro grau, mas quando o sexo feminino é afetado ocorre um número maior de acometidos. Outrossim, no caso de um dos pais ser afetado, a possibilidade de um dos seus filhos nascer com a doença é de 3 a 4% e, quando ambos são afetados, a possibilidade é de aproximadamente 15%. ⁵

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Anatomia Patológica

A relação entre os ossos que compõem o pé de indivíduos acometidos está alterada de forma complexa. Dessa maneira, as deformidades mais graves são encontradas no retropé, onde o calcâneo e o tálus estão na posição equino acentuado.

O calcâneo está posicionado medialmente e angulado em varo. Já osso navicular, possui um grave desvio medial (figura 21.3). Além disso, os ligamentos da região posterior, medial e plantar do tornozelo, estão encurtados e grossos e, todos os músculos do tornozelo apresentam encurtamento. ^{5,7}



Fig.21.3: anatomia do Pé torto congênito.

Os músculos acometidos por essa enfermidade são: o tibial posterior, o tibial anterior, o tríceps sural e os flexores longos do dedo. É importante ressaltar que, quanto mais encurtados estiverem estes músculos, mais grave será a deformidade. ⁷

O tálus possui uma má formação, que pode ser observada na figura 21.4, apresentando seu colo angulado medialmente e plantarmente. Ele pode também estar encurtado e, em alguns casos, até mesmo não ser encontrado. ^{1,7}

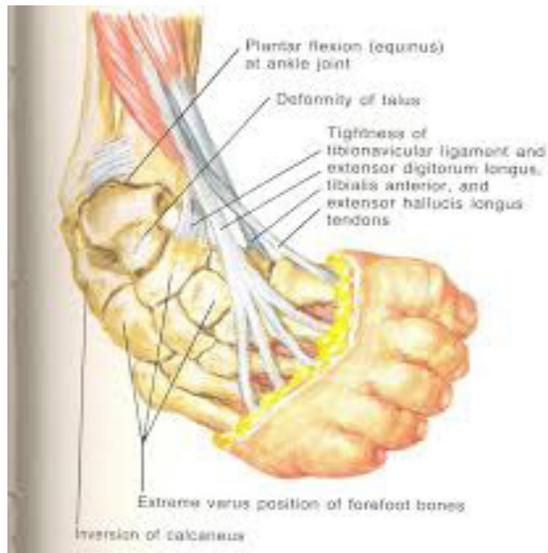


Fig.21.4: deformidade no tálus.

O osso navicular é encontrado invertido, medializado e deslocado sobre a cabeça do

tálus. Em alguns casos, ele é deparado em contato com o maléolo medial. O osso cuboide é deslocado medialmente em relação ao calcâneo. Já as articulações tarsometatarsais e as diáfises dos ossos, estão todas deslocadas medialmente, causando adução do antepé, originando o cavo. ⁷

O ligamento calcaneonavicular plantar possui encurtamento. Já os ligamentos das regiões posterior e medial, além daqueles das regiões de articulações do tarso, são espessados. Devido a isso, o pé fica na posição equino e, os ossos navicular e calcâneo, em adução e inversão. ⁷

Em diversos trabalhos encontrados na literatura, foram descritas a presença de músculos atípicos em pacientes que possuíam o pé torto congênito. Atualmente, foi descoberto através do estudo de vários casos, que a sintomatologia clínica dos indivíduos pode estar relacionada com a presença destes músculos, sendo eles o músculo soléio acessório e flexor *digitorum accessorius longus* (figura 21.5). ¹²

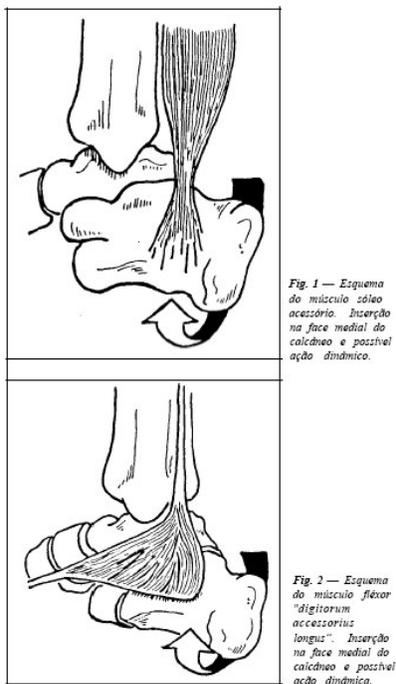


Fig.21.5: músculo soléio acessório e músculo flexor digitorum accessorius longus.

Os sinais e sintomas mais encontrados devido à presença destes músculos são o aumento de volume na região póstero-medial do tornozelo e a dor aos esforços físicos. Além disso, em alguns casos, o aumento de volume apresenta-se similar à um tumor de partes moles, porém não causa nenhum desconforto para os pacientes. ¹²

QUADRO CLÍNICO

O PTC é caracterizado por um quadro clínico típico. Inicialmente, é recomendado realizar uma anamnese completa, afim de identificar uma possível causa para o surgimento dessa enfermidade. Por isso, a criança portadora da deformidade congênita deve ser examinada como um todo. ⁷

Durante o exame físico, uma simples inspeção já possui grande valor para a avaliação clínica do paciente, uma vez que podem ser encontradas as seguintes alterações morfológicas: adução no antepé e mediopé, varo e equino no retropé e, cavo no aspecto plantar interno (figuras 21.6 e 21.7). ⁷



Fig.21.6: adução do antepé e mediopé.



Fig.21.7: cavo no aspecto plantar interno.

Também é possível observar no mediopé uma intensa convexidade da borda lateral, além disso, a presença de uma prega medial com sulco profundo, sendo esta, referência de um prognóstico mais reservado. Já na análise do retropé, é necessário avaliar a presença

de prega posterior, sua posição em relação ao calcâneo e sua profundidade. Ademais, frequentemente, durante a inspeção, é visualizada atrofia da panturrilha, principalmente em casos de PTC unilateral.⁷

Na inspeção dinâmica, deve ser observada a qualidade da marcha e a mobilidade articular do antepé, mediopé e retropé. A marcha característica dos portadores de PTC é a claudicante, tornando-se mais intensa quando o indivíduo possui a enfermidade bilateralmente.⁷

Ademais, a estética do pé piora com o tempo, pois durante a fase de apoio da criança, o peso corporal é sustentado sobre a borda lateral do pé e sobre a borda do maléolo fibular. De tal modo, haverá, por conseguinte, um aumento dos desvios, surgindo mais deformidades na estrutura.⁷

Durante a palpação, é recomendado avaliar a flexibilidade e o grau das deformidades encontradas no pé. Dessa maneira, deve-se palpar o calcâneo e os tendões dos músculos tríceps sural e tibial posterior. Geralmente, o calcâneo é encontrado elevado e, os tendões espessados e encurtados. Também é importante avaliar o grau de atrofia da panturrilha, principalmente, nos casos unilaterais.⁷

Outrossim, na avaliação, também é possível observar a cabeça e colo do tálus na face lateral do pé. Ainda na palpação, pode-se perceber o maléolo lateral mais posteriormente. Já na face interna do pé, é possível encontrar o osso navicular praticamente em contato com a margem anterior e distal do maléolo medial. Por fim, os ligamentos e a cápsula articular, são sentidos nas regiões posterior e medial das articulações do tornozelo e subtalar.⁷

Além disso, no mediopé, são avaliados durante a palpação três sinais clínicos, sendo eles a intensidade da convexidade da borda lateral do pé, a presença e profundidade da prega medial e, a intensidade da projeção do colo e cabeça do tálus. Assim também, no retropé, são avaliados outros três sinais, que são a presença e a intensidade da profundidade da prega posterior, o grau de projeção do calcâneo e, o grau de redução do equino.⁷

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de Pé Torto Congênito pode ser obtido no pré-natal, através do exame de ultrassonografia (figura 21.8). Apesar disso, o diagnóstico efetivo só acontece após o nascimento, com a realização do exame físico, não sendo necessário exames complementares, como radiografias.¹¹



Fig.21.8: diagnóstico pré-natal de PTC através da ultrassonografia.

Classificar essa alteração óssea de acordo com a gravidade é de extrema importância, pois ajuda na comparação dos métodos de tratamento e nos seus respectivos resultados. O PTC apresenta uma expressão variável e, por isso, existem algumas classificações, nas quais algumas consideram apenas os aspectos radiológicos enquanto outras consideram também os aspectos clínicos. As principais classificações são a de Dimeglio e a de Pirani.^{1,5}

Na classificação de Dimeglio, o profissional examinador precisa aplicar uma força corretiva e observar quatro critérios (quadro 21.1), que são: o varo no plano frontal, a derrotação do bloco calcâneo-antepé e a adução do antepé, ambas no plano horizontal e, o equino no plano sagital. Nessa classificação, os parâmetros são analisados quanto a redutibilidade, sendo que um ponto é adicionado na presença de cada alteração. Já a classificação de Pirani é mais recente e, por isso, ainda está em fase de validação. Nesse caso, são analisados três parâmetros no retropé e outros três parâmetros no mediopé (figura 21.9), sendo que cada variável pode ser pontuada em zero, meio ou um ponto.^{1,5}

1) Faz-se a redução gentil do pé e, então, avalia-se a deformidade residual do eqüino, do varo, da supinação e da adução, pontuando-se da seguinte forma:	
+ 45°	4 pontos
45° a 20°	3 pontos
20° a 0°	2 pontos
0 a (-20°)	1 ponto
menos que (-20°)	0
2) Avaliam-se, então, outros quatro parâmetros e adiciona-se mais um ponto para a presença de cada um deles:	
Prega posterior	1 ponto
Prega medial	1 ponto
Cavo	1 ponto
Condição muscular ruim	1 ponto
Dessa forma, a nota máxima é 20 e a graduação é feita da seguinte forma:	
Grau 1 - < 5	Benigno
Grau 2 - 5 < 10	Moderado
Grau 3 - 10 < 15	Grave
Grau 4 - 15 < 20	Muito grave

Obs.: Entende-se como condição muscular ruim: contratura do tríceps, do tibial posterior e fibulares e ausência de dorsiflexão voluntária em eversão e pronação.

Fonte: Baseado em: Dimeglio A, Bensahel H, Souchet P, Mazeau P, Bonnet F. Classification of clubfoot. J Pediatr Orthop. 1995;4:129-36.

Quadro.21.1: critérios de classificação do PTC segundo Dimeglio.



Fig.21.9: variáveis da classificação de Pirani.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento do Pé Torto Congênito apresentou diversas fases com o passar do tempo. Na década de 30, houve ascensão do método de Kite, entretanto, logo após começaram a surgir novos métodos na literatura, já que o método de Kite era bastante longo e artesanal.¹³

Existem diferentes formas conservadoras de tratar o PTC, ou seja, sem a intervenção

cirúrgica, através do uso de massoterapia fisioterápica associada ao uso de órtese, manipulações contínuas com o uso de máquina de mobilização passiva e, manipulações corretivas associadas ao uso do gesso, sendo os métodos de Kite e Ponseti os mais usados. O tratamento cirúrgico só é indicado em casos que o tratamento conservador não alcançou um resultado satisfatório e, tem como objetivo, a resolução total do quadro em um único procedimento¹. Alguns métodos utilizados para o tratamento do PTC são:

- Método de Kite: surgiu em 1932 e visava corrigir separadamente cada componente do PTC. Nesse caso, é feita uma abdução do pé com fulcro no mediopé e apoio na articulação calcaneocuboidea para a correção do aduto, já a correção do varo é feita com eversão do retropé, com a utilização de cunhas ou trocas gessadas. Os equinos do retropé e do antepé são corrigidos com a dorsiflexão de forma progressiva.⁵
- Liberação posteromedial: a partir dos anos 70, a liberação extensa das partes moles tornou-se um método bastante utilizado, com foco na liberação posteromedial. Entretanto, ocorria com frequência a complicação de hipercorreção com valgismo no retropé. Em decorrência disso, as cirurgias atualmente reparam somente as estruturas essenciais para a correção.⁵
- Método de Ponseti: esse método utiliza manipulações e trocas gessadas de forma seriada, uso de órtese de abdução e secção percutânea do tendão calcâneo. Por ser um método com ótimos resultados, passou a ser utilizado em pés complexos e resistentes, pés com recidiva, em crianças mais velhas e também nos casos não idiopáticos. De acordo com Ponseti, o tratamento deve ter início nos primeiros dias de vida, seguindo intervalos de cinco a sete dias, sendo o cavo a primeira deformidade a ser corrigida.^{5,11}

O prognóstico do Pé Torto Congênito é variável, pois depende da gravidade da deformidade inicial. De tal modo, os resultados dos tratamentos conservadores e cirúrgicos variam de acordo com cada caso, podendo ser satisfatório ou não¹³.

COMPLICAÇÕES

Nos casos de PTC, é importante ter a certeza de que não se trata de parte de quadros síndrômicos ou neurogênicos, além disso, também é preciso examinar os quadris para analisar se há ou não possibilidade de associação com displasia do movimento. Apenas de não ocorrer com frequência, há também o risco de fratura dos ossos da perna no decorrer do tratamento de PTC. Ademais, os casos de PTC associados à quadros síndrômicos estão relacionados ao maior risco de fraturas iatrogênicas, já os casos de PTC negligenciados apresentam deformidades que se tornam mais rígidas com o passar do tempo, dificultando a correção.¹

REFERÊNCIAS

- 1) MERLLOTTI, M. H. R.; BRAGA, S. R.; SANTILI, C.; **Pé torto congênito**; *Rev. Bras. Ortop.*; 2006; 41(5): 137-44.
- 2) SANTIN, R. A. L.; HUNGRIA FILHO, J. S.; **Pé torto congênito**; *Rev. Bras. Ortop.*; 2004; 39(7): 137-44.
- 3) PARSA, A.; MOGHADAM, M. H.; JAMSHIDI, M. H.; **Deformidades reincidentes e residuais do pé torto após a aplicação do método de Ponseti: uma revisão contemporânea**; *Arch Bone Jt Surg*; 2014; 2 (1): 7-10.
- 4) DOBBS, M. B.; MORCUENDE, J. A.; GURNETT, C. A.; Ponseti IV: **Tratamento do pé torto idiopático: uma revisão histórica**; *Iowa Orthop J*; 2000; 20: 59-64.
- 5) MARANHO, D. A. C.; VOLPON, J. B.; **Pé torto congênito**; *Acta Ortopédica Brasileira*; Vol. 19 (3); p. 163-169, 2011.
- 6) WYNNE-DAVIES, R.; **Genetic and environmental factors in the etiology of talipes equinovarus**; *Clin Orthop Relat Res*; 1972; 84: 9-13.
- 7) RUARO, A. F.; et al; **Conceito atualizado no tratamento do pé torto congênito idiopático**; *Revista ABTPé* 3.2; 2009.
- 8) TREDWELL, S. J.; WILSON, D.; WILMINK, M. A.; **Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial Group (CEMAT) and the Canadian Pediatric Orthopedic Review Group: Review of the effect of early amniocentesis on foot deformity in the neonate**; *J. Pediatr. Orthop.* 2001; 21(5): 636-41.
- 9) CHRISTIANSON, C.; HUFF, D.; et al; **Limb deformations in oligohydramnios sequence: effects of gestational age and duration of oligohydramnios**; *Am. J. Med. Genet.*; 1999; 86(5): 430-3.
- 10) KAWASHIMA, T.; UHTHOFF, H. K.; **Development of the foot in prenatal life in relation to idiopathic club foot**; *J. Pediatr. Orthop.*; 1990; 10(2): 232-7.
- 11) LOURENÇO, A. F.; PINTO, J. A.; **Pé torto congênito**; Sociedade de Pediatria de São Paulo; disponível em: www.spsp.org.br; acesso em: 19 mai. de 2020; 2012.
- 12) SODRÉ, H.; **Músculos anômalos no pé torto equinovaro congênito**; *Rev. Bras. Ortop.*; 1994; 29 (1/2).
- 13) GALVÃO, J. F. S.; et al; **Avaliação do tratamento do pé torto congênito pela técnica de liberação de partes moles póstero-plantares precoce**; *Revista Brasileira de Ortopedia*; Vol. 36 (3); 2001.
- 14) SODRÉ, H.; et al; **Hipercorreção pós-operatória no pé torto equinovaro congênito**; *Revista Brasileira de Ortopedia*; Vol. 31 (7); 1996.

CAPÍTULO 22

RETOCOLITE ULCERATIVA

Data de aceite: 19/05/2021

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos

Victória Toledo Silva

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Leandro Urquiza Marques Alves da Silva

Érika Marquezan Assumpção

inúmeros os casos de DII que não passavam por diferenciações. No entanto, em 1954, Erick Brooke relatou aspectos patológicos distintos para doença de Crohn e RCU, que não foram aceitos. Por fim, somente em 1959 que o Dr. H. E. Lockhart-Mummery tornou relevante o reconhecimento da diferença entre as duas doenças em questão e, foi a partir de então que a DC e a RCU passaram a ser vistas como duas patologias separadamente.^{4,13}

INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) caracteriza-se por um processo inflamatório causador de lesões erosivas e sangramento intestinal. Essa patologia acomete a camada mucosa e submucosa do cólon e do reto, sendo que o reto está envolvido em 95% dos casos. A sua etiologia é multifatorial, não se sabe ao certo, mas tudo indica que envolve fatores genéticos, ambientais e autoimunes que levam a uma resposta inflamatória do corpo contra ele mesmo, o reconhecendo como elemento estranho. Junto a doença de Crohn (DC) é classificada na categoria “doença inflamatória intestinal” (DII).¹²

¹⁵

Em 1859, o Dr. Samuel Wilks, patologista em Londres, publicou a autópsia de uma mulher de 42 anos, a qual foi a óbito após vários meses com sintomas de diarreia e febre, associados a inflamação ulcerosa da porção final do intestino grosso; esse foi o primeiro caso de RCU descrito. Com o fato de os sintomas das doenças no trato gastrointestinal serem parecidos, eram

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A retocolite ulcerativa é uma patologia multifatorial que envolve a alteração de uma série de fatores genéticos que implicam na codificação de proteínas envolvidas no sistema autoimune, além disso, na cascata inflamatória. Ela é certamente uma doença de origem poligênica, que determina um fenótipo junto ao ambiente. Pesquisas para a definição da arquitetura genética de doenças inflamatórias intestinais, feitas pela “Genome-wide association” mostram que 60 locus estão ligados a causas de DII, no entanto, 21 desses estão ligados somente a RCU e, 16 ligados em ambas patologias.²⁰

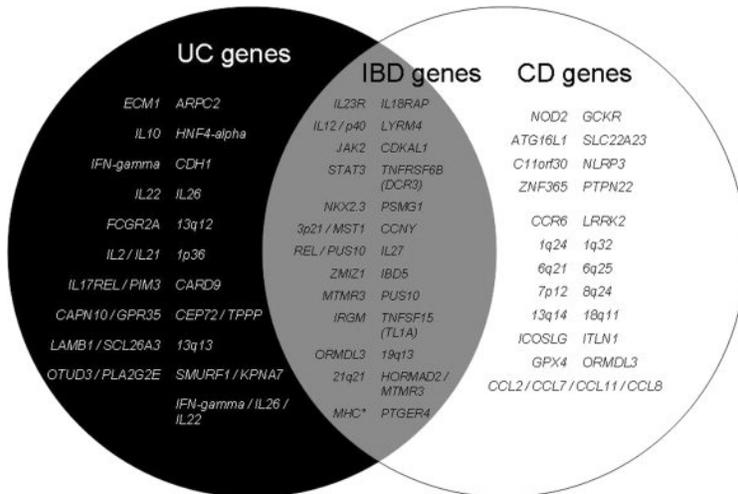


Fig. 22.1: os genes envolvidos nas doenças inflamatórias intestinais

As células calciformes na camada mucosa do cólon e reto são as maiores produtoras de muco, o qual desempenha um papel importante contra as bactérias no intestino. No entanto, na RCU é possível perceber uma camada deficiente dessa proteção, o que pode facilitar a invasão das bactérias nas células intestinais e causar a ativação da imunidade adaptativa, levando a inflamação no local. Isso ocorre porque pacientes com RCU tem uma menor indução dos fatores Hath1 e KLF4, importantes para a diferenciação das células calciformes. Com isso, há diminuição dessas células na superfície das criptas intestinais, mas quantidades normais na parte média e base delas. Além disso, a proteção contra as bactérias também é realizada através das defencinas no intestino, as quais permanecem inalteradas na RCU, porém essas não estão localizadas no muco, o que permite a entrada da bactéria através do epitélio.¹⁶

É importante ressaltar que os pacientes com RCU apresentam genes mutados que codificariam para a formação de uma camada de células epiteliais normais. Dessa maneira, alterações na barreira epitelial intestinal fazem parte da patologia. Essa barreira tem por sua finalidade a proteção de micróbios patogênicos e toxinas.^{7, 18}

O gene HNF4A, encontra-se afetado em pacientes com RCU, sobre-expresso no cromossomo 20q13. Esse gene, com suas ações, faz manter regulado junções aderentes, apertadas e desmossomos, o que mantém a organização do epitélio. Devido fato de apresentar maior expressividade pelo receptor induzido, esse gene se correlaciona com uma resposta do corpo a patogenia, tentando recriar a integridade da mucosa. No entanto, há quem diga que ele é sub-expresso na enfermidade, levando a uma maior permeabilidade do intestino.¹⁶

Ademais, na RCU também existem modificações da expressão da E-caderina, uma molécula codificada pelo gene CDH1, que se localiza no braço longo do cromossomo 16 (16q22) e é responsável pelas junções de adesão e de junções apertadas. A mutação desse gene consiste na substituição de uma adenina por uma guanina fazendo assim com que haja diminuição da estabilidade do epitélio, causando, por tanto, uma maior probabilidade

de formação de úlceras e uma dificuldade da entrada de células no local para recobrir a lesão.¹⁶

É possível encontrar também mutações no gene ECM1, no cromossomo 1, especificamente 1q21.2. Esse gene codifica a glicoproteína extracelular da matriz proteica 1, que é expressa nos epitélios ao longo do intestino. Essa glicoproteína é importante na imunorregulação por ativar o fator NF-k/B, que por sua vez ativa fatores inflamatórios. Duas mutações são encontradas no gene ECM1, sendo a primeira uma troca de citosina por uma timina, a nível nucleotídeo, a qual foi denominada de mutação T130M e a segunda denominada de G290S, a nível proteico, sendo uma troca de glicina por serina.¹⁶

O revestimento do intestino possui a lâmina basal, que é formada a partir da associação de uma série de lâminas. Isso ocorre para que haja adesão das células no epitélio do intestino. Contudo, os portadores de RCU têm uma mutação em um gene que codifica a sub-unidade beta1 presente nas lâminas 1,2,10. Esse gene é chamado de LAMB1 e está localizado no cromossomo 7, braço longo, posição 31. Nesse caso, a alteração presente é a substituição de uma adenina por uma guanina.¹⁶

Ainda relacionado a camada epitelial do intestino, pacientes com RCU mostram uma alteração no gene GNA12, localizado no cromossomo 7p22. Esse gene codifica a G-alfa12 que desempenha a função de ligação entre as junções apertadas nas células epiteliais.¹⁶

Para a atividade correta do trato gastrointestinal é de extrema necessidade o bom funcionamento do sistema imune, que por sua vez, nos pacientes com RCU, há uma série de alterações. Associado a uma primeira linha de defesa do intestino temos: macrófagos, monócitos, células dendríticas, neutrófilos, células epiteliais e células da imunidade adaptativa. Essas células, possuem receptores PRRs que detectam regiões microbianas invariáveis. Além delas, temos *Toll-like receptores* (TRLs) e lectinas do tipo C (CTLs), que se localizam na membrana celular e identificam PAMPs. Quando os PAMPs são identificados, há ativação do fator de transcrição de NF-kB (fator nuclear kappa B) e AP-1 (proteína ativadora 1) que levam a ativação de citocinas, portanto ativação de uma cascata inflamatória.¹⁸

Além disso, há o gene HLA, presente na região do MHC no cromossomo 6, que tem a função de codificar genes envolvidos na resposta imunológica. Mais especificamente, a região do alelo HLA DRB1 0103 retém uma variante rara da RCU. Essa alteração se mostra relevante ao se tratar do fenótipo da patologia e, esse alelo raro mostrou-se presente também em pacientes com DC, com inflamação na parte do cólon, o que leva a presumir que o HLA gera risco tanto em DC quanto em RCU.²⁰

O gene IL23R, que codifica para a interleucina 23, é um gene alterado tanto na RC quanto na DC, e está localizado no cromossomo 1p. A IL23 é uma citosina heterodimérica, que junto à interleucina 6 e ao TGF-Beta tem a capacidade de estimular às células TCD4 a se transformarem em células Th17, que são pró inflamatórias, e também estimulam o aumento da produção de IL17. A mutação do gene IL23R faz com que ele esteja sobre expresso, no caso das doenças inflamatórias intestinais, fazendo assim estimular a produção de mais células inflamatórias.²⁰

Outrossim, a IL10 tem papel importante na regulação do aspecto inflamatório, é considerada uma interleucina anti-inflamatória. No caso da RCU, o receptor dessa citocina

está sub expresso, desta maneira, caso haja uma inflamação por microbiota na mucosa do cólon, terá uma restrição dos fatores anti-inflamatórios, causando um alto nível de inflamação. Para entender melhor, é preciso saber que existe a perda da função de dois genes que codificam para o receptor, sendo eles IL10RA e IL10RB. Desse modo, os pacientes que apresentam essa patologia, falham em suprimir a liberação de TNFalfa, uma vez que essa supressão é realizada pela IL10. Além disso, a falha em IL10RB resulta em falta de IL10R2, subunidade. As interleucinas IL 22, IL26 e IFN γ , com genes localizados no cromossomo 12 (12q15), são heterodiméricas, e uma de suas subunidades é IL10R2, fazendo com que essas também sejam afetadas.¹²

EPIDEMIOLOGIA

Os casos de RCU estão crescendo ao redor do mundo, assim como no Brasil é possível identificar um aumento de casos da patologia. Contudo, ainda assim, a notificação é bastante imprecisa, uma vez que em muitos laudos médicos não são colocados a doença em si, mas sim sintomas dela, como dores abdominais e diarreia.³

Levando em consideração a prevalência e a incidência de cada país, é notório que os países mais desenvolvidos são os mais acometidos, quando comparados aqueles em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. Entretanto, ainda não se sabe ao certo a atribuição correta disso, mas a nutrição, os fatores socioeconômicos e a exposição ambiental são alguns fatores relevantes. No norte da Europa e na América do Norte, a incidência varia de 9 a 20/100.000 pessoas, sendo variável de acordo com cada região. No Brasil, uma estimativa feita a partir de dados do DATASUS mostra a prevalência de 46/100.000 pessoas e incidência que varia de 1,86 a 3,09/ 100.000 pessoas por ano. Acredita-se que assim como ao redor do mundo, esse número sofra variações relacionadas as regiões. Já nos países a Ásia e Oriente Médio há menos acometidos, levando a conclusão de que grande parte dos casos dessa patologia se concentram na região ocidental.⁸

A doença não apresenta predileção por sexo, tendo números de casos compatíveis entre os dois. Além disso, pode acometer qualquer faixa etária, contudo, com maior incidência na adolescência até a fase adulta e com um segundo pico no início da idade avançada, de 60 aos 70 anos. Já em relação a etnia, apresenta maior prevalência na “raça” branca.^{3,8}

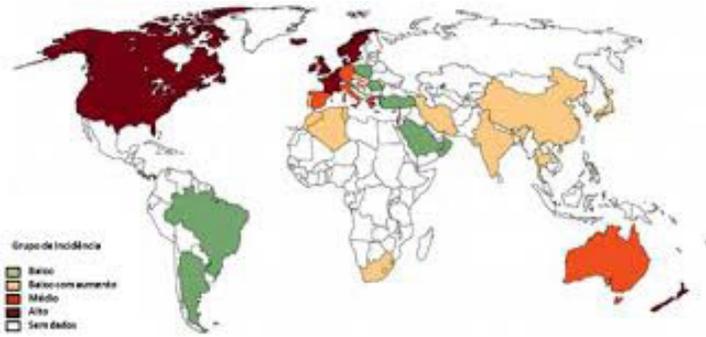


Fig. 22.2: distribuição mundial das doenças inflamatórias intestinais (DII)

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

As alterações clínicas da RCU podem variar de paciente para paciente e de acordo com a extensão inflamatória. Desse modo, é importante saber que essa patologia apresenta 3 classificações distintas relacionadas ao local acometido, sendo elas: proctite, quando apenas o reto é afetado; colite esquerda, quando há presença de inflamação até a flexura esplênica e a colite extensa nos casos de acometimento de todo o cólon. ^{4,19}

O sintoma mais comum nos pacientes que apresentam essa patologia são fezes com presença de sangue ou muco, devido as úlceras intestinais causadas por ela. Além disso, é comum apresentar quadros de diarreia e também um aumento de mais de 10X no número de evacuações diárias. Outros sintomas podem ocorrer, como urgência fecal, dores abdominais, febre, náuseas, vômito, emagrecimento e desidratação. ^{4,19}

A clínica varia entre os pacientes, de modo que alguns mantêm uma sintomatologia persistente e arrastada, enquanto outros podem apresentar os sintomas apenas em um período do dia. Ainda assim, há casos que apresentam fases de remissão e reincidência. ^{4,11}

Devido ao fato de apresentar a sintomatologia semelhante a outras doenças e de possuir uma grande variedade desses sintomas entre seus portadores, deixa, muitas vezes, de ser diagnosticada e de receber a contagem de prevalência e incidência correta. ^{4,19}



Fig. 22.3: colonoscopia mostrando RCU de forma leve, moderada e grave

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico começa a partir da avaliação clínica, visto que o histórico do paciente tem grande relevância para o fechamento do caso. Desse modo, alguns questionamentos

como por exemplo: quando iniciou o quadro, foi utilizado algum tipo de medicamento, há fator de melhora ou piora, em algum momento do dia há predomínio dos sintomas, entre outros, são de extrema importância, uma vez que os sintomas dessa doença são comumente encontrados em outras patologias como intolerância a lactose ou intoxicação alimentar e, portanto, podem levar a uma redução nas hipóteses diagnósticas.¹⁹

Exames complementares são necessários na elucidação do diagnóstico, sendo o “padrão ouro” universal, a colonoscopia. Ela consiste na visualização do cólon do paciente, proporcionando uma imagem da mucosa, que por sua vez é a área afetada por essa patologia. A partir da gravação realizada durante esse procedimento, é possível descrever de forma completa as características das lesões, hemorragias, edemas, entre outros, possibilitando uma melhor visualização da gravidade e extensão da doença. Ademais, durante o procedimento pode ser colhido a biópsia para a análise histopatológica.^{10, 19}

Além disso, os exames de sangue são realizados para complementar o diagnóstico. Através deles, é possível ter uma dimensão nutricional do paciente e também analisar a hidratação. Como um dos sintomas ligados a patologia é a diarreia, é válido a procura por anemia, desnutrição e desidratação. Outrossim, é possível e importante analisar a proteína C reativa (PCR), que marca processos inflamatórios e infecciosos. A taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS), hemoglobina, albumina, nível férrico e leucócitos também devem ser vistos.^{13, 18}

Recentemente, tornou-se válido a realização da ressonância magnética na RCU, com o objetivo de acompanhar o caso. Neste método, é possível fazer a análise do agravamento ou remissão da inflamação, antes, durante e depois do tratamento.¹⁸

Por fim, o exame fecal também possui sua importância para o diagnóstico. Tanto o exame parasitológico, como o exame com a finalidade de encontrar calprotectina, que por sua vez é uma proteína encontrada nas fezes de pacientes com DII e, trata-se de uma proteína que fica no citoplasma dos neutrófilos e são liberadas com a lise celular.^{14, 19}

TRATAMENTO

Em princípio, é importante ressaltar que a RCU não possui cura definitiva, porém, há alguns tratamentos para redução dos sintomas, impedindo agravos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes, de modo que esses tratamentos variam de acordo com a gravidade e área de extensão das lesões.⁶

O fármaco mais utilizado para as apresentações leve e moderada da patologia é o ácido 5-aminosalicílico (sulfassalazina). Ele é um pró- fármaco com início da absorção no jejuno, passando posteriormente pelo cólon, onde é transformado no fármaco ativo, denominado 5-ASA. De mesmo modo, há outros medicamentos que possuem o 5-ASA em sua forma ativa, como por exemplo a mesalamina, que por sua vez, tem sua absorção e ativação somente no cólon. Os medicamentos que consistem em 5-ASA possuem efetividade em 80% dos pacientes aderentes ao tratamento de modo que, mesmo com a doença em remissão, o tratamento é feito para manutenção.²¹

Já nos pacientes com a doença em estado de moderado a grave, é indicado o uso de esteroides para a remissão da doença, no entanto, esses não devem ser utilizados por

um longo período de tempo, pois os efeitos colaterais passam a ter grande relevância. Entre os corticoides, a prednisona oral é o tratamento de primeira escolha, contudo, nos casos de remissão com esse fármaco, em que o paciente apresentar crises agudas, é necessário a hospitalização para tratamentos com a metilprednisona por via endovenosa.²¹

A utilização de esteroides não deve ser usada para a manutenção da remissão e desse modo, outros fármacos são utilizados, como por exemplo as tiopurinas. Esses medicamentos não são capazes de induzir uma remissão, mas são eficazes para mantê-la. Contudo, eles demoram bastante tempo para atingir seu efeito em totalidade, podendo levar até três meses para ter eficácia. Devido aos efeitos adversos (como a leucopenia) causados por esses medicamentos, é necessário realizar uma avaliação constante do paciente.²¹

Já os anti-TNF podem ser utilizados tanto para induzir a remissão, quanto para mantê-la. São indicados para os pacientes que não obtiveram sucesso aos tratamentos de primeira escolha e, também para aqueles que fazem a utilização de glicocorticoides. Há três agentes considerados anti-TNF eficazes para RCU: infliximabe, adalimumabe e golimumabe. É importante ressaltar que os pacientes tratados com essas drogas possuem maior risco de ter infecções.²¹

Outrossim, a ciclosporina também é indicada nos casos de RCU. Ela é um imunossupressor de resposta rápida e que possui grande eficácia, apresentando 60% de melhora do quadro após tratado. Contudo, não deve ser usado de maneira prolongada, visto que seus efeitos colaterais se tornam relevantes, geralmente, apenas após 3 meses do início do tratamento.^{6,21}

É também de suma importância os tratamentos não medicamentosos para as DII, visto que os pacientes com RCU normalmente apresentam quadros de nutrição inadequada. Desta maneira, é importante que a alimentação seja programada de acordo com cada caso, mas ainda assim, é preferível uma nutrição diversa.^{6,21}

PROGNÓSTICO

O envolvimento totalitário do cólon não ocorre na maioria dos casos, no entanto, os pacientes que possuem tal grau de desenvolvimento da doença contam com um mal prognóstico da doença, pois pode exigir cirurgias como tratamento, o que sempre eleva o nível de risco. Além disso, esses pacientes tem uma maior pré disposição a desenvolvimento de câncer secundário a RCU.¹¹

A necessidade de utilizar corticoterapia também não revela um bom prognóstico, uma vez que esses medicamentos acabam levando a consequências para todo o corpo, de forma fisiológica.¹¹

De maneira geral na maioria dos casos o prognóstico da doença é bom, apesar de não levarem a cura da patologia, os medicamentos podem fazer com que os pacientes passem até mesmo anos sem sintomas, aumentando sua qualidade de vida.¹¹

COMPLICAÇÕES

O megacólon tóxico é uma possível complicação de pacientes portadores de RCU. Ele se caracteriza por uma dilatação do cólon na qual seu diâmetro ultrapassa 5,5 cm, além de sinais de toxicidade sistêmica como febre, anemia, taquicardia, distensão abdominal, velocidade de hemossedimentação >30 mm/hr. Um dos exames realizados para identificação dessa complicação, a partir de método de imagem, é o raio-x.

O motivo pelo qual essa complicação acontece, está relacionado com a perda de motilidade do cólon, que é resultado da inflamação de inervações. Desse modo, a redução dos movimentos peristálticos intestinais, concomitante ao quadro de edema, leva a dilatação ocorrente. Além disso, existem alguns fatores de risco que podem levar ao aumento desse comprometimento, como por exemplo, a imunossupressão, diabetes e insuficiência renal, sendo sua incidência de aproximadamente 5% em pacientes que apresentem RCU de forma grave.^{2, 11,15, 17}

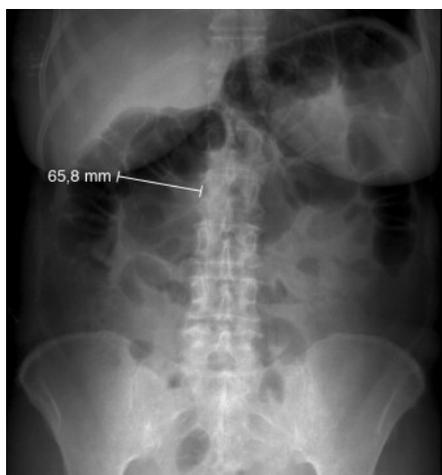


Fig. 22.4: radiografia de megacólon tóxico

A retocolite ulcerativa aumenta o risco de desenvolvimento de câncer colorretal, porém ainda não se sabe ao certo o motivo desse fator e os pacientes mais propensos a essa complicação são aqueles portadores de RCU a mais de 8 anos. Esses, devem realizar exames, como a colonoscopia, para investigação de carcinoma a cada 1 ou 2 anos. A prevalência estimada de câncer colorretal em pacientes com RCU é de 3,7%.^{1,9}

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, S.S. **Correlação entre doença inflamatória intestinal e doença do refluxo gastroesofágico**- programa de pós-graduação em ciência da saúde mestrado em ciência da saúde (dissertação), Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2019
2. BARREIRO, P. et al. **Megacólon tóxico como forma de apresentação de colite ulcerosa grave: um desafio clínico**. GE Jornal Português de Gastrenterologia. Vol 19, Issue 5, September- October 2012, pages 251-254.

3. CANHIZARES, T.M. **O papel da *Escherichia coli* na retocolite ulcerativa (dissertação)**- obtenção do título de mestre no programa de pós -graduação, UNESP, Botucatu, São Paulo, 2017
4. CUNHA, V.O; LEÃO.V.G. **Caracterização fisiopatologia da doença inflamatória intestinal, retocolite ulcerativa.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Vol.28,n.4,pp.58-64 (Set- Nov 2019)
5. GOTTARDI. L.,et al; **Relato de caso: retocolite ulcerativa em crianças com 8 anos.** Rev Med Minas Gerais 2018;28 (Supl 2): S23-S127
6. HOFFMANN, B.C.P. **Sintomas Psicossociais, Tratamento e adesão em Retocolite Ulcerativa**- conclusão do curso de farmácia, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2018
7. LANNA, CC., et al. **Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa.** Rev. Bras. Reumatol. vol.46 suppl.1 São Paulo, Junho 2006
8. Lynch, D.W; HSU. Ronald. **Ulcerative Colitis**, December 17, 2019
9. OLIVEIRA ,A.R., et al . **“ A importância da colonoscopia nas doenças inflamatórias intestinais”.** Revista de Saúde. 2019 Jan./Jun.;10 (1) Suplementos: 08-12
10. RIOUX. K; MD. PhD; **Inflammatory Bowel Diseases**, Vol 14, Issue suppl_2,1 October 2008, pages S52-S53
11. SANTOS, A.S., et al; **Megacólon tóxico associado a colite por clostridium difficile em grávida com infecção VIH.** Arq Med vol.27 no.5 Porto out. 2013 - megacólon toxico;
12. SANTOS, L.A.A. **Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão.** Nutrire, 2015 Dec;40(3):383-396
13. SANTOS, S.C. Doença de Crohn. **Trabalho de conclusão de curso (monografia)**- pós graduação em análises clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2011.
14. SILVA, A.P.F.S. **Avaliação imunoquimiluminescente e imunoistoquímica da calprotectina em doenças inflamatórias intestinais.** Programa de pós graduação em patologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017
15. SOBRADO, C.W; SOBRADO, LF. **Manejo da colite ulcerativa aguda grave: atualização terapêutica.** ABCD Arq Bras Cir Dig Artigo de Revisão 2016;29(3):201-205.
16. SOUSA, J.Q.B.R.M.S. **Suscetibilidade genética da doença inflamatória intestinal;** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica, Faculdade Fernando Pessoa, Porto, 2012.
17. STRONG.A.S. **Management of Acute Colitis and Toxic Megacolon.** Clinics in Colon and rectal surgery, Dec, 2010; 271-284
18. TAVARES, M.C.M. **Aspectos clínico- epidemiológicos e análise de polimorfismos de genes relacionados á resposta imune em retocolite ulcerativa e doença de Crohn;** Programa de pós-graduação em Biologia Aplicada a Saúde, Universidade Federal do Pernambuco, Recife 2016
19. TEIXEIRA. V.T; HOSNE. R.S; SOBRADO. C.W. **Management of ulcerative colitis: a clinical update.** Vol35. Issue 4. Pages 230-2017, October- december 2015

20. THOMPSON, I.A, MBCHB; LEES. C.W. **Genetics of ulcerative colitis; Inflammatory Bowel Diseases**, Volume 17, Issue 3, 1 March 2011, Pages 831–848.

21. TRIPATHI, Kartikeya; FEUERSTEIN, Joseph D. **New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance**. *Drugs in context*, v. 8, 2019.

22. TRIPATHI, Kartikeya; FEUERSTEIN, Joseph D. **New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance**. *Drugs in context*, v. 8, 2019.

CAPÍTULO 23

SÍNDROME DE DOWN

Data de aceite: 19/05/2021

Renata Silva Diniz

Anne Karoline Pires de Jesus

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Julia Oliveira Moreira

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down é o distúrbio cromossômico que mais causa deficiência intelectual. Além da deficiência intelectual, muitos outros problemas de saúde, como doenças cardíacas congênitas, doença de Alzheimer, leucemia, hipotonia, distúrbios motores e várias anomalias físicas, ocorrem com uma frequência elevada em pessoas com SD. A síndrome pode ter três origens distintas: trissomia livre em 95% dos casos; em 4%, translocação 14/21 ou 21/21; e em 1%, mosaïcismo. A incidência de trissomia é influenciada pela idade materna e difere na população entre 1 em 319 e 1 em 1.000 nascidos vivos. O diagnóstico desta síndrome é realizado através da cariotipagem cromossômica, que pode ser realizada durante a gestação, por análise citogenética das vilosidades coriônicas ou células do líquido amniótico. ^{1,3,15,26}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A SD pode ocorrer por três processos,

sendo o primeiro a trissomia 21 verdadeira (cariótipo 47, XX, + 21 para mulheres e 47, XY, + 21 para homens) que é causada por uma falha na separação do cromossomo 21 durante o desenvolvimento dos óvulos ou dos espermatozoides e assim a medida que o embrião se desenvolve todas as células adquirem esse cromossomo extra. O segundo é a translocação Robertsoniana, que ocorre apenas em 2-4% dos casos, o braço longo do cromossomo 21 é anexado a outro cromossomo (geralmente o cromossomo 14). E o terceiro é o mosaïcismo, que é decorrente de um erro ou da divisão celular incorreta que ocorre após a fertilização. ³

ORIGEM GENÉTICA

• Trissomia simples:

A trissomia simples (figura 23.1) é consequência de uma não disjunção cromossômica, geralmente de origem meiótica, ocorrendo em 95% dos casos de SD, é de ocorrência casual e caracteriza-se pela presença de um cromossomo 21 extra livre, descrito da seguinte forma no exame de cariótipo: 47, XX + 21 para o sexo feminino e 47, XY + 21 para o sexo masculino. ⁵

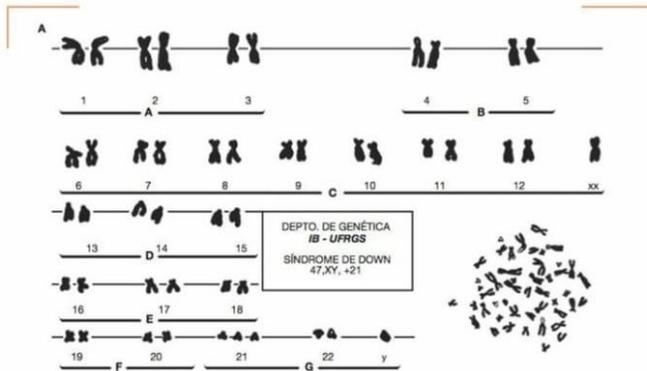


Fig.23.1: cariótipo de um paciente com trissomia do 21

- **Translocação Robertsoniana:**

A Translocação robertisoniana ocorre entre dois dos cromossomos acrocêntricos que são o 13, 14, 15, 21 e 22 tendo os pontos de quebra na porção proximal do braço curto, pouco acima do centrômero. ²⁹

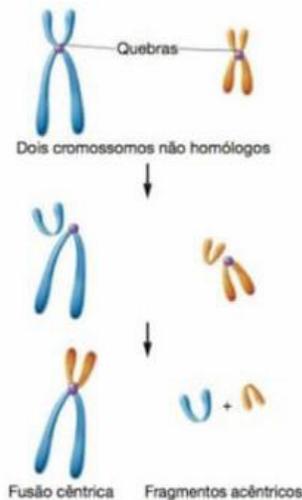


Fig.23.2: pode-se observar uma translocação entre o cromossomo 14 e o 21. Os segmentos dos braços curtos podem ser perdidos ou formar um novo cromossomo que também pode ser descartado nas próximas divisões. Logo esse processo em um embrião normal tem como resultado um indivíduo com 45 cromossomos em sua maioria não determina alterações fenotípicas, o que é chamado na genética de translocação balanceada. Entretanto seus gametas podem apresentar anormalidades que serão vistas na figura X.2 e X.3.

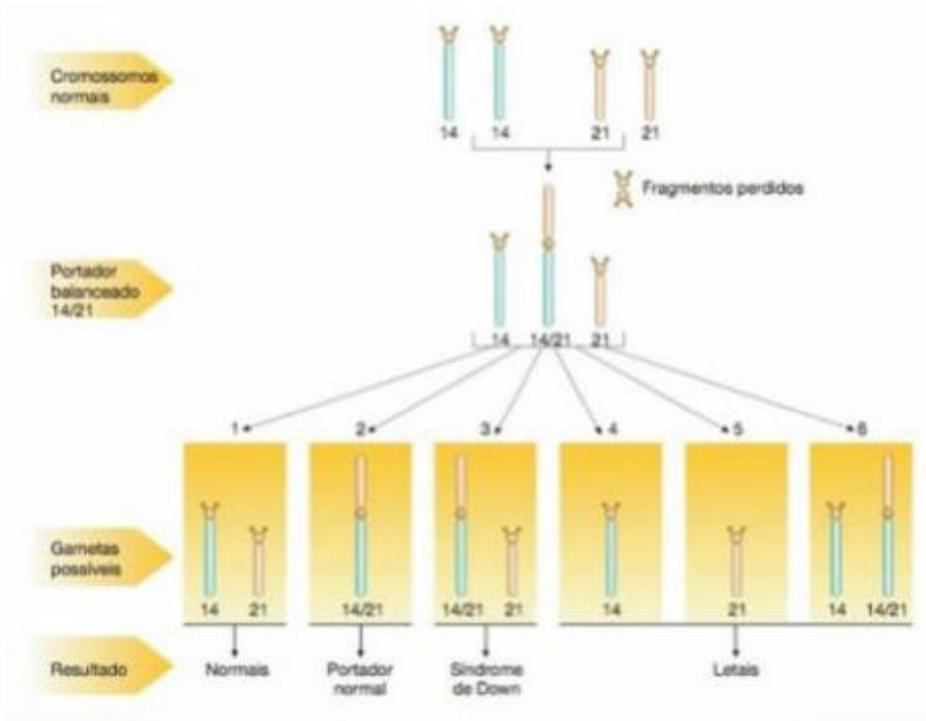


Fig.23.3: o gameta portador da translocação se for fecundado por um gameta normal poderá formar zigotos: 1- normal (46 cromossomos); 2- fenotipicamente normal, portador da translocação balanceada (45 cromossomos); 3- indivíduo com síndrome de down, pois possui dois cromossomos 21 mais um seguimento do 21 translocado; 4 e 5- monossomia do 14 e do 21 que se tornam incompatíveis com a vida (45 cromossomos); 6- trissomia do 14 que também é incompatível com a vida, cursando com abortos espontâneos (46 cromossomos).

- **Mosaico:**

No mosaicismo o indivíduo possui duas ou mais linhagens celulares diferentes que tiveram origem no mesmo zigoto, nesse caso a não disjunção das cromátides ocorre após a fecundação, na mitose do zigoto. Esses pacientes, portanto, com trissomia do 21 possuem uma linhagem trissômica e uma euploide (18).

Estudos recentes mostram que a incidência de SD por mosaicismo é entre 1 em 16.670 a 1 em 41.670 nascidos vivos, ou seja, 1,3% a 5% dos indivíduos com SD. Esses pacientes possuem difícil diagnóstico visto que seu fenótipo muitas vezes é normal, o que resulta na não descoberta da síndrome no exame clínico (18).

CAUSAS DAS ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS

- **Idade materna**

A idade materna foi considerada o maior fator de risco para a SD decorrente da não disjunção (ND). Após os 35 anos, uma em cada 250 mulheres tem chance de gerar bebês

com trissomia do cromossomo 21. Após os 40 anos uma em cada 50 mulheres tem chances de ter filhos com a síndrome de Down, e aos 45 anos uma a cada 25.¹⁷

A maior parte dos casos de SD são decorrentes de erro na meiose I que ocorre entre a 10 e 13 semanas de gestação e então entra no estágio de dicototeno, que é a estabilização da divisão no estágio de prófase I, ficando assim até a ovulação e maturação sexual que ocorre em geral a partir dos 13 anos. A meiose II, no entanto, ocorre apenas após a fecundação dos gametas.⁷

Os mecanismos que relacionam a idade materna com a SD são: os eventos no ovário fetal como erros de recombinação; danos ao DNA celular que ocorrem no estágio de dicototeno como degradação das proteínas de coesina utilizadas na separação dos cromossomos homólogos; as variações hormonais relacionadas a idade ou problemas em identificar erros no ciclo celular; e erros que tornam os cromossomos mais suscetíveis a não união.⁷

- **Erros de recombinação:**

É cada vez mais reconhecido que a recombinação prejudicada do cromossomo 21 representa outro fator de risco materno por sua não disjunção durante a meiose. Particularmente, erros de MI foram vinculados à ausência de recombinação ou com a presença de um evento único próximo ao telômero de 21q que não dependem da idade do oócito. Por outro lado, os erros MII têm associação à recombinação ocorrendo próximo ao tromere de 21q e correlacionam-se com o aumento da idade do oócito.⁷

- **Instabilidade genômica:**

Investigações revelaram que linfócitos periféricos de mães jovens que tiveram filhos com SD são caracterizadas por vários marcadores de instabilidade do genoma e envelhecimento prematuro, tendo aumento da frequência de micronúcleos, presença de telômeros curtos e mudanças globais nos padrões de metilação do DNA. Sendo assim, observou-se que mães jovens de filhos portadores da trissomia do 21 apresentam telômeros mais curtos quando comparadas a mães de filhos euploides e, dessa forma, por terem telômeros mais curtos, mesmo que apresentem idade menor, elas possuem uma idade biológica e genética mais avançada. Um achado interessante em mães de indivíduos com SD é que elas possuem risco cinco vezes maior de desenvolver doença de Alzheimer do que outras mulheres e muitos autores sugeriram que isso pode ser devido instabilidade genômica aumentada nos neurônios.⁷

- **Metabolismo do folato:**

Os folatos atuam como doadores e aceitadores de unidades de carbono na síntese de ácidos nucleicos, aminoácidos e da adenina S osilmetionina (SAM) que é o principal agente de metilação intracelular. Depois de absorvidos os folatos são reduzidos e metilados no fígado, formando a 5 metil tetra-hidrofolato (5-MTHF). Dentro da célula a 5-MTHF funciona como doador para a Homocisteína, doando um grupo metil em uma reação catalisada pelo complexo sintase nove / metionina sintase redutase (MTR / MTRR) que produz metionina e tetra-hidro-folato (THF).⁷

Alguns autores observaram um aumento da frequência do tetrahidrofolato redutase

(MTHFR) com polimorfismo em mães de filhos com SD e somado a esse fato há ainda um aumento da homocisteína. Esse alelo MTHFR 677 T em portadores homocigotos resulta em uma proteína MTHFR instável, limitando a conversão de hcy em metionina, o que cursa com acúmulo de homocisteína e redução do SAM, tendo como consequência a redução das reações de metilação do DNA. Polimorfismos funcionais nos genes dos meta-folatos podem resultar em níveis de metilação prejudicados em regiões peri-centroméricas do cromossomo 21, favorecendo sua não disjunção durante a meiose e agindo como risco materno para o nascimento de uma criança com SD.⁷

- **Fatores ambientais e hábitos de vida:**

Há fatores ambientais que interferem na não disjunção das cromátides, como tabaco, obesidade materna, exposição à radiação, suprimento inadequado de ácido fólico e uso de contraceptivos orais. A condição sócio econômica também está associada ao risco de SD com erros na meiose II materna, pois a ocupação profissional da gestante pode ser um fator agravante, como a exposição a solventes, que também podem causar erros na meiose dos gametas paternos e mais recentemente estudos demonstraram possíveis efeitos dos transgênicos sobre os espermatozoides e ovócitos.^{1,7}

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a síndrome de Down ocorra em 1 de 800 nascidos vivos. Na maioria dos casos, isso não é herdado, sendo simplesmente decorrente do resultado de uma mudança genética única no espermatozoide ou óvulo. Sabe-se que alguns fatores como a idade materna, por exemplo. O risco de uma criança nascer com síndrome de Down é em torno de 1/400 em mães com 35 anos, elevando-se para 1/100 aos 40 anos e 1/40 aos 44 anos. Cerca de 95% desses indivíduos com síndrome de Down apresentam aneuploidia de cromossomo completo (trissomia do 21) como etiologia. Outros 4% apresentam uma variedade de translocações, sendo a mais importante delas uma translocação robertsoniana 14:21. E aproximadamente 1% dos indivíduos com síndrome de Down possui mosaïcismo.²⁴

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome de Down está intimamente relacionada com alterações musculoesqueléticas, oculares e visuais, orais e endócrina. Várias anomalias das vias respiratórias, cardiovasculares, sensoriais, gastrointestinais, hematológicas, imunológicas, renais e geniturinárias são características da Síndrome de Down. Além disso, deficiências cognitivas e distúrbios psiquiátricos foram documentados em crianças portadoras da síndrome. As taxas morbidade e as de mortalidade associadas a essas manifestações clínicas diferem ligeiramente entre os estudos. No entanto, é um consenso que as razões mais comuns para hospitalização de crianças com síndrome de Down são distúrbios respiratórios (predominantemente por causa de infecções) e malformações cardíacas congênitas.²

CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS:

• Dismorfia craniofacial

Os pacientes com SD podem apresentar alterações na forma do crânio, entre elas destaca-se a braquicefálicos (63,6%), contudo também podem ser hiperbraquicefálicos (27,3%), dolicocefálico (7,8%) ou mesocéfalo (2,6%) como representado pela figura 23.4. Um estudo analisado 524 pessoas com SD, realizado por Arumagam et al, em 2016 revelou que mais de 50% apresentou anormalidades crânio facial, como inclinação das tampas do olho para baixo (83,9%), orelhas anormais (66,9%), dobras palpebronasal (epi-cantal) (56,9%), hipertelorismo e face plana (50,9%) como observado na figura 23.5.³¹



Fig.23.4: anormalidades craniais: (A) mesocefálico; (B) dolicocefálico e (C) braquicefálico



Fig.23.5: anormalidades faciais: fâcie plana, nariz pequeno, dobras epicantais, fissuras palpebrais, cabelo liso, ponte nasal baixa.

• Distúrbios auditivos

Os indivíduos com SD possuem displasia / hipoplasia do ouvido interno, além de malformações bucais e condutiva mista ou neurossensorial, dessa forma, a perda auditiva é muito comum nessa síndrome. Esses pacientes sofrem também com alto risco de doenças

crônicas otite média (31). Até 100% dos adultos com síndrome de Down sofrem com perda auditiva aos 60 anos, o que sugere que a perda auditiva aumenta com a idade.⁶

- **Distúrbios orais**

Os indivíduos que possuem aneuploidia do cromossomo 21 sofrem com anormalidades orais como: língua fissurada (figura 23.6), palato arqueado, macroglossia, marginal gengivite microdontia, hipodontia, mordida aberta anterior, periodontite, má oclusão, ausência congênita de dentes, atraso na erupção dentaria e anquiloglossia.³¹



Fig.23.6: língua fissurada

- **Distúrbios visuais**

Os pacientes com SD possuem alterações fisiológicas oculares decorrente de alterações na refração da luz. Além de maior incidência de problemas como cataratas, estrabismo, obstrução do ducto nasolacrimal e hemorragia de retina.³¹

- **Distúrbios musculoesqueléticos**

Na SD os pacientes possuem frouxidão ligamentar, essa condição na coluna cervical causa instabilidade occipitocervical e atlantoaxial. As alterações ósseas da coluna cervical superior e a frouxidão ligamentar nesses indivíduos levam a um desenvolvimento occipitocervical instável e se a condição for presente no paciente deve-se atentar aos riscos de lesão medular. Os pacientes com trissomia do cromossomo 21 possuem também cêndilos occipitais anormais e isso pode causar instabilidade atlanto-occipital por diminuição óssea. Outras anormalidades músculo-esqueléticas incluem luxação / subluxação da rótula, deformidades como genu valgum, pes planus, metatarsus primus varus, e escoliose, todos atribuídos a frouxidão ligamentar. Além disso, braquicefalia, braquidactilia, mãos largas, quinto dedo clinodactilia, maior espaço entre o grande e o segundo dedos dos pés e baixa estatura foram documentadas como possíveis alterações morfológicas.^{2,31}



Fig.23.7: postura em valgo de tornozelo, típico de frouxidão articular.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para Síndrome de Down pode ser realizado tanto antes e como depois do nascimento. Para que o diagnóstico pré-natal definitivo seja feito, devemos analisar as amostragens de vilosidades coriônicas ou realizar a amniocentese, que apesar de serem procedimentos invasivos, são os mais aceito no mundo. Na amostragem de vilosidades coriônicas faz-se a cariotipagem de células fetais cultivadas, já na amniocentese faz-se análise do DNA fetal livre de células do plasma materno. O risco de aborto nesses procedimentos invasivos pode chegar até 1%.^{3,9,28}

O diagnóstico pós natal é principalmente clínico, contudo, a análise cromossômica é considerada o padrão-ouro, ideantificando a presença de uma cópia extra do cromossomo 21. Os resultados dessa análise costumam demorar cerca de 2 a 3 semanas.⁹

Já durante o pré-natal, alguns testes de triagem devem ser feitos para avaliar as possibilidades do bebê nascer ou não com Síndrome de Down. Esses testes podem ser feitos tanto no primeiro trimestre quanto no segundo.⁹

Durante o primeiro trimestre a avaliação é feita com: medição da gonadotropina coriônica humana sérica materna (β -hCG), a qual pode ser encontrada duas vezes maior do que o valor esperado; risco de idade; medição da translucência nucal por ultrassonografia (geralmente entre a 14^a a 24^a semana de gestação), se $>2,5$ mm pode sugerir Síndrome de Down, devendo realizar outros exames para confirmação; e níveis de proteína plasmática associada à gestação entre 11 e 13 semanas completas, as quais estão diminuídas na Síndrome de Down; além da amostragem de vilosidades coriônicas. A combinação desses exames com o exame de osso nasal pode melhorar o diagnóstico, já que a ausência ou diminuição do tamanho desse osso nas 11-14 semanas está correlacionada com Síndrome de Down. Ademais, cerca de 40-50% dos fetos com Síndrome de Down têm uma dobra nucal ≥ 6 mm.³

Aneuploidy	NT	CRL	Fetal heart rate	Free β -hCG	PAPP-A
Trisomy 21	\uparrow 2.5	\leftrightarrow	\uparrow	\uparrow 2.2	\downarrow 0.5
Trisomy 18	\uparrow 3.5	\downarrow	\downarrow	\downarrow 0.3	\downarrow 0.5
Trisomy 13	\uparrow 2.5	\leftrightarrow	\uparrow	\downarrow 0.5	\downarrow 0.3
Turner's	\uparrow 7.0	\leftrightarrow	\uparrow	\leftrightarrow	\downarrow 0.5
Triploidy I	\uparrow 2.5	\leftrightarrow	\downarrow	\uparrow 8.0	\downarrow 0.8
Triploidy II	\leftrightarrow	\downarrow	\downarrow	\downarrow 0.2	\downarrow 0.2

Quadro 23.1: alteração dos marcadores no primeiro trimestre de gravidezes aneuploides. Ênfase na trissomia do 21.

Já durante o segundo trimestre, além do risco de idade, é realizado também a estimativa do soro materno de hCG, α -fetoproteína (AFP) e níveis de inibina A entre 15 e 19 semanas. Faz-se ainda a análise do estriol não conjugado.⁹

Metódos como a reação em cadeia da polimerase fluorescente quantitativa (QF-PCR) e a fluorescência interfásica (FISH) disponibilizam um resultado mais rápido (cerca de 2 dias) tanto no pré-natal quanto no pós-natal.³

TRATAMENTO E PROGNOSTICO

A criança com SD necessita de atendimento especial e de cuidados clínicos, sendo fundamental o trabalho de uma equipe multiprofissional para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente. Atualmente a SD não deve ser mais vista como uma doença e sim como uma diversidade; porém, para se viabilizar esta inclusão é necessário preparar não apenas o paciente, mas também a sociedade, pois ela por si só pode ser é um fator de exclusão desses indivíduos.⁸

É necessário procurar formas de manter um estilo de vida saudável e buscar por atividades que favoreçam o desenvolvimento e a autonomia das pessoas com a SD visando sua qualidade de vida e sua inserção socioeconômica. A saúde da pessoa com SD está diretamente relacionada aos seus hábitos de vida, portanto, o trabalho dos profissionais da saúde deve se direcionar à promoção de estilos de vida saudáveis no núcleo familiar. O cuidado com a saúde da criança com SD inicialmente deve estar focado no apoio e na informação passada à família e no diagnóstico das patologias associadas. Orientações médicas são feitas desde o início da vida, como quanto à manutenção da postura cervical, sendo necessário solicitar estudos radiológicos da coluna cervical na vigência de dor, torcicolo, fraqueza de membros superiores, tontura, ou alterações intestinais e vesicais.²⁷

São feitos exames no início da vida com o objetivo de diagnosticar ou descartar patologias que possam estar associadas e esses exames continuam sendo solicitados com o passar dos anos. Os exames complementares necessários são: cariótipo, ecocardiograma,

hemograma, TSH (Hormônio Estimulante da Tireoide) e hormônios tireoidianos (T3 e T4). O acompanhamento odontológico deve ter início no primeiro ano de vida e ter periodicidade anual. As alterações de comportamento são mais comuns na vida adulta e merecem atenção especial, porque podem significar depressão ou deterioração mental pelo risco aumentado de Alzheimer e envelhecimento precoce. Outro foco de cuidado deve ser a hidratação e a integridade da pele que tem tendência a permanecer ressecada e sujeita a infecções. Sugere-se a hidratação diária e que se utilize sabão neutro na lavagem das roupas.⁵

Serviços de reabilitação como fonoaudiologia, fisioterapia e ergoterapia podem melhorar a capacidade de falar, andar e realizar atividades do cotidiano.¹⁶

Em relação ao prognóstico pode-se afirmar que apesar da alta incidência de problemas de saúde, verifica-se que, com o desenvolvimento de novas práticas, principalmente daquelas relacionadas à prevenção e ao diagnóstico precoce, a expectativa de vida dessa população aumentou de 12 anos em 1940 para 60 anos no início do século XXI, em países desenvolvidos.¹⁹

Tratamentos alternativos e terapias, em especial a estimulação precoce com fisioterapia e fonoterapia, mostraram uma inequívoca contribuição para o melhor desenvolvimento e desempenho social do portador da síndrome de Down.¹⁶

COMPLICAÇÕES

• Problemas neurológicos

Os pacientes com Síndrome de Down apresentam risco aumentado de desenvolver Alzheimer precoce devido à deposição de beta amiloide, emaranhados proteicos e neurofibrilares no córtex cerebral.²

Vários genes estão associados a maior probabilidade do desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) nesses pacientes, entre eles estão o APP (proteína precursora amiloide), BACE2 (beta secretase 2), PICALM (proteína de montagem de clatrina ligante de fosfatidilinositol) e APOE (Apolipoproteína E) etc.³

O APP é uma proteína de membrana integral que é concentrada em Sinapse de neurônios e por possuir três cópias do gene causa deposição de placa beta amiloide, podendo contribuir para o aumento da demência. Assim o excesso de produção da APP está relacionado à doença de Alzheimer precoce. Há um tetranucleotídeo (ATTT) repetido no íntron 7 da proteína precursora de amiloide (APP) e foram associados à idade de início da DA. O BACE2, que codifica a enzima beta secretase 2, também está envolvido na DA. Os genes APP e BACE 2 estão localizados no cromossomo 21 e outros genes como PICALM e APOE também estão associados à idade no qual a doença de Alzheimer se inicia em pacientes com síndrome de Down.³

A avaliação de mudanças cognitivas em pacientes adultos com síndrome de Down é um desafio devido à deficiência intelectual natural da doença.¹⁰

Esses pacientes quando jovens também podem apresentar distúrbios psiquiátricos que estão associados a idade, sexo, disfunção do sono, problemas de vida, estresse, hipotireoidismo e obesidade. Esses jovens com SD parecem ter menor chance de

desenvolver comportamento perturbador psicopatologia quando comparados com outras doenças genéticas como a síndrome do X frágil. Contudo há relatos recentes de psicose e depressão em adolescentes e em adultos jovens. Indivíduos com SD apresentam outros transtornos psicopatológicos como fobias, transtorno obsessivo-compulsivo e anorexia nervosa.²

• **Problemas cardíacos**

A doença cardíaca congênita DCC é a principal causa de mortalidade e morbidade durante os dois primeiros anos de vida do paciente com Síndrome de Down.²

A trissomia do cromossomo 21 pode causar endod defeitos do coxim cardial o qual pode ser completo ou incompleto. Os distúrbios atrioventriculares primários são os mais associados a SD (40%) (3), seguido pelos defeitos do septo ventricular (CIV) (35%). Alterações como defeitos do septo interatrial (8%), tetralogia isolada de Fallot (4%) e persistência do canal arterial são menos frequentes.²

Na síndrome de Down a característica morfológica dos problemas atrioventriculares é a presença de uma junção atrioventricular comum, enquanto no coração normal há uma junção direita e outra esquerda.³

Pacientes com aneuploidia do cromossomo 21 também apresentam má formações no septo atrioventricular membranoso e muscular, além de uma junção atrioventricular de forma ovoide. O defeito no septo ventricular permite que parte do sangue do ventrículo esquerdo vaze para o ventrículo direito, o que pode causar hipertensão pulmonar.³

Também é sabido que a saída e a entrada do ventrículo esquerdo são maiores que as do ventrículo direito, enquanto no coração normal a saída e a entrada do ventrículo são proporcionais.

• **Problemas hematológicos**

Indivíduos com SD apresentam alterações hematológicas que propiciam o desenvolvimento de leucemias. Esses pacientes têm risco aumentado de 10 a 20 de desenvolver leucemia aguda, entretendo, 10% dos casos apresentem leucemia transitória (LT), a qual se manifesta pelo acúmulo de megacarioblastos imaturos e em grande parte dos casos é autolimitada e não necessita de tratamento especializado. Porém, de 20 a 30% dos pacientes com LT evoluem para leucemia megacarioblástica aguda (AMLK).³

Pacientes com SD possuem mutações no gene GATA1, que é um fator de transcrição ligado ao cromossomo X, necessário para a diferenciação eritroide e megacariocítica, dessa forma há produção reduzida da proteína GATA1 o que leva a proliferação descontrolada de megacariócitos imaturos. O GATA1 é importante na regulação da diferenciação, da apoptose e da proliferação no período da eritropoiese e megacariopoiese e além disso é necessário no desenvolvimento adequado de eosinófilos, basófilos e mastócitos. Os eosinófilos são feitos por interação de fatores como GATA1, GATA2, CEBPa e PU. Dessa forma esses pacientes apresentam anormalidades no sistema imunológico, permitindo uma maior suscetibilidade à contrair infecções.^{3,14}

• **Problemas gastrointestinais**

Pacientes com SD podem apresentar estenose/atresia duodenal (3,9%), estenose/atresia anal (1,0%), Hirsch doença da mola (0,8%), atresia esofágica com ou sem fistula traqueoesofágica (0,4%) e estenose pilórica (0,3%). ²

A expressão de antígenos de histocompatibilidade de origem genética (HLA-DR-3) na SD pode ser causa no desenvolvimento de doença celíaca. ²

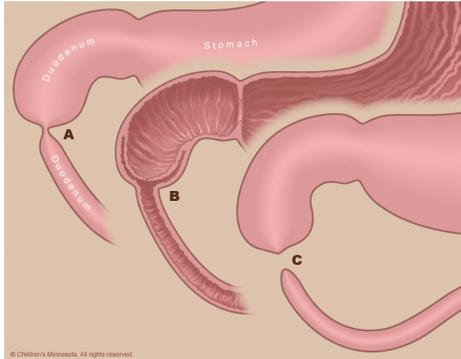


Fig.23.8: (A): estenose duodenal, (B): anatomia normal e (C): atresia duodenal.

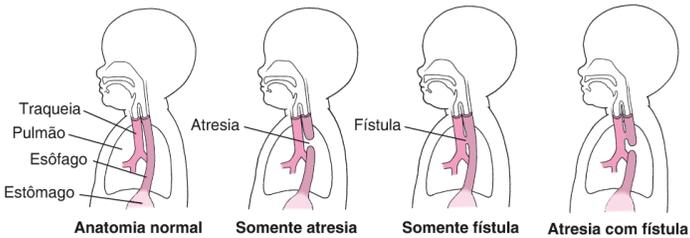


Fig.23.9: (A): anatomia normal; (B): atresia esofágica, (C): fistula esofágica e (D): atresia com fistula.

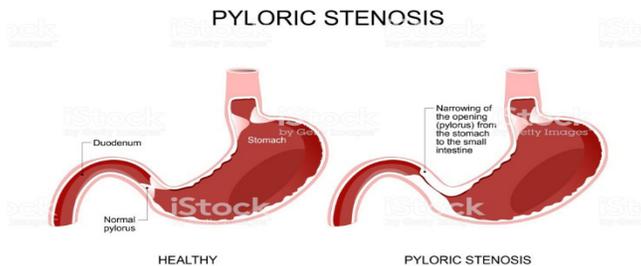


Fig.23.10: (A): anatomia normal e (B): estenose pilórica.

• Problemas endócrinos

Nos pacientes com SD a anormalidade endócrina mais comum é a disfunção tireoidiana e sua prevalência varia de 3% a 54% em adultos. Indivíduos do sexo feminino e com idade mais avançada possuem maiores chances de apresentarem alterações. As anormalidades podem incluir hipotireoidismo primário ou subclínico (SHC), autoimune ou hipertireoidismo.²

Neonatos com a trissomia do cromossomo 21 possuem um risco aumentado para essas doenças de 28 vezes em relação a população geral.²

A Academia Americana de Pediatria triagem tireoidiana, para o acompanhamento especializado, deve ser realizada ao nascimento, aos 6 meses, ao completar 1 ano e a partir desse momento deve ser feita anualmente.³¹

O TSH nos pacientes com SD varia de 1,3 a 13,1 m UI / L em relação a 0,4 a 6,6 m UI / L nos grupos controle. Há estudos que dizem que isso não é devido ao SCH, mas sim devido a reposição no eixo hipotálamo-hipofise-tireoide (HPT), com base nesses dados recomenda-se o tratamento para SHC apenas quando o TSH permanece maior que 95 e o percentil maior que 9 m UI / L.³¹

• Problemas renais e do Trato Genito-urinário

Pacientes com SD apresentam maiores riscos de desenvolverem rim displásico cístico, agenesia renal, hidronefrose e obstrução uretral anterior. Outras anormalidades também estão presentes nesses indivíduos como criptorquidia, válvulas uretrais posteriores, hipospádia (uretra aberta na parte inferior do pênis), microlitíase testicular e infertilidade.²

• Autoimunidade e Diabetes Tipo 1

Os indivíduos também possuem maiores chances de desenvolver Diabetes Tipo 1 (DM1). Estudos recentes mostram níveis mais elevados de auto-anticorpos associados ao DM em pessoas com SD quando comparados com a população geral. De acordo com algumas pesquisas, a explicação para o desenvolvimento da DM1 é devido à expressão anormal do gene AIRE, o qual é localizado no cromossomo 21 (região 21q22.3), tendo sido apontado como o motivo da autoimunidade na SD, pois esse gene regula a função das células T e o mecanismo de auto reconhecimento, dessa forma, sua disfunção pode causar autoimunidade.³¹

REFERENCIAS

1. ANTONARAKIS, S. E.; SKOTKO, B. G.; RAFII M.S.; STRTDOM A.; PAPE, S. E.; BIANCHI D. W.; SHERMAN, S. L.; REEVES, R.H. (2020). **Down Syndrome**. Nat Ver Dis Primers Feb 6;6(1):9.

2. ARUMUGAM, A. et al. **Down syndrome-A narrative review with a focus on anatomical features**. Clinical Anatomy, Kingdom of Saudi Arabia, v. 29, n. 5, p. 568-577, dez./2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ca.22672>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

3. ASIM, A. et al. **Down syndrome: an insight of the disease**. Journal of Biomedical Science, Lucknow, v. 22, n. 1, p. 1-41, jun./2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12929-015-0138-y>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

4. BARCA, D. et al. **Intellectual Disability and Epilepsy in Down Syndrome**. MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, Romania, v. 9, n. 4, p. 344-350, dez./2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316878/pdf/maed-09-344.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2020.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à pessoa com síndrome de Down**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
6. CAPONE, G. T. et al. **Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines**. American journal of medical genetics Part A, Baltimore, v. 176, n. 1, p. 116-133, nov./2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38512>>. Acesso em: 29 abr. 2020.
7. COPPEDE F. (2016). **Rlisk factors for Down Syndrome**. Arch toxicol Dec; 90(12): 2917-2929.
8. FIGUEREIDO, Adriano et al. **Síndrome de Down: Aspectos Citogenéticos, clínicos e epidemiológicos**, 2011
9. GUPTA, Neerja Agarwal; KABRA, Madhulika **Diagnosis and management of Down syndrome**. Indian Journal of Pediatrics, New Delhi, v. 81, n. 6, p. 560-567, out./2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12098-013-1249-7>>. Acesso em: 29 abr. 2020.
10. HITHERSAY, R. et al. **Cognitive decline and dementia in Down syndrome**. Current opinion in psychiatry, London, v. 30, n. 2, p. 102-107, mar./2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000307>>. Acesso em: 29 abr. 2020.
11. LORENA, Silvia Helena Tavares. **Síndrome de Down: epidemiologia e alterações oftalmológicas**. Rev. bras.oftalmol., Rio de Janeiro , v. 71, n. 3, p. 188-190, June 2012 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802012000300009&lng=en&nrm=iso>. access on 07 May 2020. <https://doi.org/10.1590/S0034-72802012000300009>.
12. LUIZ, Flávia Mendonça Rosa et al. **Inclusión de niños con Síndrome de Down**. Psicologia em estudo, v.17, n.4, p.649-658, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/pe/v17n4/a11v17n4.pdf>. Acesso em: 7 mai. 2020
13. MALUF, Sharbel et al. **Citogenética Humana**. Porto Alegre: Artmed, 2011.
14. MAROZ, A. et al. **GATA1s induces hyperproliferation of eosinophil precursors in Down syndrome transient leukemia**. Leukemia, Hannover, v. 28, n. 6, p. 1259-1270, dez./2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/leu.2013.373>>. Acesso em: 29 abr. 2020.
15. MIRIAM, Wanyce et al. **Genética Humana**. ARTMED EDITORA LTDA, 3ª Ed. 2013
16. MOREIRA, Lília; EL-HANI, Charbel N.; GUSMÃO, Fábio AF. **A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético**. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 22, n. 2, p. 96-99, 2000.
17. NASSER, Carina et al. **Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico**. J. epilepsy clin. neurophysiol., Porto Alegre , v. 11, n. 4, p. 199-203, Dec. 2005 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492005000400009&lng=en&nrm=iso>. access on 07 May 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-26492005000400009>.
18. PAPAVALSILIO, P; et al. **Mosaicism for Trisomy 21: A review**. American Journal of Medical Genetics. 2014.

19. PFEIFER, Luzia Iara; SANTOS, Jair Lício dos. **Interação social de crianças com Síndrome de Down na educação infantil.** Revista Brasileira de Educação Especial, v. 16, n. 1, p. 31-46, 2010.
20. PIMENTEL, Márcia et al. **Genética Essencial.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017
21. READ, Andrew Rea; DONNAI, Dian. **Genética Clínica: Uma Nova Abordagem;** 1 ed. Porto Alegre Artmed Editora, 2008
22. REDDY, V. K. et al. **Evaluation of Chemokines in the Gingival Crevicular Fluid of Children with Down Syndrome.** International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, india, v. 11, n. 4, p. 288-293, jul./2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1528>>. Acesso em: 28 abr. 2020.
23. SALDARRIAGA, W. et al. **Down Syndrome and Fragile X Syndrome in a Colombian Woman: Case Report.** Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, [S.l.], v. 30, n. 5, p. 970-974, jun./2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jar.12272>>. Acesso em: 29 abr.2020.
24. SCHAEFER, G. Bradley; THOMPSON, James. **Genética médica: uma abordagem integrada.** AMGH Editora, 2015.
25. SPENCER, Kevin. **Screening for Down syndrome.** Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, [S.l.], v. 74, n. 244, p. 41-47, ago./2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/00365513.2014.936680>>. Acesso em: 10 jun. 2020.
26. TAVARES, Sílvia Helena. **Síndrome de Down: epidemiologia e alterações oftalmológicas.** Revista Brasileira de Oftalmologia, v. 71, n. 3, p. 188-190, 2012.
27. TEMPSKI, Patricia Zen et al. **Protocolo de cuidado à saúde da pessoa com síndrome de Down-IMREA/HCFMUSP.** Acta fisiátrica, v. 18, n. 4, p. 175-186, 2011.
28. VIČIĆ, Ana. et al. **Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study.** Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, Zagreb, v. 56, n. 6, p. 731-735, abr./2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.004>>. Acesso em: 29 abr. 2020.
29. WANYCE, miriam et al. **Genética Humana.** Porto Alegre: Artmed, 2013.
30. WEIJERMAN, Michel E.; WINTER, J. P. D. **The care of children with Down syndrome.** European Journal of Pediatrics, Amsterdam, v. 169, n. 1, p. 1445-1452, jul./2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00431-010-1253-0>>. Acesso em: 28 abr. 2020.
31. WHOOTEN, Rachel; SCHMITT, Jessica; SCHWARTZ., Alison. **Endocrine manifestations of Down syndrome. Current opinion in endocrinology, diabetes and obesity,** Boston, v. 25, n. 1, p. 61-66, fev./2018. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1097/MED.0000000000000382>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

Data de aceite: 19/05/2021

Matheus Paravizo Lello Santos

Sérgio Antônio Murad Neto

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Julia Cerutti Branco

Fernanda Cristina de Abreu Mendes Claudino

INTRODUÇÃO

A trissomia do cromossomo 18 (T18) ou síndrome de Edwards é um distúrbio clínico e genético caracterizado pela presença de um cromossomo extra completo, parcial ou com mosaicismos no cromossomo 18 em todas as células.^{6,12,15}

Essa condição é a segunda síndrome mais comum autossômica depois da trissomia 21. As primeiras lactentes relatadas foram descritas em 1960 por Edwards et al. e Smith et al. Pode ser evidenciado retardo do crescimento intra-uterino, atraso no desenvolvimento psicomotor e mental, anomalias no sistema nervoso central, curta esterno, doença cardíaca congênita, anormalidades urogenitais, pélvis com hipoplasia, mãos sobrepostas nos dedos, pés tortos e hipoplasia ungueal, entre outros. Aproximadamente 90% dos pacientes morrem no primeiro ano.^{3,4,11,32}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A síndrome de Edwards pode ser resultado de fenótipo completo, mosaico ou trissomia parcial. A trissomia completa do cromossomo 18 é a forma mais comum (cerca de 94% dos casos). Nesta situação, cada célula contém três cópias inteiras de cromossomo 18. A teoria mais aceita é que o cromossomo extra está presente por causa da não-disjunção do cromossomo 18. É observado que o cromossomo extra costuma ser de origem materna e resultado de um erro durante a segregação dos cromossomos em mitose ou meiose pós-zigótico. Cerca de 50% dos erros não disjuncionais em oogênese ocorrem na meiose II, ao contrário de outras trissomias humanas, em que a separação anômala é mais frequente em meiose I.^{2,10}

Como em outras trissomias autossômicas, a frequência de erros não disjuncionais aumenta com o avançar da idade materna. Segundo a literatura, a idade materna média relacionada ao nascimento de portadores de trissomia do 18 é de trinta anos de idade, e em seguida, aumenta exponencialmente antes de começar a tornar-se constante aos 45 anos de idade. O aumento da prevalência global observada na trissomia do 18 nos últimos anos é provavelmente devido a mudanças na distribuição da idade materna durante este período de tempo. Uma pequena associação da idade paterna com trissomia do 18, semelhante à observada na síndrome de Down, também tem sido observada.^{9,19,29}

Na literatura, parece não haver dúvidas de que a idade materna é o fator predisponente mais importante para a não disjunção dos

cromossomos durante a divisão celular na meiose materna II (9). Desse modo há muitos cariótipos raros, alguns de origem muito diferentes, incluindo o mosaïcismo, translocações, aneuploidia múltipla e erros estruturais.¹¹

Anomalias cromossômicas do tipo translocações podem surgir como alterações novas (de novo) ou podem ser transmitidas ao longo de gerações de uma família. Por sua vez, o mosaïcismo cromossômico é sempre um evento pós-zigótico. Sua principal causa é uma não disjunção mitótica que pode ocorrer em qualquer etapa da embriogênese e do desenvolvimento do organismo.^{2,30}

EPIDEMIOLOGIA

A Síndrome de Edwards é a segunda trissomia autossômica mais frequentemente observada ao nascimento, ficando atrás apenas da síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) e à frente da síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13). O que chama a atenção para essa síndrome é a sua prevalência que é estimada em 1 para 3.600 a 8.500 nascidos vivos.^{7,12,15,27}

É observado que a trissomia do 18 durante a gravidez têm um alto risco de morte fetal. Aproximadamente 90% dos pacientes morrem ainda no primeiro ano. Também foi observado que o sexo feminino tem sido mais afetado em termos de proporção 3:1 em relação ao masculino. Em contrapartida, alguns autores têm encontrado uma frequência igual entre ambos os sexos em avaliações fetais.^{3,12,15,17,32}

Um estudo populacional seminal no Reino Unido, em 1996, relatou uma prevalência total de 1/4272 e uma prevalência de nascidos vivos 1/8333. Investigações recentes mostraram um aumento da prevalência de trissomia do 18 ao longo dos últimos 20 anos devido ao aumento da idade materna, o que se justifica pelas novas tecnologias, exames de rastreamento atuais entre outros motivos.¹⁹

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A Síndrome de Edwards apresenta uma variedade clínica muito grande. Há descrição na literatura de mais de 130 anomalias diferentes, as quais podem envolver praticamente todos os órgãos e sistemas, sendo que nenhuma delas é patognomônica da trissomia do cromossomo 18.²⁸

Os achados mais comuns dessa síndrome (figuras 24.1 e 24.2) são retardo mental, hipertonia (mais comum) ou hipotonia, atraso no crescimento, microcefalia, artéria umbilical única, occípucio proeminente e retrognatia, fendas palpebrais pequenas, hérnia inguinal e umbilical, orelhas com má formação e baixa implantação, esterno curto, mãos fechadas, hálux curto, ausência da prega falangeana na região distal, tórax e abdome, extremidades, órgãos genitais, pele e fâneros, além de malformações de órgãos internos.^{6,12,15,17,30}

Além disso, esta síndrome pode aumentar a predisposição há alguns tipos de câncer, como o linfoma de Hodgkin do tipo esclerose nodular.²³



Fig. 24.1: cabelos finos e dispersos, hipertricose na região frontal, fissuras palpebrais ponte para cima côncavo nasal, ponta do nariz em forma de bolbo e narinas antevertidas, curto Philtrum desenhada, lábio superior fino e inferior evertido e é apreciado retrognatia.⁵



Fig. 24.2: recém-nascido do sexo feminino com dolicocefalia, fácies progeroides, sobrancelhas esparsas, ptose bilateral, narinas antevertidas com ponta nasal bulbosa é uma evidência e nos membros, mãos apertadas com o segundo dedo no terceiro e quinto no quarto. ⁵

DIAGNÓSTICO

Observa-se que em 86% dos casos em que há o diagnóstico pré-natal da Síndrome de Edward, o casal opta pela interrupção da gestação em decorrência da alta taxa de incompatibilidade fetal com a vida. Logo, o diagnóstico auxilia nos casos em que há perda espontânea fetal, como uma maneira de indicar a possível causa dessa perda. Além disso, também garante ao casal a privacidade necessária caso a interrupção da gestação venha a acontecer. ¹⁹

No primeiro trimestre de gestação, mais especificamente entre 9 e 13 semanas incompletas, pode ser realizado o Teste Combinado, o qual inclui a avaliação de três marcadores séricos maternos, cujas alterações podem indicar a presença de anormalidades fetais, incluindo a Síndrome de Edwards. As alterações indicativas da possível presença da síndrome são baixos valores de gonadotrofina coriônica humana beta (bHGC), baixos valores de proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A) e o valor da translucência nual (TN) acima do valor de referência (3-4mm).³³

Pode ser realizado ainda o Teste Integrado, que inclui marcadores séricos maternos tanto do primeiro quanto do segundo trimestre. Estes marcadores, associados à idade materna, irão fornecer o risco de anormalidade fetal. Esse teste também deve ser realizado primeiro trimestre, objetivando obter a PAPP-A, a TN e a idade gestacional pelo comprimento cabeça-nádegas. Esses dados são guardados até o resultado das amostras obtidas no segundo trimestre.²⁵

No segundo trimestre são avaliados quatro marcadores: alfafetoproteína (AFP), estradiol não conjugado, inibina A e bHGC. A partir disso, os seis macadores são usados juntamente com a idade materna para se calcular o risco específico de anormalidade fetal. Sendo esse último extremamente eficiente para identificar casos de trissomia do 18.³²

Outros achados clínicos, obtidos por meio do exame ultrassonográfico (mais confiáveis a partir da 20ª semana de gestação), permitem o diagnóstico perinatal. Estes achados ultrassonográficos incluem retardo de crescimento, polidrâmnio, braquiocefalia, sobreposição de mãos e dedos, cisto no plexo coroide, anormalidades cardíacas, esterno pequeno, unhas hipoplásicas, onfalocele (alteração mais comum, com 21% de presença) e artéria umbilical única (*figura 24.3*). A partir disso, observou-se que 90% dos fetos diagnosticados com a síndrome de Edwards apresentavam ao menos uma anormalidade ultrassonográfica e, ainda, que 55% deles apresentavam no mínimo duas, o que corrobora a ideia de que a presença anormalidades ultrassonográficas são bem características dessa trissomia.^{8,24}



Fig. 24.3: exame ultrassonográfico que demonstra aumento na translucência nual na décima segunda semana de gestação (indicado pelas setas azuis).¹⁴

A partir do momento que os dados laboratoriais da mãe e os dados clínicos do feto indicarem que ele é portador da síndrome de Edwards, o aconselhamento genético adequado deve ser feito. Também deve ser oferecido a mãe o teste cell-free fetal DNA ou o

teste pré-natal invasivo para análise do cariótipo fetal como padrão ouro no diagnóstico. A partir disso, a demonstração de um cromossomo 18 extra, uma trissomia parcial do braço longo do cromossomo 18 no cariótipo de banda G ou o mosaicismo (47 XX,+18/46 ou 47 XY,+18/46) com trissomia do 18, permite a confirmação do diagnóstico clínico.¹⁸

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da Síndrome de Edwards envolve suporte individualizado de acordo com as manifestações clínicas apresentadas por cada paciente. Para isso, é necessária uma equipe multidisciplinar que atenda todas as necessidades apresentadas, visando melhorar a qualidade de vida do paciente. Serão listados alguns aspectos que merecem destaque para a saúde do portador da síndrome.^{8,9}

- Alimentação e crescimento: parâmetros como peso, altura e perímetro cefálico têm de ser medidos em toda avaliação e comparados com as tabelas de crescimento. Auxílio na sucção e deglutição podem ser necessários, considerando a capacidade do recém-nascido de ser capaz ou não de proteger as vias aéreas ao se alimentar. Durante o período neonatal, a gastrostomia e o uso de sondas para alimentação devem ser considerados.
- Sistema cardiovascular: no período neonatal ou após o diagnóstico, é imprescindível que haja uma avaliação cardiovascular do paciente, incluindo a realização de um ecocardiograma. Cirurgias com a intenção de corrigir defeitos congênitos são capazes de aumentar a expectativa e a qualidade de vida, além de reduzir a necessidade de ida ao hospital. Entretanto, desde a década de noventa, poucas cirurgias cardíacas foram publicadas, mesmo sendo elas consideradas um método efetivo para prevenção das mortes causadas por problemas cardíacos.
- Sistema respiratório: a avaliação de um pneumologista é importante caso os sintomas de fato demandem, como, por exemplo, via aérea superior obstruída, apneia central e hipertensão pulmonar. O uso de Palivizumab deve ser considerado nas crianças com trissomia do 18 para a prevenção do vírus sincicial respiratório.
- Aspecto oftalmológico: a avaliação oftalmológica é recomendada para detectar anormalidades estruturais nos portadores desta síndrome. Se presentes, essas alterações devem ser tratadas da mesma forma que em crianças normais. O uso de óculos de sol é recomendado para aqueles que possuem fotofobia.
- Aspecto auditivo: a avaliação auditiva deve ser realizada em todas as crianças e, caso necessário, o uso de equipamentos para correção do problema pode ser feito.

- Aspecto musculoesquelético: para pacientes maiores que 2 anos, a avaliação da coluna vertebral deve ser realizada em cada consulta, seguida de um exame de raio-X caso haja suspeita de escoliose. Cirurgias para a correção de casos graves de escoliose devem ser consideradas para a prevenção de doenças pulmonares. A decisão de realizar cirurgia para corrigir o pé torto é complexa, uma vez que apenas uma pequena parcela dos portadores da trissomia podem andar de maneira independente.
- Sistema genitourinário: o ultrassom abdominal é recomendado para avaliar este sistema. Caso alterações renais forem encontradas, há a necessidade de acompanhamento periódico na procura de infecção urinária e insuficiência renal por meio da análise de sangue e urina.
- Sistema neurológico: usualmente os portadores da síndrome de Edwards dependem de fisioterapia para tratar as anormalidades de tônus muscular adquiridas. Os casos de epilepsia podem ser tratados por meio de medicamentos, seguindo o protocolo de tratamento para pacientes hígidos.
- Aspecto neoplásico: devido à maior incidência de tumores nos portadores da síndrome de Edwards, a realização de exames de imagem da região abdominal é recomendada, especialmente para procurar o tumor de Wilms e o hepatoblastoma.

A maioria dos portadores da Síndrome de Edwards não sobrevive até o término do período gestacional e até mesmo os nascidos vivos não possuem um bom prognóstico. Para exemplificar, um estudo realizado por Burke (2013) mostrou que de 23 gestações diagnosticadas com Síndrome de Edwards, 14 fetos morreram no período intrauterino enquanto os demais sobreviveram até 48 horas depois do nascimento.^{1,4}

Dados mais abrangentes afirmam que 50% dos recém-nascidos afetados pela doença vão a óbito em uma semana de vida e apenas 5 a 10% sobrevivem por mais de um ano. Apesar disso, existem relatos de crianças em idade escolar portadoras da Síndrome.^{24,27}

Há um paradigma de “não intervenção” que considera a retirada do tratamento intensivo para os portadores da trissomia do 18. Isso se deve à alta letalidade da doença, ao alto grau de déficit cognitivo observado nas crianças maiores de um ano e à falta de uma cura definitiva. Entretanto, a aceitação dessa linha de pensamento não é universal.²⁴

COMPLICAÇÕES

Dentre os pacientes diagnosticados no pré-natal com Síndrome de Edwards, a maioria deles vai a óbito antes de nascer. Logo, mesmo os nascidos vivos apresentam, na maioria das vezes, numerosas alterações anatomofisiológicas, o que explica a alta taxa de letalidade da Síndrome. Portanto, serão consideradas complicações todas as condições que levam a óbito na maioria dos nascidos vivos portadores da doença.²²

A maioria das mortes ocorre por apneia central, insuficiência cardíaca (decorrente da hipoventilação como consequência a malformações respiratórias e cardíacas), broncoaspiração, obstrução de vias aéreas superiores, ou mesmo a combinação de dois ou mais dos citados anteriormente.²²

REFERÊNCIAS

- 1- ALBERMAN, E; MUTTON, D; MORRIS, JK. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009.. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], 11 abr. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22495937>. Acesso em: 1 jan. 2020.
- 2- BUGGE M, Collins A, Petersen MB, Fisher J, Brandt C, Hertz JM, Tranebjaerg L, DeLozier-Blanchet C, Nicolaidis P, Brondum-Nielsen K, Morton N, Mikkelsen M: **Nondisjunction of chromosome 18**. *Hum Mol Genet*, v:7, n:1,p:661–669, 1998.
- 3- BANKA S, Metcalfe K, Clayton-Smith J. Trisomy 18 mosaicism: report of two cases. **World J Pediatr**. v:9 n:2 p:179-81, 2013b.
- 4- BURKE, AL; FIELD, K; MORRISON, JJ. Natural history of fetal trisomy 18 after prenatal diagnosis. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, [s.l.], 2013. DOI 10.1136. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22562870>. Acesso em: 2 jan. 2020.
- 5- CAMMARATA-SCALISI F, Lacruz-Rengel MA, Araque D, et al. Trisomia 18 en mosaico. Serie de casos. **Arch Argent Pediatr**. v:115, n:3 :p:183-186,2017.
- 6- CAREY JC: Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. In Management of genetic syndromes. 3rd edition. **Edited by Cassidy SB, Allanson JE. New York: John Wiley & Sons**. v:4, n:7 p:807–823, 2017.
- 7- CARTER PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG: **Survival in trisomy 18**. *Clin Genet*. v:27 n:3 :p59–61, 1985.
- 8- CEREDA, Anna; CAREY, John. The trisomy 18 syndrome. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], 23 out. 2012. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520824/>. Acesso em: 2 jan. 2020. (CEREDA; CAREY, 2012)
- 9- De Souza E, Morris JK, EUROCAT Working Group: **Case–control analysis of paternal age and trisomic anomalies**. *Arch Dis Child* 2010, 95:893–897.
- 10- ERGGERMANN T, Nothem MM, Eiben B, Hofmann JD, Hinkel K, Fimmers R, Schwanitz G: Trisomy of human chromosome 18: molecular studies on parental origin and cell stage of nondisjunction. **Hum Genet**. v:97 n:1 p:218–223, 1996.
- 11- EDWARDS JH, HARNDEN DG: A new trisomic syndrome. **Lancet**. v:1, n:1, p:787–789, 1960.
- 12- Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**. v:75, p:38-41,1996.
- 13- FISHER JM, HARVEY JF, MORTON NE, JACONS PA: Trisomy 18: studies of the parent and cell division of origin and the effect of aberrant recombination on nondisjunction. **Am J Hum Genet**. v:56, p:669–675, 1995.

- 14- GRAAF, I *et al.* Enlarged nuchal translucency and low serumprotein concentrations as possible markers for Zellweger syndrome. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], p. 268-270, 1999. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1469-0705.1999.13040268.x>. Acesso em: 31 maio 2020.
- 15- GOLDSTEIN H, NIELSEN KG: Rates and survival of individuals with trisomy 18 and 13. **Clin Genet**. v:34, n:8, p:366–372, 1988
- 16- Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: Where we have been, where we are going. **Hum Mol Genet**. v:16, p:203–208, 2007.
- 17- Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. **Clinical experience with trisomies 18 and 13**. *J Med Genet* 1978;15:48-60.
- 18- HOON, Sun; KANG, Seung-woo; KWAK, Sang-Hyun. Hypoxia due to positive pressure ventilation in Edwards' syndrome: A case report. **Journal of International Medical Research**, [s. l.], 10 nov. 2017. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060517734680>. Acesso em: 2 jan. 2020.
- 19- IRVING C, RICHMOND S. Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. **J Matern Fetal Neonatal Med**. v:24, n:5, p:137–141, 2011.
- 20- JACOBS, Adam *et al.* Trisomy 18: A survey of opinions, attitudes, and practices of neonatologists. **American Journal of Human Genetics**, [s. l.], 17 jun. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.37807>. Acesso em: 2 jan. 2020.
- 21- KUPKE KG, Mueller U: Parental origin of the extra chromosome in trisomy. **Am J Hum Genet**. v:45, n:9, p:599–605, 1989
- 22- KOSHO, T *et al.* Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], 1 maio 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16528744>. Acesso em: 23 dez. 2019.
- 23- MOTTA, S. Hodgkin lymphoma in a patient with mosaic trisomy 18: First clinical observation. **Am J Med Genet A**. v:170, n:3, pg:777-80, 2016.
- 24- NELSON, KE; HEXEM, KR; FEUDTNER, C. Inpatient hospital care of children with trisomy 13 and trisomy 18 in the United States. **Pediatrics**, [s. l.], 16 maio 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22492767>. Acesso em: 27 dez. 2019.
- 25- NICOLAIDES, KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. **Prenatal Diagnosis**, [s. l.], 2011. DOI 10.1002/pd.2637. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=21210475>. Acesso em: 13 maio 2020.
- 26- PALOMAKI, G *et al.* Maternal serum-integrated screening for trisomy 18 using both first- and second-trimester markers. **Prenatal Diagnosis Journal**. 2003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12627428/from_single_result=12627428&expanded_search_query=12627428. Acesso em: 20 novembro 2019.
- 27- RASMUSSEN, SA *et al.* Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. **Pediatrics**, [s. l.], 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=12671111>. Acesso em: 25 dez. 2019.
- 28- ROSA, Rafael Fabiano M. Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v. 31, n. 1,pg:134-139, jan./mar. 2013.

- 29- SAVVA GM, Walker K, Morris JK: The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (down syndrome). **Prenat Diagn.** v:30, n:2, p:57–64, 2010.
- 30-SMITH DW, Patau K, Therman E, Inhorn SL: A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. **J Pediatrics.** v:57, n:1, p:338–345, 1960a.
- 31- STAPLES, A et al. A maternal serum screen for trisomy 18: an extension of maternal serum screening for Down syndrome. **American Journal of Human Genetics**, [s. l.], 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683263/>. Acesso em: 2 jan. 2020.
- 32- TUCKER, E. Phenotypic spectrum of mosaictрисomy 18: two new patients, review of the literature and counseling issues. **Am J Med Genet.** 2007, v:143, n:1, p:505–517, 2017a.
- 33- WALD, N; WATT, H; HACKSHAW, A. Integrated Screening for Down's Syndrome Based on Tests Performed During the First and Second Trimesters. **New England Journal of Medicine**, 12 ago. 1999. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10441601/from_single_result=10441601&expanded_search_query=10441601. Acesso em: 17 dezembro 2020.
- 34- WAPNER, R *et al.* First-trimester screening for trisomies 21 and 18. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], 2003. DOI 10.1056/NEJMoa025273. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=14534333>. Acesso em: 12 maio 2020.

Data de aceite: 19/05/2021

Pollyana Rodrigues Reis

Sofia de Paiva Memento Machado

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Iury Lucas Oliveira Pires

INTRODUÇÃO

As anormalidades cromossômicas são responsáveis por uma extensa fração das doenças genéticas, sendo que as anormalidades de cromossomos sexuais estão entre as principais doenças genéticas humanas. Os cromossomos X e Y estão envolvidos na determinação do sexo, mas possuem apenas algumas regiões homólogas e são estruturalmente distintos, sofrendo diferentes formas de regulação genética.^{9,12}

A síndrome de Klinefelter foi inicialmente descrita em 1942 como um distúrbio endócrino de etiologia desconhecida pelo doutor Harry Klinefelter que publicou um relatório sobre um grupo de homens apresentando características mútuas como disgenesia testicular, gonadotrofinas urinárias elevadas, microorquidismo, eunucoïdismo, azoospermia e ginecomastia. Posteriormente, em 1959 Jacob et al. reconheceu que a síndrome era um distúrbio cromossômico ligado ao cromossomo X. Atualmente, a síndrome de Klinefelter é

considerada um distúrbio cromossômico do sexo masculino que ilustra uma aneuploidia do cromossomo sexual, mais comumente com os homens portadores apresentando-se com o cariótipo 47, XXY, como observado na figura 25.1. Os portadores apresentam sinais e sintomas característicos ao longo da vida, como manifestações físicas e do desenvolvimento neurológico.^{4,16}

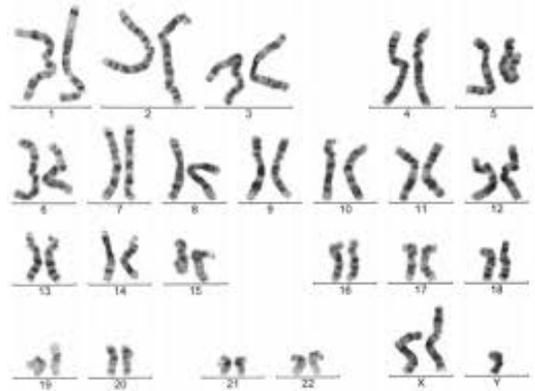


Fig. 25.1 – Cariótipo 47XXY.

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A síndrome de Klinefelter é a aneuploidia cromossômica mais comum, atualmente, estimada em cerca de 1 em 500 homens. Nesse grupo há pelo menos um cromossomo X extra em um cariótipo masculino normal (46XY). A forma clássica resulta no cariótipo 47XXY, sendo que com o aumento dos estudos cromossômicos já foram observadas formas como 48XXYY, 48XXXYY e 49XXXXYY. Essas anormalidades são resultantes da não disjunção aleatória da

organogênese materna durante a divisão meiótica, em cerca de dois terços dos casos e, no terço restante, da não disjunção de origem paterna durante a primeira divisão meiótica, como exemplificado na Fig 25.2 a seguir. Os casos de origem materna podem ocorrer na meiose I, meiose II ou pós-zigoticamente. Como consequência, as células germinativas primordiais (células-tronco), presentes nos testículos, degeneram-se rapidamente fazendo com que na puberdade existem poucas ou nenhuma célula germinativa e escassos túbulos seminíferos com espermatogênese completa. Sendo assim, as células de Leydig são incapazes de produzir testosterona suficiente levando a deficiência desse hormônio. A idade avançada dos pais é um fator contribuinte para essa não disjunção, sendo que mães com idade materna maior que 35 anos tem mais chance de ter uma criança 47XXY.^{6, 14}

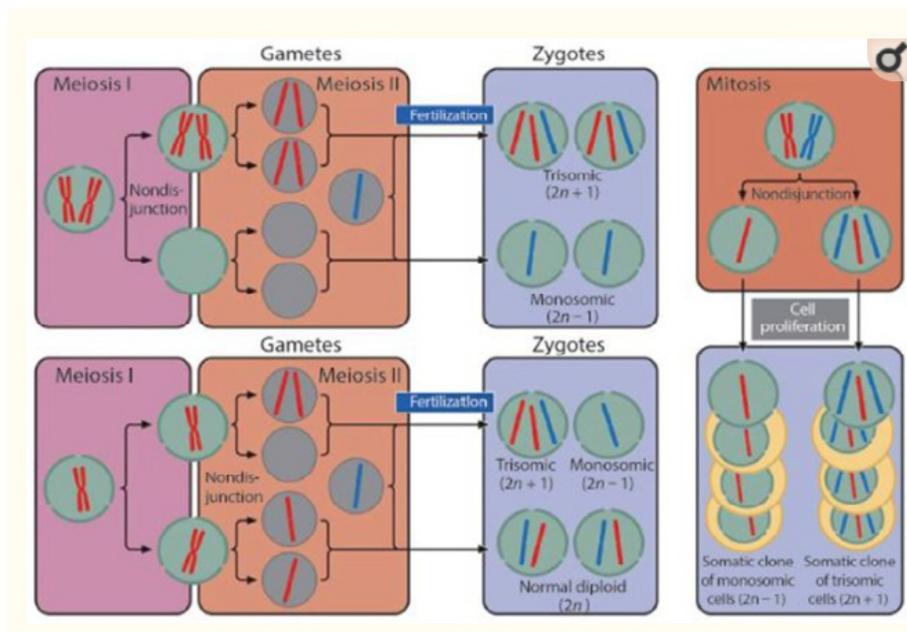


Fig 25.2 – O processo de não disjunção.

EPIDEMIOLOGIA

As aneuploidias cromossômicas, ou seja, a presença de um número anormal de cromossomos sexuais X e Y apresentam uma incidência estimada de 1 em 400 a 1 em 1000 em relação à população geral. A aneuploidia XXY é o distúrbio mais comum dos cromossomos sexuais em humanos, com uma prevalência de um em cada 500 homens. Outras aneuploidias cromossômicas sexuais são muito menos frequentes, com 48, XXYY e 48, XXXY, presentes em 1 em 17.000 a 1 em 50.000 nascidos do sexo masculinos. A incidência de 49, XXXXY é de 1 em 85.000 a 100.000 nascidos do sexo masculinos. Casos de 46, XX em homens também foram relatados.^{13, 16}

Estima-se que apenas 25 a 35% dos homens são diagnosticados durante a vida, com os restantes 65 a 75% sem diagnóstico. De acordo com estudos epidemiológicos, não

houve diferenças na incidência dessas alterações em diferentes etnias.^{3,5}

A idade materna avançada é um dos principais fatores de risco e como mulheres acima dos 35 anos de idade são mais propensas a receberem testes pré-natais a probabilidade de se ter um filho 47XXY aumenta nas populações diagnosticadas no pré-natal.^{13,16}

Acredita-se que a SK é 45 vezes mais comum entre os homens que procuram tratamento para infertilidade, sendo geralmente azoospermicos, entretanto em cerca de 69% dos casos a extração de esperma testicular pode revelar a presença de espermatozoides.³

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A. Características físicas

As características fenotípicas podem variar e não apresentam dismorfologia facial; assim, não há distinção óbvia de meninos com cariótipos normais. (2,16)

O pequeno volume testicular (tipicamente menor que 10 ml em indivíduos pós-púbere 47 XXY) é a única característica física consistente. (2,16)

Esses indivíduos apresentam uma tendência a diminuir as concentrações de testosterona no final da adolescência e no início da idade adulta. Com uma diminuição na produção de androgênio, as características sexuais secundárias não se desenvolvem completamente, e as características de eunucoïdismo e de ginecomastia podem se desenvolver. Isso também resulta em pelos faciais, corporais e sexuais esparsos. A incidência relatada de ginecomastia na síndrome de Klinefelter varia amplamente de 56% a 88%. A figura 25.3 a seguir ilustra a ginecomastia e diminuição do volume testicular, que podem estar associados. (2,16)



Fig 25.3 – Presença de ginecomastia e testículos pequenos em um paciente com a síndrome de Klinefelter.

O aumento da altura é mais significativo entre as idades de 5 e 8 anos e resulta na altura final média de $179,2 + 6,2$ cm. Os indivíduos afetados têm braços e pernas mais longos, como ilustra a figura 25.4 a seguir.^{2,16}

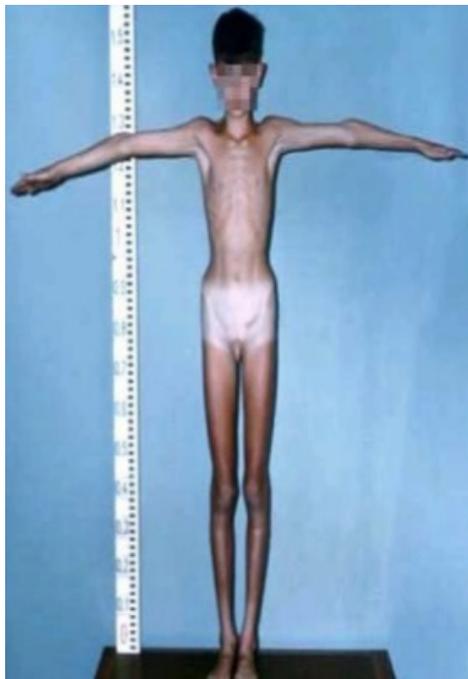


Fig 25.4 – Aumento da altura e do comprimento dos braços e pernas em indivíduo portador da Síndrome de Klinefelter.

Embora a maioria das pacientes com síndrome de Klinefelter seja infértil, houve alguns pacientes com relatos de gravidez sem tecnologia médica assistida, geralmente em casos de mosaico. ^{2,16}

Características Psicológicas

Uma ampla gama de quociente de inteligência (QI) foi observada nesses indivíduos e se estende de muito abaixo da média para bem acima da média. Com base no Teste de Inteligência Wechsler, o QI verbal é geralmente menor que o QI de desempenho. ^{2,16}

Vários estudos longitudinais de homens com 47 XXY revelaram uma tendência a déficits de linguagem que frequentemente causam dificuldades acadêmicas durante os anos escolares. O padrão de déficits inclui problemas no entendimento de construções gramaticais complexas, problemas na produção da linguagem oral e déficits na morfologia, habilidades de recuperação de palavras e construção da narrativa oral. ^{2,16}

As personalidades são variáveis. Um estudo caracterizou pacientes 47 XXY como tímidos, imaturos e reservados, com dificuldade em relação ao grupo de colegas, enquanto outros estudos descreveram como pessoas amigáveis, gentis, prestativos e se relacionam bem com outras pessoas. A maioria é descrita como silenciosa, sensível e não assertiva. Uma incidência aumentada de ansiedade, depressão e abuso de substâncias é relatada nesses adolescentes. A dificuldade de linguagem vivenciada por esses homens possivelmente contribui para os desafios nos domínios comportamental e social. ^{2,16}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico geralmente é tardio sendo feito na adolescência ou na vida adulta. Na maioria das vezes a suspeita é através da clínica associada a um exame físico minucioso atentando-se aos sinais de deficiência de testosterona, principalmente em relação ao tamanho dos testículos. Pode-se associar métodos de imagem e laboratório, como ultrassom para medir o volume testicular.^{2,12}

Os exames laboratoriais podem evidenciar anemia, aumento acentuado dos níveis séricos de FSH e LH e os níveis de testosterona podem estar dentro da faixa de normalidade ou diminuídos. A azoospermia só pode ser diagnosticada com segurança após exame detalhado dos sedimentos do sêmen centrifugado. Por fim, o diagnóstico será confirmado através de estudo citogenético por meio da cariotipagem, que é o padrão ouro. Apesar de não ser utilizado com frequência, o teste de esfregaço pode mostrar corpúsculos de Barr no epitélio bucal que corresponde ao cromossomo X supranumerário inativo (é um método de alta especificidade e boa sensibilidade), ilustrado na figura 25.5.^{3,5,8}

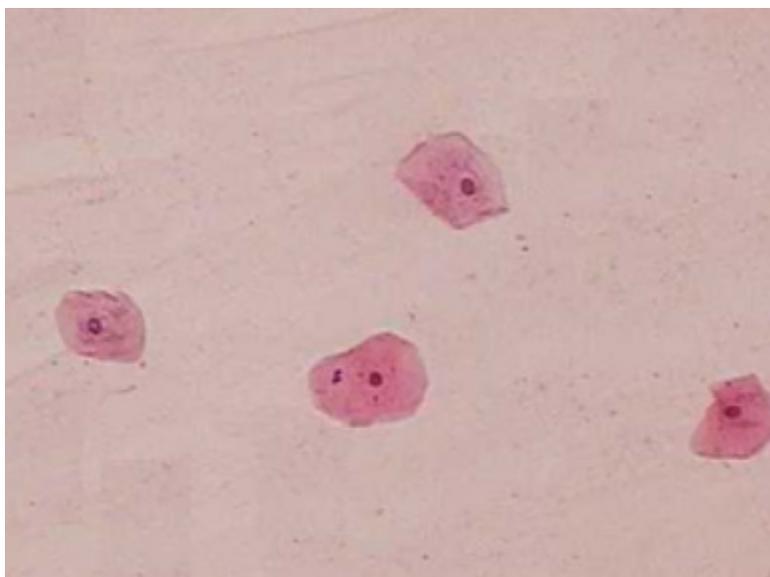


Fig 25.5 – Células da mucosa bucal coradas com hematoxilina-eosina evidenciando a presença do corpúsculo de Barr, caracterizado por um ponto localizado ao lado do núcleo.

Estima-se que 25% da população seja diagnosticada na infância ou na idade adulta após apresentarem atraso no desenvolvimento, hipogonadismo, infertilidade e ginecomastia. Menos de 10% dos casos recebem o diagnóstico ainda no pré-natal através de amniocentese ou amostragem de vilosidades coriônicas. Sugere-se que a média de idade para o diagnóstico seja de 27 anos, sendo que mau desempenho escolar, dificuldade no emprego e baixos níveis socioeconômico possam estar relacionados ao atraso ou subdiagnóstico.^{6, 14}

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é feito a base da reposição de testosterona (natural que induzem a níveis séricos fisiológicos) iniciado preferencialmente na metade da adolescência para que possa contribuir para o aumento dos caracteres sexuais secundários, diminuição do risco de osteoporose, melhora da função sexual, da saúde óssea e da virilização, melhorando assim a qualidade de vida. Além disso, o tratamento com testosterona pode levar à alteração da composição corporal como redução da massa gorda abdominal e melhora nas medidas da homeostase da glicose.^{7, 10, 11}

Deve-se também favorecer o bem estar psicossociológico do paciente com terapia acompanhada de exames regulares que incluem consultas para avaliação do bem estar, função sexual e condições gerais do paciente.⁹

Os portadores podem ter uma vida relativamente normal, embora necessitem sempre de um acompanhamento médico regular, em particular, um aconselhamento genético associado aos cuidados endocrinológicos e psicológicos. Além do atendimento multidisciplinar, é necessário a realização de um diagnóstico e de um tratamento precoce afim de otimizar os resultados no desenvolvimento, saúde e bem-estar. Entretanto, há sim um aumento do risco de mortalidade sobretudo devido a complicações cardiovasculares, hemostáticas e metabólicas.^{1, 14, 15}

COMPLICAÇÕES

Os portadores da síndrome podem apresentar anormalidades leves a complexas, incluindo torcicolo posicional, subdesenvolvimento leve da face média, escoliose, cifose, pés planus, frouxidão ligamentar, anomalias do quinto dedo, clinodactilia do quinto dedo, pectus excavatum ou carinatum (figura 25.6). Por isso requer encaminhamento imediato à fisioterapia pediátrica para gerenciar e prevenir sintomas secundários e incentivar o desenvolvimento motor adequado.¹⁴



Fig. 25.6 – Pectus carinatum (primeira imagem) epectus excavatum (segunda e terceira imagens)

A pesquisa atual sugere um aumento da incidência de doenças pulmonares na população de 47, XXY, incluindo bronquite, asma e enfisema. Se apresentar repetição de infecções respiratórias superiores, infecções de ouvido, pneumonia ou qualquer incidência de bronquiolite, uma avaliação imunológica pode ser muito útil para o tratamento médico apropriado. ¹⁴

Embora a pesquisa longitudinal seja limitada devido à diminuição da identificação de homens com 47, XXY, vários estudos atuais indicam riscos de mortalidade levemente aumentados nessa população como resultado de complicações cardiovasculares, hemostáticas ou metabólicas. ¹⁴

Outra complicação é o risco relativamente aumentado de adquirir carcinoma de mama em 47 XXY, com risco relativo superior à 200 vezes. A causa pode resultar da razão estradiol para testosterona ser várias vezes maior que a de homens cariotipicamente normais ou possivelmente devido a uma conversão periférica aumentada de testosterona em estradiol em homens com síndrome. ¹⁶

As complicações endócrinas associadas incluem diabetes mellitus, hipotireoidismo e hipoparatiroidismo. Além disso, há relação com doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren e artrite reumatóide, com frequências semelhantes às encontradas em 46, XX mulheres. ¹⁶

A densidade óssea diminuída ocorre em 25% dos pacientes com síndrome de Klinefelter, possivelmente refletindo o impacto da diminuição da formação óssea, aumento da reabsorção óssea e / ou hipogonadismo. ¹⁶

REFERÊNCIAS

1. BOJESEN, A., JUUL, S., BIRKEBAEK, N., GRAVHOLT, C.H. **Increased mortality in Klinefelter syndrome.** J. Clin. Endocrinol, 2014. Metab, 89, 3830–3834
2. BORGES-OSÓRIO, R; ROBINSON, M. **Genética Humana.** Porto Alegre: Arthmed, 2013.
3. COCUZZA, M. et al. **A epidemiologia e etiologia da azoospermia.** Clinics (São Paulo) 2013 fev; 68 (Supl. 1): 15–26.
4. DAVIS, S. et al. **Advances in the interdisciplinary care of children with Klinefelter syndrome.** Adv Pediatr. 2016 Aug; 63(1): 15–46.
5. DAVIS, S. et al. **Testis Development and Reproductive Options in Males with Klinefelter Syndrome.** Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 Dec; 44(4): 843–865.
6. HANNA, E. et. al **The Lived Experience of Klinefelter Syndrome: A Narrative Review of the Literature.** Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 825
7. HOST, C. et al. **A placebo-controlled randomized study with testosterone in Klinefelter syndrome: beneficial effects on body composition.** Endocr Connect. 2019 Sep; 8(9): 1250–1261.
8. HOST, C. et al. **The role of hypogonadism in Klinefelter Syndrome.** Asian J Androl. 2014 Mar-Apr; 16(2): 185–191

9. JORDE, B. et al. **Genética Médica** – 5.ed – Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
10. NIESHLAG, E. Klinefelter Syndrome - **The Commonest Form of Hypogonadism, but Often Overlooked or Untreated**. Dtsch Arztebl Int. 2013 May; 110(20): 347–353.
11. NISHIKAWA, E., JIA, S., ^{DHARAMSHI} C., CHARRON, V., LOCK, M. **Prostate Cancer, Gender Identity, and Testosterone Replacement Therapy in Klinefelter Syndrome: A Case Report and Literature Review**. Cureus. 2019 May; 11(5): e4630.
12. NUSSBAUM, L, R; MCINNES, R, R; WILLARD, E, H. **Thompson & Thompson – Genetics in medicine**. Eight editions: Elsevier, 2016
13. SAMANGO-SPROUSE, C. et al. **Incidence of X and Y Chromosomal Aneuploidy in a Large Child Bearing Population**. PLoS One. 2016; 11(8): e0161045.
14. SAMANGO-SPROUSE, C. et al. **Update On The Clinical Perspectives And Care Of The Child With 47, XXY (Klinefelter Syndrome)**. The Application of Clinical Genetics 2019;12: 191–202.
15. SHIRAISHI, K., ^{MATSUYAMA} H. **Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics**. Reprod Med Biol. 2019 Apr; 18(2): 140–150.
16. VISOOTSAK J., GRAHAM, J. **Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies**. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1: 42.
16. SASAKI, Ryo et al. **A Rare Case of Klinefelter Syndrome Accompanied by Spastic Paraplegia and Peripheral Neuropathy**. Internal Medicine, v. 58, n. 3, p. 437-440, 2019.

CAPÍTULO 26

SÍNDROME DE PATAU

Data de aceite: 19/05/2021

Letícia Benevenuti

Rafaela Alves Pelizzaro

Ray Braga Romero

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Giovanna Vasconcelos do Carmo

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Patau, também conhecida como trissomia do cromossomo 13, foi descrita pela primeira vez em 1960 pelo Dr. Klaus Patau. Inicialmente, a síndrome clínica foi caracterizada como “defeitos cerebrais, anoftalmia aparente, fenda palatina, lábio lebre, vincos símios, polegares de gatilho, polidactilia e hemangiomas capilares”. Essas manifestações estão associadas a um padrão de anomalias congênitas e deficiências mentais que tornam o cuidado dos portadores um desafio ainda não desvendado para os profissionais de saúde.^{6,13}

A variedade de manifestações clínicas dessa patologia altera de acordo com os sistemas orgânicos envolvidos. A idade materna avançada é um risco para a trissomia 13 devido ao aumento da frequência de não disjunção.⁶

Essa é uma das trissomias autossômicas mais comuns e existe crescimento considerável do número de casos e claramente os estudos estão mais avançados. Contudo, mesmo diante

desse cenário os pacientes sobreviventes após o período neonatal permanecem raros e as complicações esperadas na infância continuam desconhecidas. O crescente conhecimento das complexidades da trissomia do cromossomo 13 não foi acompanhado por avanços proporcionais na sabedoria sobre como cuidar deles.²

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A explicação da síndrome de Patau é genética devido à presença de três cópias do cromossomo 13 (figura 26.1). Uma cópia extra deste cromossomo causa os defeitos na síndrome de Patau e essa multiplicação desorientada é justificada em três teorias diferentes. A primeira e mais comum é a não disjunção dos cromossomos na meiose. Essa síndrome ocorre com mais frequência em mães com idade avançada, o que se justifica devido ao aumento da frequência de não disjunção na meiose.¹³

Outra causa é a presença de uma translocação Robertsoniana desequilibrada, que resulta em duas cópias normais do cromossomo 13 e em um braço longo adicional do cromossomo 13.¹³

A terceira causa - e também a menos comum - é o mosaïcismo, que é a consequência de um erro não disjuntivo mitótico, resultando em três cópias do cromossomo 13 em algumas células e duas cópias nos outros.¹³

O prognóstico é melhor em pacientes com mosaïcismo e pacientes com translocações desequilibradas. Esta cópia extra do cromossomo 13 interrompe o desenvolvimento embrionário fisiológico se tornando universalmente letal para

o feto portador. ¹³

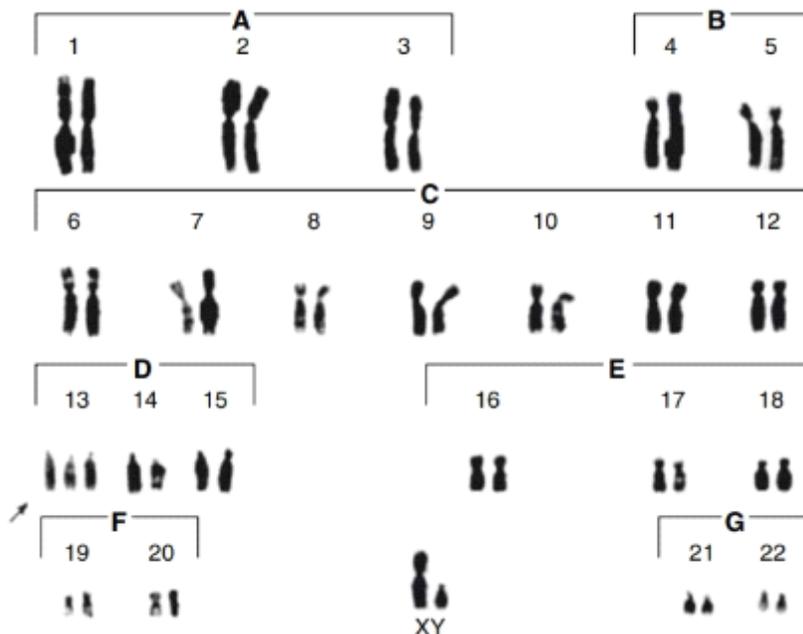


Fig. 26.1: cariótipo 47, XY, +13. 11

EPIDEMIOLOGIA

A trissomia do cromossomo 13 ocorre em 1 em cada 5.000 nascimentos no mundo. Essa frequência é menos comum que a síndrome de Down e semelhante a síndrome de Edwards em um contexto geral.¹³

A Síndrome de Patau, caracterizada como doença letal, permite sobrevida inferior a 15% no primeiro ano de vida nas gestações reconhecidas clinicamente, apresentada nos últimos 10 anos. A maioria das mortes deve-se a distúrbios cerebrais e cardíacos, em especial por defeitos septais devido a alterações nos regulamentos genéticos.²

Anormalidades citogenéticas estão presentes em 50% das mortes fetais antes das 20 semanas de idade gestacional e em 6 a 13% dos natimortos.¹³

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Os bebês com trissomia do cromossomo 13 podem apresentar alterações ainda intraútero, como restrição do crescimento intra-uterino e microcefalia. Em relação aos defeitos faciais, estes ocorrem principalmente na linha média e incluem ciclopia, lábio leporino e fenda palatina. Também podem apresentar testa inclinada (figura 26.2), orelhas pequenas e malformadas (figura 26.3), anoftalmia ou microftalmia, micrognatia e marcas

pré-auriculares.¹³

Em relação ao sistema nervoso central, as anormalidades costumam ser de linha média, sendo mais comum a holoprosencefalia alobar, forma mais severa da malformação cerebral polimorfa decorrente da clivagem incompleta do prosencéfalo. Entre anomalias de extremidades, destacam-se: polidactilia pós-axial (figura 26.4), talipes congênitos equinovarus ou pés em “mata-borrão” (figura 26.5).¹³

Entre os acometimentos cardíacos, estão inclusos defeitos do septo atrial, tetralogia de Fallot, defeitos do septo atrioventricular e ventrículo direito de dupla saída.¹³

Outros órgãos podem ser afetados, como pulmões, fígado, rins, trato genitourinário, trato digestivo e pâncreas. Defeitos como criptorquidia, hipospádia, hipoplasia de pequenos lábios e útero bicorno ocorrem em mais de 50% dos pacientes com a síndrome.¹³

Menos de 50% dos pacientes apresentam onfalocele, rotação incompleta do cólon, divertículo de Meckel, rim policístico, hidronefrose e rim em ferradura.¹³

Os poucos pacientes que sobrevivem à infância podem apresentar distúrbio psicomotor grave, dificuldade no desenvolvimento, retardo mental e convulsões.¹³



Fig. 26.2: característica craniofaciais, como microcefalia com testa inclinada, vincos supraorbitais e nariz triangular.⁹



Fig. 26.3: orelhas de implantação baixa, com hélices anormais.⁹



Fig. 26.4: polidactilia pós-axial. ⁹



Fig. 26.5: pés em “mata-borrão”.⁹

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser realizado no pré-natal, quando há alguma suspeita durante a ultrassonografia da síndrome de Patau. Dessa forma, assim que diagnosticado, a família deve receber aconselhamento sobre o mau prognóstico da doença. Os principais parâmetros analisados para o diagnóstico são amostragem de vilosidades coriônicas, amniocentese ou a análise de DNA fetal livre.¹³

A análise do DNA fetal livre (NIPT - Non-Invasive Prenatal Testing) é um teste não invasivo, que usa o DNA fetal por meio de uma amostra periférica do sangue da mãe grávida. Atualmente, é comercializado em 61 países, inclusive no Brasil. A adoção rápida desse método nos EUA registrou aumentos na triagem do primeiro trimestre e diminuições do teste combinado do primeiro trimestre e dos testes invasivos.¹²

Quando questionado a eficácia do NIPT para gestações múltiplas, foi realizado um estudo com total de 1160 mulheres em gestação gemelar utilizando a tecnologia de sequenciamento para detectar aneuploidias fetais. Concluiu-se que o padrão de diagnóstico pré-natal para NIPT em gestações únicas tem bom desempenho em gestações gemelares, o que significa que o NIPT pode ser popularizado como rotina triagem de pré-natal em gestações gemelares.¹⁴

A ultrassonografia também pode ser útil, uma vez que evidencia achados como a holoprosencefalia, anomalias faciais e esqueléticas, defeitos renais, cardíacos e até restrição do crescimento (figuras 26.6 e 26.7). Esse exame é mais sensível para detecção da síndrome após 17 semanas de gestação. De acordo com Banacerraf a sensibilidade do método ultrasonográfico tem uma sensibilidade de 90 a 100% quando uma pesquisa completa do feto, incluindo o coração, foi realizada. Além disso, as anormalidades devem ser confirmadas pela avaliação citogenética das células fetais.^{3,13}



Fig. 26. 6: holoprosencefalia em GA de 12 semanas.



Fig. 26.7: hidrocefalia em GA de 20 semanas.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Devido ao prognóstico reservado da síndrome, o tratamento intensivo é controverso. Porém, toda intervenção é relativa às alterações apresentadas por cada paciente.¹¹

No momento pós-parto, os recém nascidos necessitam de oxigênio e ventilação, seja por intubação ou por traqueostomia. A cirurgia cardíaca também é necessária em casos de defeitos cardíacos. Outras cirurgias podem ser indicadas, incluindo herniorrafia, reparo de lábio leporino, colocação de tubo de alimentação ortopédica corretiva.¹³

Tratamentos adicionais podem ser necessários, incluindo medidas dietéticas especializadas, profilaxia para convulsões, antibióticos profiláticos para infecções do trato urinário e uso de aparelhos auditivos.¹³

Com prognóstico lamentável, 90% dos pacientes portadores da síndrome não sobrevivem até um ano de idade, sendo sobrevida média de 7 a 10 dias de vida.¹³

No entanto, há relatos de crianças portadoras da trissomia que com o acompanhamento médico domiciliar alcançaram entre 4 a 11 anos. Dentre esses, sobreviventes cerca de 60% possuíam defeito do septo atrial e defeito do septo ventricular, 80% possuíam distúrbios relacionados à alimentação, 60% relacionados à respiração e 30% problemas renais ou urológicos.⁴

O prognóstico é melhor em pacientes com mosaicismos e pacientes com translocações desequilibradas. Esta cópia extra do cromossomo 13 interrompe o desenvolvimento embrionário fisiológico, tornando-se universalmente letal para o feto portador.¹³

COMPLICAÇÕES

Estima-se que 90% dos pacientes não atinjam o primeiro ano de vida, destacando-se que muitos vem ao óbito ainda em ambiente intrauterino, taxas que variam de 48% a 66%.^{5,13}

Existem relatos de mortes causadas por pneumonia e outras infecções, incluindo por Enterobacter, enterite por rotavírus e peritonite. Além disso, esses pacientes tendem a desenvolver problemas dentários complexos e má saúde bucal em virtude da deficiência intelectual. A cárie dentária possui muitos efeitos negativos, abrangendo a incapacidade de se alimentar, a dor e a infecções. Caso não seja tratada, essa complicação pode levar a infecções graves e até mesmo letais.^{4,11}

REFERÊNCIAS

1. ABUZENADAH, A. et al. **Role of Overexpressed Transcription Factor FOXO1 in Fatal Cardiovascular Septal Defects in Patau Syndrome: Molecular and Therapeutic Strategies.** International Journal of Molecular Sciences. [s.l.], v.19, n.11, p. 3547, Nov. 2018.
2. COLLINS, R. T.; KOSIV, K.. **50 Years Ago in The Journal of Pediatrics.** The Journal of Pediatrics. [s.l.], v.199, p.84. 2018.
3. DOTTERS-KATZ, Sarah K. et al. **Trisomy 13 and the risk of gestational hypertensive disorders: a population-based study.** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 31, n. 15, p. 1951-1955, 2018.
4. KITASE, Y. et al. **Factors related to home health-caretransition in trisomy 13.** American Journal of Medical Genetics Part A. [s.l.], v.173, n.10, p. 2635–2640. 2017.
5. KROES, I et al. **“Características de ultrassom na trissomia 13 (síndrome de Patau) e na trissomia 18 (síndrome de Edwards) em uma série consecutiva de 47 casos.”** Fatos, pontos de vista e visão em ObGyn vol. 6, n. 4, p. 245-249, 2014.
6. MACIAS, Gabriel; RILEY, Cheryl. **Trisomy 13: Changing Perspectives.** Neonatal Network. [s.l.], v.35, n.1, p. 31-36, Jan/Fev. 2016.
7. PATAU, K. et al. **Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome.** The Lancet. [s.l.], v.275, n.7128, p. 790–793. 1960.
8. SHIBUYA S. et al. **Safety and efficacy of noncardiac surgical procedures in the management of patients with trisomy 13: A single institution-based detailed clinical observation.** American Journal of Medical Genetics Part A. [s.l.], v.176, n.5, p. 1137–1144, Abr. 2018.
9. SCHAEFER, G. B.; THOMPSON, J. **Genética Médica Uma Abordagem Integrada: 1 Ed.** Porto Alegre: AMGH, 2015.
10. SPOLADORI, I.C. et al. **Síndrome de Patau: Relato de um caso com trissomia completa do cromossomo 13.** Ciências Biológicas e Da Saúde. Londrina, v.38, n.1, p. 238-238, Mai/Jun. 2017.
11. TSUKAMOTO, M. et al. **The Anesthetic Management for a Patient With Trisomy 13.** Anesthesia Progress. [s.l.], v.64, n.3, p. 162–164. 2017.

12. TAYLOR-PHILIPS, S. et al. **Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis.** BMJ Open, Janeiro, 2016.
13. WILLIAMS, G. M. et al. **Patau Syndrome.** StatPerals, Abril, 2019.
14. YU, W. et al. **Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies.** Expert Review of Molecular Diagnostics, Dezembro, 2018.

Data de aceite: 19/05/2021

Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes

Iago Ribeiro Lemes

Gabriel Franco Bastos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Flavyo Augustho Moraes Leite

INTRODUÇÃO

Em 1930 e 1938 foram publicados os primeiros relatos sobre a doença, por Otto Ullrich e Henry Turner, com a descrição de poucos sintomas, como baixa estatura, disgenesia gonadal, típico, visível estigmas dismórficos e anormalidades em órgãos, que se apresentam em indivíduos do sexo feminino, tendo assim dado início às pesquisas sobre a patologia. A definição da Síndrome de Turner é alterações genéticas, em que há ausência total ou parcial de um cromossomo X. Na maioria das vezes, acomete em maior porcentagem os indivíduos do sexo feminino, sendo rara a forma que atinge o sexo masculino. A ausência de um cromossomo X é a alteração gênica mais frequente nos seres humanos, embora 99% desses embriões sejam espontaneamente abortados, ela está presente em aproximadamente 2% de todas as concepções. Os fenótipos são extremamente variáveis e algumas das principais alterações são cardiovasculares e urinárias, somado a baixa estatura e crescimento intrauterino restrito.^{3,14}

ETIOLOGIAS E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A Síndrome de Turner (ST) é uma doença que ocorre pela ausência total ou parcial de um cromossomo X. É uma aneuploidia desencadeada pela não disjunção cromossômica, a qual ocorre quando cromossomos homólogos ou cromátides irmãs erroneamente não se separam, sendo a idade materna avançada um fator de risco. Porém, os mecanismos pelos quais a monossomia do cromossomo X atrapalha o desenvolvimento ainda não são bem conhecidos. Espera-se que vários genes deletados do cromossomo X afetem amplamente vários tecidos, órgãos e sistemas durante o desenvolvimento embrionário, crescimento e vida adulta.³

Didaticamente, é mais fácil dividir os cariótipos da ST em dois grupos: aneuploidias e anomalias estruturais (quadro 27.1). Das aneuploidias, podemos citar 45, X e várias formas de mosaicismo, como 45, X / 46, XX e 45, X / 46, XY. Nos grupos de anomalias estruturais, incluem o isocromossomo Xq, anel X, deleções parciais de Xp (braço curto) e Xq (braço longo). Além disso, podem existir anomalias estruturais em forma de mosaico, juntamente com os cariótipos 45, X ou 46, XX. Outros cariótipos mais complexos incluem translocações cromossômicas e 45, X / 47, XXX mosaicos.⁴

Cariótipo	%	Descrição
45, X	40-50	Monosomia X
45, X / 46, XX	15-25	
45, X / 47, XXX; 45, X / 46, XX / 47, XXX	3	Mosaicismo com 'Triple X'
45, X / 46, XY	10-12	Disgenesia gonadal mista
46, XX, del (p 22.3); 46, X, r (X) / 46, XX		Exclusão Xp22.3
		Cromossomo anel X
46, XI (Xq); 46, X, Idic (Xp)	(10%)	Isocromossomo Xq; X isodicêntrico
Translocação de X-autossomo desequilibrada	Raro	Vários
46, XX, del (q24)		Não TS; insuficiência ovariana prematura
46, X, Idic (X) (q24)		Não TS; isodicêntrico Xq24

Quadro 27.1: tipo e frequência de anormalidades cromossômicas na síndrome de Turner.

Alguns estudos indicam que a gravidade dos sintomas pode estar relacionada de forma diretamente proporcional ao déficit de material genético e com o tecido afetado. Na maior parte dos casos, 45, X é o cariótipo mais afetado da ST e está associado à maior incidência de comorbidades e mortalidade.⁴

Além disso, um estudo relacionou o aumento do número de casos de alterações genéticas, como ST, com os poluentes ambientais, sendo os números mais significativos relacionados à poluição da água. Nesse estudo foram analisadas as seguintes variáveis: número de empresas de descarga de águas residuais, a quantidade de emissões químicas de empresas locais, a porção de emissões químicas consignadas para processamento, a quantidade de geração de poeira fina (material particulado inferior a 10 µm de diâmetro aerodinâmico), a porção de ozônio, a quantidade de dióxido de nitrogênio e emissões de dióxido de carbono. Dessa maneira, o estudo alerta para que ocorra um gerenciamento adequado das empresas de descarga de águas residuais.²

EPIDEMIOLOGIA

Em 2010, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostrou que a cidade de São Paulo possuía 5.924.872 mulheres. Sabendo que a taxa de ST é de 1 / 2.000 recém-nascidos do sexo feminino, foi possível concluir que essa metrópole chegaria ter até 2.962 mulheres com esta doença.¹ Porém, não há dados com uma relação exata das regiões do mundo e do Brasil que apresentam as localidades com maior incidência da

patologia.

A ST pode-se manifestar com características clínicas, as quais, a princípio se apresentam como crescimento intrauterino restrito. Com o desenvolver do indivíduo acometido na infância e vida adulta, é possível visualizar baixa estatura, orelhas e cabelos baixos, pescoço com membranas, genu varum e sindactilia. Ademais, é possível incluir as complicações clínicas: insuficiência gonadal, osteoporose, perda auditiva e doenças cardiovasculares graves. Somado a este conjunto de sinais e sintomas, também pode surgir alguns problemas psicológicos, incluindo baixa autoestima e dificuldade na imagem corporal.^{1,3}

No quadro 27.1, é possível analisar a frequência de cada alteração gênica nos indivíduos com a ST.

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico é evidenciado pela baixa estatura, infantilismo genital, malformações, incapacidade de dar início à puberdade, problemas cardíacos, problemas de aprendizagem e até mesmo de convívio e adaptação social. Abaixo estão principais as características clínicas sobre o paciente portador da síndrome de turner.

- Pescoço alado: excesso de pele e tecido mole na região dos ombros e do pescoço;
- Linha de cabelo baixa: a linha do cabelo pode começar até mesmo no meio da nuca;
- Problemas hormonais: hormônios femininos em quantidades baixas ou nulas;
- Retrognatismo: a mandíbula pode ser deformada e recuada, causando dificuldade de respiração e para fechamento da boca;
- Mãos e pés inchados ao nascimento: decorrente do inchaço do sistema linfático, é um dos principais sintomas que levam ao diagnóstico no momento do parto;
- Crescimento lento: a criança cresce muito devagar, antes mesmo do nascimento. Geralmente, não ultrapassam a média de 1,43m, podendo estar 20 centímetros abaixo da média de altura no sexo feminino;
- Puberdade tardia ou ausente: devido à falta de hormônios, alguns pacientes podem não atingir a puberdade;
- Amenorreia: falta completa de menstruação;
- Problemas cardíacos: paciente pode apresentar o estreitamento da veia aorta, quadros de hipertensão arterial e isquemia miocárdica;

- Problemas renais: decorrentes da má formação renal; rins em ferradura e rotações renais;
- Problemas ósseos: provenientes da falta de estrógeno, podendo levar à osteoporose;
- Doenças autoimunes: cerca de 30% das portadoras da síndrome apresentam algum quadro autoimune relacionado à tireoide; levando tireoidite de Hashimoto
- Alterações no metabolismo: levam à obesidade, principalmente na infância e adolescência;
- Problemas neurológicos: falta de coordenação espacial e doença vascular cerebral

Richard Price foi um filósofo que em 1986, em um estudo realizado na Inglaterra, observou que a expectativa de vida nesta síndrome era menor que a da população geral, sendo de menos 13 anos no primeiro ano de vida e de menos 10 anos quando atingiam a idade de 40 anos. As doenças cardiovasculares, principalmente as lesões do atrio esquerdo, e as renais, como duplicidade do sistema coletor e rotação dos rins, ocorrem em cerca de 40% dos pacientes. São descritas também alta prevalência de outras patologias, como a otite média, a hipertensão arterial, a resistência insulínica, a hipercolesterolemia, a endocardite e doenças autoimunes, entre elas o hipotireoidismo, a doença celíaca e o vitiligo. O hipogonadismo pode levar ao envelhecimento precoce, enquanto a osteoporose e o risco de doença cardiovascular, provocados pela ausência da proteção estrogênica, podem acarretar na baixa altura e na má qualidade de vida. Quanto à iatrogenia produzida pelo tratamento, é relatado que o GH levaria a intolerância glicídica com hiperinsulinismo, aumento das deformidades ósseas e do número de nevus. As cirurgias corretoras costumam cursar com uma maior prevalência de queloides pois os pacientes tem um aumento de colágeno no organismo. Os estrogênios podem agravar o linfedema e alterar as enzimas hepáticas como TGO e TGP. A progesterona levaria à intolerância glicídica e piora do metabolismo lipídico causando assim a maior prevalência de infartos, falência renal e diminuição da acuidade visual. Quanto ao envelhecimento, são poucos os relatos do do processo de envelhecimento na ST, contudo, Gravholt, Claus Højbjerg (2005) sugeriu ocorrer uma diminuição do tempo de vida da ST, conseqüente à maior incidência de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e fraturas, embora os riscos aumentados de fraturas seriam semelhantes para qualquer faixa etária.⁶

Síndrome de Turner



Monossomia do 23 (44A +X0) = 45

Sexo feminino

Ausência de corpúsculo de Barr

Baixa estatura

Ausência de mamas

Genitália infantil

Ausência de menstruação

Esterilidade

Pescoço alado

Deficiência mental

Alto índice de abortos

Fig.27.1: paciente com Síndrome de Turner e as alterações clínicas visíveis.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ST pode ser confirmado com cariotipagem padrão, isto é, análise cromossômica de 30 linfócitos periféricos. Mais da metade dos pacientes com a doença terá um cromossomo X ausente (45, X) em todas as células estudadas ou uma combinação de monossomia X e células normais (45, X / 46, XX; ST do mosaico).^{7,8}

Um resultado em mosaico não prediz, necessariamente, a gravidade, pois a cariotipagem investiga apenas linfócitos, não os tecidos relevantes, como por exemplo, cérebro, coração e ovários. Um cariótipo é adquirido através do envio de sangue total, em temperatura ambiente e em um tubo de heparina de sódio verde, a um laboratório para testes. A cariotipagem tem o tempo em cerca de uma semana, logo, se um resultado urgente for necessário, por exemplo, devido à ansiedade dos pais ou a uma situação clínica crítica, a hibridação in situ por fluorescência específica de X pode confirmar a monossomia X em menos de 24 horas. Pacientes com material cromossômico Y possuem o risco de 12% de gonadoblastoma, devendo ser dirigidos para estudos de imagem e remoção laparoscópica do tecido testicular, isto é, gonadectomia. O resultado tardio da ST em meninas com baixa estatura é típico, assim, um estudo feito pelo ministério da saúde demonstrou que o diagnóstico é feito em média sete anos após a baixa estatura ser clinicamente evidente nas curvas de crescimento femininas.^{7,8}

Em uma série de casos, 4% das meninas que apresentavam baixa estatura isolada, independentemente da altura do fundo familiar, foram encaminhadas para avaliação genética e diagnosticadas com ST. Mais de 30% das pacientes encaminhadas que apresentavam amenorreia ou características fenotípicas sugestivas apresentavam ST. Dessa forma, a cariotipagem é indicado para meninas com baixa estatura inexplicada, ou seja, mais de

dois desvios-padrão abaixo da altura média para a idade.^{7,8}

TRATAMENTO

A Síndrome de Turner é tratada basicamente centrada nas manifestações clínicas associadas. Entre as diretrizes adotadas, incluem-se tratamento cirúrgico das malformações associadas, principalmente cardíacas, terapia de reposição com estrogênios devido à disgenesia gonadal, tratamento do hipotireoidismo, tratamento de doença renal quando presente, uso de somatropina para promoção do crescimento, indução puberal, suplementação com estrógenos e progestágenos, e aconselhamento genético. Quadros de hipoacusia, hipertensão arterial, doenças autoimunes e problemas psicológicos também são comuns e podem requerer tratamento específico.^{9,10}

A indução puberal no sexo feminino, com insuficiência ovariana, é usualmente iniciada entre 11 e 12 anos, com baixas doses de estrogênios para não interferir no tratamento com somatropina. Estrógenos conjugados e beta-estradiol micronizado são os estrógenos mais comumente utilizados, embora possam usar estrógenos transdérmicos, sendo gel ou adesivos. Os medicamentos com apresentações orais têm impacto na diminuição do LDL colesterol e no aumento do HDL-colesterol, porém estrogênios transdérmicos são considerados opções mais seguras para os níveis de glicemia, colesterol e densidade mineral óssea. Contudo, as evidências apresentadas na literatura são consideradas fracas, pois há uma escassez estudos sobre esse assunto. Os progestágenos mais usados são a medroxiprogesterona e a progesterona micronizada, sendo iniciadas após o sangramento vaginal ou 2 anos após o início dos estrogênios.^{9,10}

Os mecanismos que determinam a baixa estatura nas pacientes com ST ainda não foram completamente esclarecidos, visto que não há deficiência do hormônio de crescimento. Todavia, o que ocorre é uma falha na resposta à ação desse hormônio combinada com displasia esquelética. A somatropina, forma biossintética do hormônio de crescimento, está disponível desde 1985 e tem sido utilizada no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive ST. Como não há uma anormalidade do hormônio, foram estudados os efeitos da administração de doses suprafisiológicas de somatropina nas pacientes com esta síndrome. Há evidências de que o uso deste medicamento aumenta significativamente a velocidade de crescimento e a altura final das pacientes. A meta-análise de Baxter et al identificou quatro ensaios clínicos randomizados que incluíram 365 indivíduos com ST tratados com somatropina nas doses de 0,3 a 0,375 mg/kg/semana. Apenas um ensaio clínico descreveu a altura final atingida por 61 mulheres tratadas, sendo de 148 cm, que foi superior à encontrada em 43 mulheres não tratadas, medindo 141 cm. Os demais estudos avaliaram um período menor de tempo, e demonstraram que existe aumento da velocidade de crescimento após 1 ano, com média de 3 cm/ano, e após 2 anos de tratamento, houve a média de 2 cm/ano. A idade óssea não foi acelerada com o tratamento e os eventos adversos não foram frequentes. Alguns estudos sugerem efeito sinérgico modesto de cerca de 2-5cm com a associação com oxandrolona 0,03 - 0,05 mg/kg/dia, caso o diagnóstico ocorra tardiamente e o prognóstico da estatura seja muito baixo. Dessa forma, há importantes efeitos adversos associados à virilização que precisam ser considerados, faltando evidências para eficácia e segurança para esta associação.^{9,10}

O principal fator preditivo de melhor resposta é a idade de início do tratamento, com melhores resultados quando o mesmo for mais recente, não havendo, entretanto, definição de qual seria a idade ideal para iniciá-lo. Estudos que avaliaram o impacto do tratamento na qualidade de vida e sobre variáveis neuropsicológicas, apresentaram resultados controversos. Outros estudos sugerem efeito benéfico da somatropina sobre perfil lipídico, pressão arterial, alterações da voz e das proporções corporais das pacientes com ST. O total dos estudos sobre uso de somatropina em pacientes com ST apresenta uma enorme variabilidade em termos de diretrizes de tratamento, dose, idade de início e administração concomitante de estrógeno ou esteroide anabolizante. O tratamento com estrógeno, devendo ser administrado para o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários nas pacientes com a síndrome e hipogonadismo, diminui a resposta à somatropina, portanto o início da terapia com estrógeno deve ser definido de modo a evitar o efeito negativo sobre o crescimento e a proporcionar a indução da puberdade em idade adequada.- Fármaco Somatropina: frasco-ampola de 4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI. Na fórmula de conversão, 1 mg equivale a 3 UI. Há apresentações comerciais com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado na prescrição e orientação ao paciente. - Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg. - Medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg.^{9,10}

COMPLICAÇÕES

Na ST, como já falado anteriormente, há uma prevalência elevada de doenças do sistema cardiovascular, elevando o risco de morte prematura. As consequências mais graves, da insuficiência cromossômica X, envolvem justamente este sistema. Existem diversas complicações, porém a mais temida é a dissecação da aorta, que tende a ocorrer em idades mais precoces, assim, uma avaliação cuidadosa dos seus fatores de risco é de extrema importância.¹²

Os defeitos cardiovasculares estão presentes em até 50% da população com ST, sendo a principal causa de morte prematura, considerada três vezes maior quando comparada à população feminina em geral. Assim, a detecção e acompanhamento com exames de imagem se tornam fundamentais. As anomalias podem ser valvares, aórticas e venosas, portanto, falaremos um pouco sobre algumas delas.¹²

Válvula aórtica bicúspide

A válvula aórtica bicúspide (BAV) é uma anomalia valvar congênita com ocorrência de aproximadamente 30% dos pacientes síndrômicos que, na maioria dos casos, não apresentam a clínica. Porém, mesmo sendo assintomáticos, a identificação é importante, pois a BAV aumenta o risco de endocardite infecciosa, estenose hemodinamicamente significativa, regurgitação valvar e aneurisma aórtico. Assim, esta anomalia requer diagnóstico, acompanhamento e, em alguns casos, cirurgia para evitar dissecação ou ruptura da aorta.¹²

O exame de escolha é o ecocardiograma, que irá possibilitar a visualização do folheto da válvula aórtica. Sua sensibilidade é de 89% e, em casos em que a valva não puder ser visualizada, a ressonância magnética será a próxima abordagem a ser realizada.¹²

Coarctação da aorta

A coarctação da aorta (CoA) afeta cerca de 12% das mulheres com ST, sendo por vezes, realizado o diagnóstico, ao contrário da BAV, por achados clínicos de insuficiência cardíaca congestiva em casos críticos (figura 27.2), muitos deles já na infância.¹²

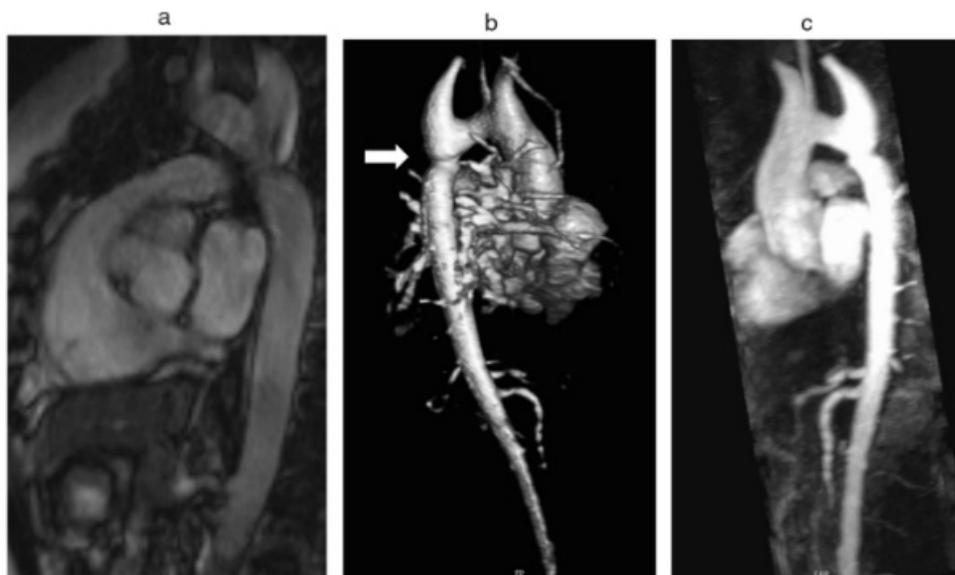


Fig. 27.2: coarctação da aorta (seta branca) em uma mulher com ST de 24 anos de idade em diferentes projeções: a) imagem de ressonância cinemagnética oblíqua sagital-oblíqua; b) aortografia por ressonância magnética renderizada por volume (vista posterior-oblíqua); c) projeção de intensidade máxima por ressonância magnética (vista sagital-oblíqua)

No entanto, uma vez que muitos dos casos são detectados tardiamente, qualquer mulher com suspeita de CoA deve ter uma ressonância magnética ou angiotomografia computadorizada (TC), com reconstrução tridimensional da aorta torácica.¹²

Sem tratamento, a CoA pode levar a complicações como HAS, ICC, dissecação e ruptura da aorta. A intervenção cirúrgica é a indicação de muitos dos casos, portanto esta complicação deve ser avaliada e acompanhada por um médico. Mesmo após o reparo cirúrgico, há um risco aumentado de hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular, dissecação da aorta e estenose.¹²

Arco transverso alongado

O arco transverso alongado (ETA) é uma anomalia silenciosa, detectada por ressonância magnética, definida como uma distância aumentada entre a origem das artérias carótida comum esquerda e subclávia esquerda, com achatamento do arco e torção ao longo da curvatura inferior. Sua frequência é de 31,4% a 49% dos pacientes portadores de ST. Esta anatomia distinta pode estar associada com complicações como dilatação aórtica, dissecação aórtica, coarctação de aorta e válvula aórtica bicúspide.¹²

Dilatação da aorta

A dilatação da aorta ocorre em 23% das mulheres com ST, podendo evoluir para uma dissecção de aorta. Assim, todas as mulheres com ST devem passar por uma avaliação ecocardiográfica periodicamente. O diâmetro da aorta, corrigido para idade e tamanho corporal, é preciso para prever eventos aórticos, sendo o principal marcador de risco para a dissecção aórtica.¹²

Dissecção da aorta

A dissecção da aorta é uma grande preocupação na ST, pois a incidência estimada é de 40 casos por 10000 pacientes, porém, mesmo sendo incomum, possui uma mortalidade muito elevada. Na população em geral, o pico de incidência da dissecção ocorre entre as idades de 50 e 80 anos, enquanto a mediana da idade da população portadora da síndrome é de 35 anos. Ao analisar os pacientes portadores da síndrome, até 90% das dissecções da aorta dos mesmos já apresentavam fatores de risco como BAV, dilatação aórtica e CoA que poderiam ser identificados com a imagem de ressonância. No entanto, em torno de 25% dos casos não possuem aparentes fatores além da ST, sugerindo que o fenótipo por si só pode ser um fator de risco.¹²

Outras complicações que podem ocorrer são as endocrinopatias, que podem se apresentar como osteoporose, hipotireoidismo, diabetes mellitus, dentre outras. Falaremos brevemente sobre cada uma delas.¹³

Osteoporose

A osteoporose é caracterizada como um distúrbio de desmineralização óssea, que pode ocorrer devido à deficiência de estrogênio, acarretando na diminuição da massa óssea e força, tendo como consequência o aumento do risco de fraturas por fragilidade. Ocorre com uma frequência de cerca de 60 a 80% nos pacientes portadores de ST.¹³

A disgenesia ovariana é uma complicação comum em pacientes com ST, resultando em deficiência de estrogênio. Tem sido mostrado que o nível médio de estradiol em meninas pré-púberes com ST foi significativamente menor, quando comparado com as meninas pré-púberes normais. O estrogênio exerce efeitos importantes no metabolismo do tecido ósseo, somado a isto, podem ser dependentes da dose. Os baixos níveis deste mesmo hormônio podem aumentar a sensibilidade mecânica do periósteo, aumentando o risco de osteopenia, osteoporose e fraturas devido à fragilidade óssea.¹³

Hipotireoidismo

A ST está associada a uma incidência elevada de doenças autoimunes, estando a glândula tireoide particularmente envolvida. O hipotireoidismo ocorre com uma incidência relativamente maior em pacientes sindrômicos do que nos indivíduos normais, com a distribuição de 52% em cariótipo 45,X e 48% em mosaicismo.¹³

A deficiência dos genes no cromossomo X pode ser responsável pela falta de exposição à auto-proteína no timo, levando ao escape de células T autorreativas. Portanto pacientes com ST possuem maior chance à autoimunidade.¹³

Diabetes Mellitus

A diminuição da secreção de insulina em resposta à glicose é **intrínseca à ST**, sendo de alto risco para diabetes mellitus tipo 2. O DM2 é uma complicação endocrinológica de 2 a 4 vezes mais prevalente em indivíduos com ST do que em mulheres normais, o que pode ocorrer em qualquer fase da vida, com idade de início tipicamente na terceira e quarta década. Um estudo estimou a prevalência de DM2 em 3,1% entre 20 e 39 anos, 12,4% entre 40 e 59 anos, 29% entre 60 e 74 anos.¹³

A principal região pseudoautossômica do cromossomo X (PAR1) está localizada no Xp distal, que é idêntico nos cromossomos X e Y e não sofre inativação de X. Os genes dentro do PAR1 codificam vários tipos de receptores, como fosfolipases, proteínas fosfatases, proteínas de ligação a GTP, transportador ATP e fatores de transcrição. Portanto, a haploinsuficiência do Xp causa o déficit na função das células b, que está envolvida na resposta anormal da secreção de insulina nos pacientes com ST.¹³

REFERÊNCIAS

1. ESTEVEZ, M. et al. **Does having Turner syndrome affect quality of life in Brazilian women compared to common population?**. Arch. Endocrinol. Metab., São Paulo, v. 63, n. 3, p. 208-214, June, 2019.
2. CHOI, Intae. **Does wastewater discharge have relations with increase of Turner syndrome and Down syndrome?**. *Environmental health and toxicology* vol. 32 e2017012. 2 Ago, 2017
3. ÁLVAREZ-NAVA, F; LANES, R. **Epigenética na síndrome de Turner**. Epigenética *clínica* vol. 10 45. 6 abr, 2018.
4. CAMERON-PIMBLETT, A. et al. **The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan**. Clinical endocrinology, v. 87, n. 5, p. 532-538, 2017.
5. Gravholt, C. et al. **Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting**. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-G70.
6. GUIMARAES, Marília M. et al. **Intercorrências clínicas na Síndrome de Turner**. *Arq Bras Endocrinol Metab [online]*. 2001, vol.45, n.4, pp.331-338. ISSN 1677-9487
7. Jones KL, Smith DW. **Padrões Reconhecíveis de Malformação Humana de Smith**. 6a ed. Philadelphia, Pa .: Elsevier Saunders, 2006: 76–81
8. Morgan T. **Turner syndrome: diagnosis and management**. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):405-410.
9. Ranke MB. **Why Treat girls with Turner Syndrome with Growth Hormone? Growth and Beyond**. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015;12(4):356-65.
10. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. **Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007

11. SHIN, JY. et al. **Pheochromocytoma as a rare cause of hypertension in a 46 X, i(X)(q10) turner syndrome: a case report and literature review.** BMC Endocrine Disorders . 2018 18:27
12. DONATO, B.; FERREIRA, M. **Cardiovascular risk in Turner syndrome.** Rev Port Cardiol. vol 37(7):607---621, 2018.
13. ALLYBOCUS, Z. A. et al. **Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome.** Climacteric, DOI: 10.1080/13697137, 2018.
14. Ranke, M, Saenger, P. **Turner's syndrome.** *Lancet.* 2001;358(9278):309-314. doi:10.1016/S0140-6736(01)05487-3

Data de aceite: 19/05/2021

Wesley Ramires de Souza Liberato

André Marcílio Rodrigues

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Brunna Camargo dos Santos

Guilherme dos Santos Fontes Macedo



Fig.28.1: a seta indica o ponto frágil em Xq27.3, associado ao retardo mental na síndrome do X frágil.¹²

INTRODUÇÃO

A síndrome do X frágil (SXF) foi descrita pela primeira vez por Martin e Bell, em 1943, sendo reconhecida também como a Síndrome de Martin-Bell. Esta é caracterizada por uma alteração do desenvolvimento cognitivo, de causa genética, sendo a principal forma herdada de incapacidade intelectual e transtorno do espectro do autismo, podendo ser, dessa forma, considerada como diagnóstico diferencial de retardo mental em ambos os sexos. Ela ocorre devido ao erro de repetição dos trinucleotídeos CGG no gene FMR1, localizado no braço longo do cromossomo X. O nome da doença surgiu em razão da aparência do cromossomo afetado, o qual mostra um sítio com maior propensão à ruptura, concomitante ao local onde ocorrem as alterações genéticas da SXF, que durante a visualização apresenta uma área pouco corada (figura 28.1).^{1, 7, 9, 12}

A síndrome abordada é conhecida por afetar mais severamente pacientes do sexo masculino quando comparada ao sexo feminino. Possui como principais características, além do retardo mental, orelhas de tamanho aumentado e salientes, face alongada e macroorquidismo, sendo aspectos mais observados durante a puberdade.^{1, 9}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

ASXF é um distúrbio ligado ao cromossomo X, que tem como etiologia a mutação no primeiro éxon do gene FMR1, localizado na região Xq27.3. Esta é causada por uma expansão instável de trinucleotídeos (CGG), geralmente com mais de 200 repetições, sendo o normal de até 55. Logo, a alteração no gene leva a uma metilação excessiva das citocinas, silenciando o mesmo e suprimindo sua transcrição, visto que

interfere na replicação ou condensação da cromatina, ou em ambas, produzindo um ponto cromossômico frágil.^{6, 12}

Em consequência dessas alterações, há uma redução do produto proteico no encéfalo (FMRP), que seria produzido a partir deste gene, a proteína reguladora da tradução de vários mRNA presentes no encéfalo, muitos desses mRNA estão envolvidos na manutenção e desenvolvimento de conexões sinápticas neuronais, o que gera as características clínicas dessa doença.⁶

Quando ocorrem entre 50-55 e 200 repetições, há uma pré-mutação, podendo resultar na síndrome de ataxia/tremor do X frágil, na insuficiência ovariana prematura e nos déficits neurocognitivos. As expansões nesta faixa continuam sendo instáveis, gerando uma tendência para a ocorrência de uma expansão completa para mais de 200 repetições nas gerações sucessivas. Vale ressaltar que, quanto maior o número dessas expansões, mais grave o quadro clínico apresentado pelo paciente.^{4, 12}

Além disso, pode ocorrer o mosaicismo, no qual o indivíduo apresenta parte de suas células com mutação completa e outra parte com pré-mutação. O mosaicismo também pode acontecer pela presença de células com metilação do gene FMR1 e outras com a ausência de metilação. Em ambos os casos, ainda há síntese de pequena quantidade da proteína FMRP, resultando em indivíduos com quadros sintomáticos mais leves quando comparados aos de mutação completa.⁶

Epidemiologia

A frequência da doença é variável de acordo com a população analisada, sendo o mais aceito mundialmente entre 1:1.000 a 1:4000 em homens e 1:2.000 a 1:8.000 em mulheres, enquanto para a pré-mutação existem estudos que apontam valores entre 1:250 a 1:300 em mulheres e 1:750 a 1:850 em homens.^{1, 4}

Além disso, a SXF é a segunda maior causa de déficit mental, atrás apenas da trissomia do 21 e o risco de recorrência para os próximos filhos é de até 50%, sendo estável para cada gravidez.^{9, 12}

Alterações Clínicas

Os aspectos clínicos e físicos da SXF incluem a face longa e estreita, com mandíbula e testa proeminentes, os dedos flexíveis, as orelhas grandes e antevertidas, como pode ser observado na figura 28.2, e em pacientes do sexo masculino, pode ocorrer macroorquidismo. As alterações citadas, na maioria das vezes, possuem maior tendência a serem mais aparentes na puberdade.⁶

Pode ser observado também, o retardo no desenvolvimento em crianças afetadas, tendo atrasos e problemas de fala e comportamentais, além de características autistas, como uma incapacidade precoce para desenvolver o contato interpessoal afetivo e dificuldade em comunicação. Ocasionalmente, os pacientes apresentam hiperatividade e crises epilépticas, podendo também ter o QI variando entre 30 e 65, porém, algumas vezes, podem ter a pontuação normal.¹

Os pacientes podem não apresentar sinais clínicos e/ou físicos (1/5 dos homens e 2/3 das mulheres com a SXF), tendo como expectativa de vida considerada normal, com

poucos casos de morte súbita nos portadores da síndrome.¹



Fig.28.2: alterações físicas da SXF: a) Irmãos com síndrome do X frágil, os quais apresentam orelhas proeminentes, característica física da síndrome. Os meninos possuem características comportamentais típicas, como o movimento estereotipado das mãos (à esquerda), evitar contato visual (ao centro) e morder as mãos (à direita); b) mãe e filha com SXF, que não possuem alterações físicas evidentes.⁶

DIAGNÓSTICO

A síndrome do X frágil causa deficiência intelectual leve a grave. São consideradas portadoras dessa síndrome, os indivíduos que apresentam mutação completa do gene *FRM1*, que codifica uma proteína envolvida na plasticidade e maturação sináptica. A avaliação clínica baseada em possíveis sinais do transtorno não é suficiente para fechar o diagnóstico, uma vez que sintomas semelhantes podem ocorrer em diferentes quadros clínicos como nas síndromes de Rett, síndrome de Asperger, síndrome de Sotos, síndrome de Lujan, síndrome de Prader Wili, transtorno do Espectro Autista, transtorno de Hiperatividade e Déficit de Atenção. A principal forma de diagnóstico, sendo o padrão-ouro, é através do exame do DNA (sangue periférico ou saliva), no qual é realizada a análise molecular contando o número de repetições de trinucleotídeos CGG no Xq27.3 (quadro 28.1). Este teste genético é útil para identificar os portadores de pré-mutação ou da mutação completa. A análise do marcador citogenético através do cariótipo, atualmente, não é utilizada, pois possui alto nível de falso positivo e falso negativo.^{11, 13.}

Repetições (CGG)	Classificação dos Alelos	Interpretação
< 45	Normal	O paciente não tem a Síndrome do X-Frágil, a não ser que a causa seja uma mutação pontual ou deleção (< 1% dos casos).
46-54	Zona Cinza	Portador da Pré-mutação da Síndrome do X-Frágil
55-200	Pré-mutação	Portador da Pré-mutação da Síndrome do X-Frágil
> 200	Mutação completa	Tem a Síndrome do X-Frágil

Quadro 28.1: análise do número de repetições obtidos através do PCR. ¹¹

Nos dias atuais, é possível a realização do diagnóstico pré-natal através das vilosidades coriônicas, uma pequena parte da placenta é aspirada com uma seringa e enviada para o laboratório ou pelas células fetais contidas no líquido amniótico (figura X.4a, X.4b).

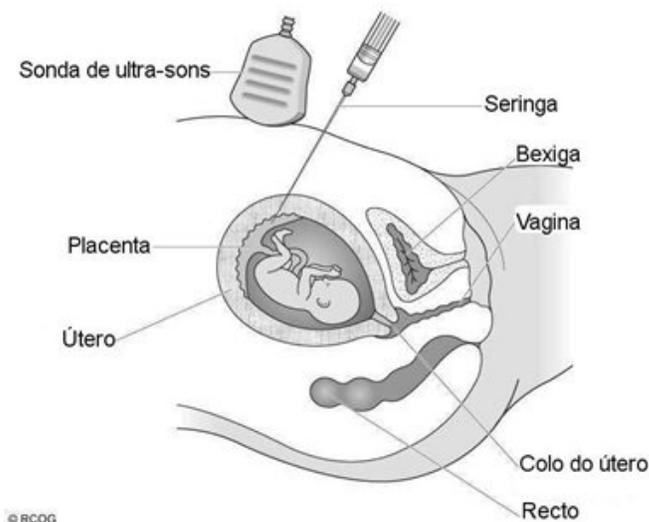


Fig.28.3: por via abdominal inicia-se com a administração de anestesia, e após insere-se uma agulha fina na pele, sempre acompanhando com ecografia, atravessa a parede do útero e chega à placenta. ^{5,11,13.}

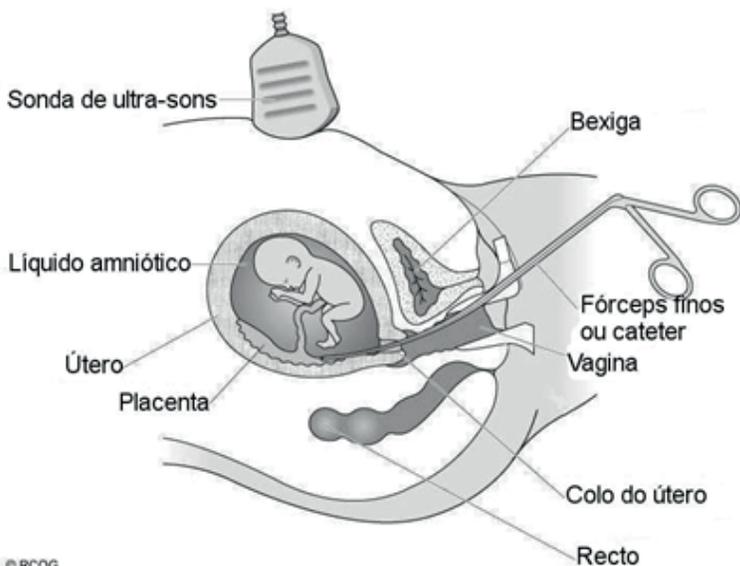


Fig.28.4: por via transvaginal é colocado um espéculo para visualização do colo do útero. Introduce-se uma pinça de biópsia através do orifício externo do colo do útero e, orientado por ecografia, chega à zona de tecido placentário e realiza a biópsia.^{5, 10, 11.}

É viável também o diagnóstico pré-implantacional, um processo que permite identificar os embriões através da análise do DNA embrionário antes da transferência. Esse procedimento de análise genética possui taxa de sucesso aumentada quando feito de maneira abrangente, ou seja, analisando o máximo possível de regiões do DNA. Sendo assim, o rastreamento cromossômico abrangente é uma das maneiras encontradas para melhorar a avaliação embrionária. No dia do exame deve ser colhido sangue da grávida para exclusão de contaminação materna na amostra. As grávidas com grupo de sangue Rh negativo devem fazer a injeção intramuscular de imunoglobulina anti-D, no prazo de 72 horas após o procedimento, para profilaxia da isoimunização Rh.^{11,12.}

O diagnóstico genético pré-implantacional é especialmente útil em famílias com histórico de doenças genéticas conhecidas, como fibrose cística e distrofia muscular, ou qualquer outra doença mendeliana cuja causa genética é conhecida, desde que se saiba qual é o gene ou grupo de genes envolvidos com a doença. Outros testes importantes para complementar o diagnóstico são o PCR, e o Southern Blotting, que mede o tamanho da repetição CGG (figura 28.5).^{5, 10, 11, 13}

O Sequenciamento de Nova Geração é uma tecnologia atual, onde é possível identificar malformações cromossômicas embrionárias (aneuploidias) em todos os 24 cromossomos. Tal análise é quantitativa, de maneira que é possível identificar as regiões do genoma embrionário que possuem um número alterado de cópias cromossômicas, seja o número para mais (duplicações) ou para menos (deleções).^{11,12,13,17.}

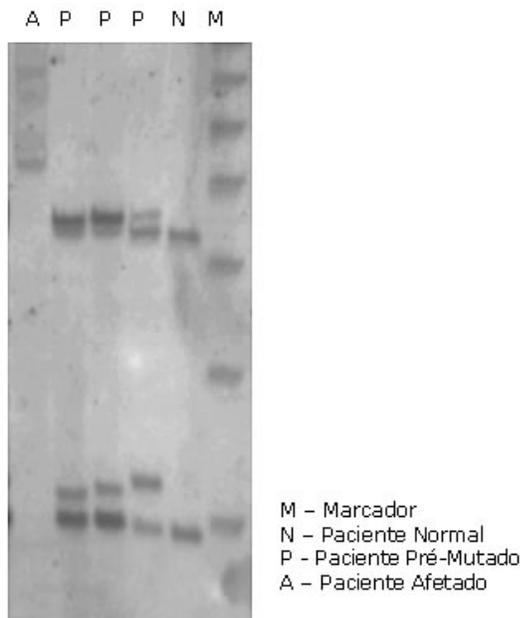


Fig.28.5: SOUTHERN BLOTTING para x frágil, avalia o tamanho da repetição CGG. ^{11, 13}

Os procedimentos requerem consentimento informado da grávida. As indicações são: rastreio combinado do 1º trimestre com risco aumentado de aneuploidias, anomalia fetal detectada na ecografia, anomalia cromossômica ou genética em gravidez anterior, doença genética familiar que possa ser transmitida ao feto, estudo molecular ou bioquímico disponível em vilosidades coriônicas, opção da grávida, desde que informada dos riscos associados. O principal risco associado é o de perda fetal que ocorre em cerca de 1% dos procedimentos, sendo similar ao risco de aborto pós amniocentese. O risco de infecção descrito é de 1/500. O risco de rotura prematura de membranas pode estar ligeiramente aumentado. Em cerca de 1% dos casos o resultado pode ser inconclusivo, por amostra insuficiente ou por contaminação materna. ^{5, 10,11,13}

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Apesar de vários estudos de terapia genética em andamento, ainda não foi encontrada uma forma de suprir a ausência da proteína FRMP ou de reativar o funcionamento do gene marcado pela mutação. Não existe, no momento, a cura genética documentada para a síndrome do cromossomo X frágil. A sintomatologia auxilia no direcionamento do profissional em relação às considerações possíveis sobre o tratamento, a gestão requer uma abordagem multidisciplinar. O tratamento farmacológico, com estimulantes e inibidores seletivos da recaptção da serotina (ISRS) como Fluoxetina, Sertralina, entre outros para controle comportamental (ansiedade, comportamentos obsessivo-compulsivos) e agentes antipsicóticos atípicos (autoagressão, comportamentos agressivos e autismo), deve ser combinado com terapia da fala, terapia de integração sensorial ocupacional, planos educacionais individualizados, e intervenções comportamentais. Os novos tratamentos

dirigidos para o FXS (antagonistas mGluR5, agonistas do GABA A e B, minociclina) estão sendo estudados, os relatos iniciais são promissores (quadro 28.2). São igualmente sugeridas para adultos e adolescentes, diversas propostas como socialização, esportes, terapia ocupacional e fonoaudiologia.^{5, 11}

Table 2. Therapeutic interventions in FXTAS patients.

Symptoms	Therapies
Tremor	Primidone, beta-blockers, benzodiazepines
Ataxia	Amantadine and physical therapy
Parkinsonism	Carbidopa/levodopa, pramipexole and eldepryl
Cognitive deficits and dementia	Donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine
Psychiatric problems	Sertraline, citalopram, escitalopram, duloxetine, mirtazapine, venlafaxine and aripiprazole
Autonomic dysfunction	Bladder incontinency: tricyclic antidepressants, muscarinic receptor antagonists, cystoscopy with injection of Botox; swallowing difficulties: pyridostgmine bromide
Pain	Antidepressants, antiepileptics, topical analgesics, gabapentin and/or pregabalin

*Based on Hagerman and colleagues²⁷ and Berry-Kravis and colleagues⁵⁷. FXTAS: fragile X-associated tremor and ataxia syndrome.

Quadro 28.2: administração de medicações de acordo com cada sintoma manifestado pelo paciente.^{5,10,11.}

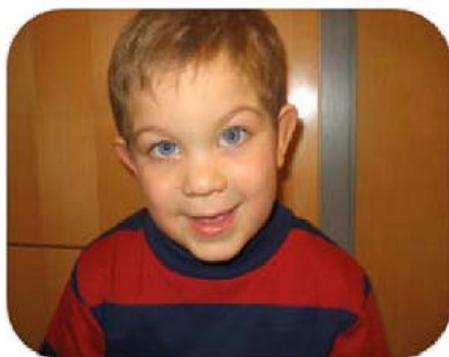
O prognóstico do paciente está relacionado diretamente com os cuidados que o mesmo recebe, devendo enfatizar a importância de identificar indivíduos com a síndrome do X frágil, que se reflete em várias áreas, influenciando o prognóstico e a qualidade de vida do paciente. O diagnóstico acurado pode aliviar a incerteza e a angústia dos pais em relação à causa da deficiência mesmo na ausência de tratamento específico, o diagnóstico precoce proporciona a oportunidade para intervenções educacionais e terapêuticas precoces. A identificação de indivíduos afetados é importante para o aconselhamento genético familiar de membros sob risco de serem portadores da pré-mutação, considerando as medidas de prevenção secundária, como o diagnóstico pré-natal.^{15, 16.}

Em termos de saúde pública, tem-se demonstrado a diminuição dos custos institucionais e, com o aconselhamento genético, a consequente queda na incidência da doença.^{11, 16.}

COMPLICAÇÕES

Casos de síndrome do X frágil (SXF) são sempre herdados e, embora manifeste em ambos os sexos, os homens que possuem a mutação apresentam quadro clínico mais grave do que as mulheres com a mesma alteração. Portadores de pré-mutação, não manifestam deficiência mental e não necessariamente manifestarão os fenótipos associados à pré-

mutação. As portadoras do sexo feminino apresentam risco de gerar descendentes afetados por SXF, síndrome do tremor/ataxia associada a X frágil (FXTAS) ou menopausa precoce, enquanto que os portadores do sexo masculino, transmitem a pré-mutação para todas as suas filhas (figura 28.6).^{9,8,17.}



FXS

Neurodevelopmental syndrome
Congenital onset
Developmental delay, autism, etc.
Static course
FMR1 full mutation, CGG >200
Due to reduced or absent *FMR1* protein



FXTAS

Neurodegenerative syndrome
Onset > 50 years of age
Impaired balance, tremor, etc
Progressive course
FMR1 premutation, CGG 55-200
Due to increased levels of *FMR1* mRNA

Fig.28.6: Síndrome do X frágil (FXS) vs. Síndrome do tremor/ataxia associado ao X frágil (FXTAS). A figura demonstra que FXS e FXTAS são distúrbios diferentes e que cada um resulta de um comprimento diferente da expansão repetida que ocorre no mesmo gene *FMR1*.^{17.}

Além disso, há diversos sinais neurológicos que podem resultar em complicações, como tremor de intenção, ataxia cerebelar, parkinsonismo, déficits na função executiva, neuropatia periférica e declínio cognitivo, levando à demência. A síndrome de tremor / ataxia associada ao X frágil (FXTAS) é também um distúrbio neurodegenerativo de movimento grave que afeta mais de 40% dos portadores de pré-mutação *FMR1* do sexo masculino e 16% do feminino com mais de 50 anos. No entanto, há uma falta de biomarcadores prognósticos para auxiliar no diagnóstico precoce e planejamento de tratamento. Portanto, é possível avaliar a utilidade do Índice de Ressonância Magnética de Parkinson (MRPI) como um potencial biomarcador de IRM para FXTAS. A largura do pedúnculo cerebelar médio (MCP), bem como a área transversal do mesencéfalo e ponte foram reduzidas em pacientes com FXTAS em comparação com ambos os portadores de pré-mutação sem FXTAS e controles. Embora essas medidas não tenham mudado com o tempo, a idade foi um importante preditor da área de seção transversal do mesencéfalo e da relação ponte / mesencéfalo. A largura de MCP foi inicialmente reduzida em um subconjunto de portadores de pré-mutação que desenvolveram sintomas de FXTAS entre suas visitas iniciais e de

acompanhamento, que também diminuíram entre as visitas, em comparação com portadores de pré-mutação da mesma idade que não apresentaram qualquer desenvolvimento de sintomas de FXTAS ao longo do tempo. Portanto, embora o MPRI possa não ser um biomarcador útil para FXTAS, a largura do MCP (pedúnculo cerebelar médio) diminuída pode ser um dos primeiros sinais notáveis de FXTAS e, portanto, o primeiro biomarcador com potencial para identificar aqueles com maior risco para o transtorno (figura 28.7 e 28.8).^{8,17}

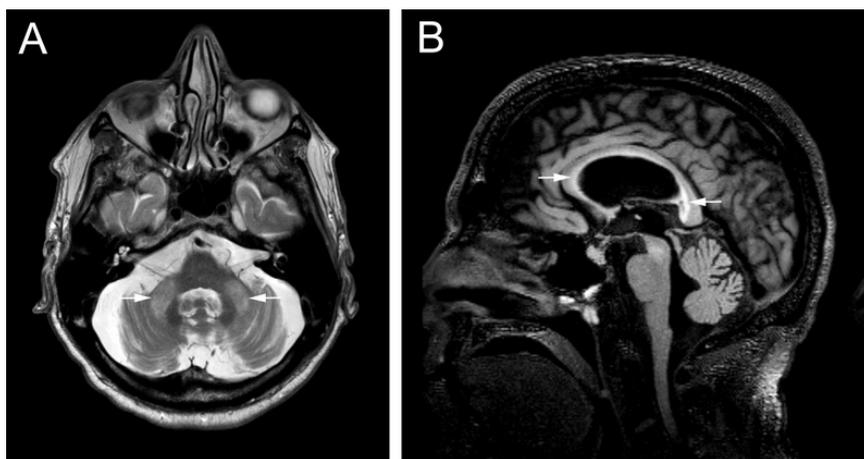


Fig.28.7: A) Vista axial do cérebro de um paciente com pré-mutações e diagnóstico confirmado de FXTAS mostrando hiperintensidades do sinal MCP; B) Vista sagital mostrando atrofia cerebral e envolvimento do corpo caloso.^{8,10,16}

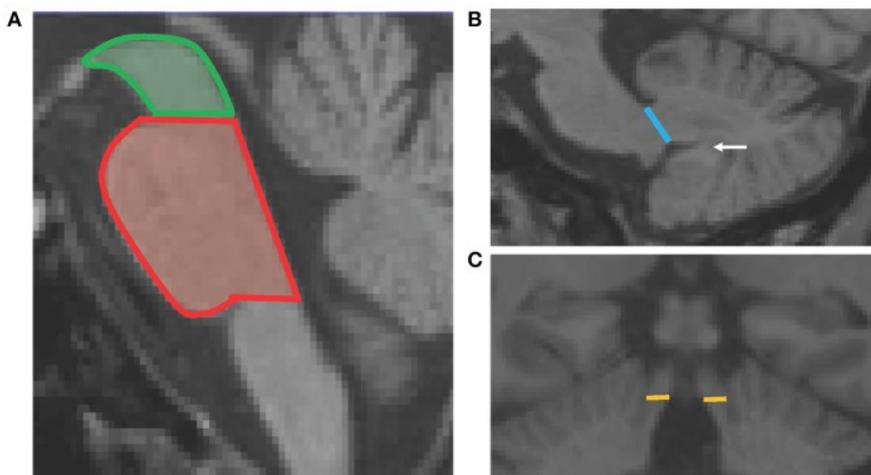


Fig.28.9: Diagrama esquemático mostrando as quatro medições MRPI. O painel (A) mostra as linhas horizontais da incisura pontina superior que divide as áreas da seção transversal do mesencéfalo (verde) e da ponte (vermelho). O painel (B) mostra a linha desenhada para definir a largura do MCP, que é a distância linear entre os espaços do líquido cefalorraquidiano peripeduncular das cisternas pontocerebelares. A seta branca aponta para a substância branca conectando a tonsila cerebelar à substância branca profunda do cerebelo. O painel (C) mostra as linhas horizontais que delineiam a largura do (SCP) pedúnculo cerebelar superior, no corte coronal onde o SCP primeiro se separa dos colículos inferiores.

REFERÊNCIAS

1. BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3º ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2013.
2. BOY, R.; et al. **Síndrome do X frágil: estudo caso-controle envolvendo pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 59, n. 1, p. 83-88, Mar. 2001.
3. CAETANO, D. **“Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Editora Artes Medicas Sul, 1993.
4. ESCH, H. V. **Fragile X syndrome: Clinical features and diagnosis in children and adolescents**. In: *UpToDate*. Atualizado em 18 de setembro de 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/fragile-x-syndrome-clinical-features-and-diagnosis-in-children-and-adolescents>>. Acessado em: 26/05/2020.
5. GARBER, K. B.; VISOOTSAK, J.; WARREN S. T. **Síndrome do X frágil**. Revista Europeia de Genética Humana, 2008. 16 (6), 666-672.
6. HAGERMAN, R. J., et al. **Fragile X syndrome**. Nat Rev Dis Primers, 2017. doi: 10.1038 / nrdp.2017.65.
7. HALLEY, D. J. J; OOSTRA, B. A. **Complex Behavior of Simple Repeats: The Fragile X Syndrome**. In: Pediatric Research, 1995. doi: 10.1203 / 00006450-199511000-00001.
8. LEEHEY, M. A. et al. **Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment**. In: Journal of Investigative Medicine, v. 57, n. 8, p. 830-836, 2009.
9. LISIK, M. Z., et al. **Fragile X syndrome: child's and parent's problem**. In: Psychiatria Polska, v. 45, n. 3, p. 357-365, 2011.
10. MACHADO, L. S., et al. **Caracterização epigenética do gene FMR1 e do neurodesenvolvimento aberrante em modelos de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos da síndrome do X frágil**. In: Colégio Brasileiro de Reprodução Animal. Disponível em: <[http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v42/n3-4/p114-119%20\(RB746\).pdf](http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v42/n3-4/p114-119%20(RB746).pdf)>. Acessado em: 06/06/2020.
11. MARCONDES, E.; et al. **Crescimento e desenvolvimento**. In: **Livro Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros: I. Metodologia**. São Paulo: Editora Brasileira de Ciências, 1982.
12. McINNES, R. R.; NUSSBAUM, R. L.; WILLARD, H. F. Livro: Thompson & Thompson: **Genética Médica**. 8º ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016.
13. MINGRONI-NETTO, R. C., et al. **Experience with molecular and cytogenetic diagnosis to fragile X syndrome in Brazilian families**. Braz J Genet 1997; 20:731739. In: Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.56 n.1 São Paulo mar. 1998
14. MODESTO A. M. et al. **Síndrome do X frágil: relato de caso em dois irmãos**. Jornal de Pediatria - Vol. 73, N°6, 1997 419 419 0021-7557/97/73-06/419.
15. ROUSSEAU, F. et al. **A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe**. StB12. 3: the first 2,253 cases. American journal of human genetics, v. 55, n. 2, p. 225, 1994.

16. ROUSSEAU, F. et al. **Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation.** In: New England Journal of Medicine, v. 325, n. 24, p. 1673-1681, 1991.

17. SALCEDO, M. J. **Fragile X associated tremor/ataxia syndrome: Clinical presentation, pathology, and treatment.** In: Revista de neurologia, v. 68, n. 5, p. 199, 2019.

18. TURNER, G. et al. **Prevalence of fragile X syndrome.** American journal of medical genetics, v. 64, n. 1, p. 196-197, 1996.

Data de aceite: 19/05/2021

Renata Silva Diniz

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Yago Hiroshi Takemoto

INTRODUÇÃO

A talassemia é uma das doenças monogênicas mais comuns em todo mundo. É uma doença autossômica recessiva em que ocorre defeito na quantidade da produção de globina, que culmina em redução ou ausência das cadeias de globina. (5). Caso essa redução ocorra nas cadeias alfa, classifica-se como alfa talassemia; por outro lado, caso ocorra em cadeias beta, classifica-se como beta talassemia (5).

Tem sua prevalência principalmente localizada no subcontinente indiano, leste e sudeste da Ásia, além da África subsaariana (10). Entretanto, a hipótese é de que esse distúrbio teria sido originado nos Estados Unidos e não no mediterrâneo, pois a malária presente nessa última região poderia encobrir as características clínicas do distúrbio talassêmico, já que ela e a talassemia têm características semelhantes. Foi em 1925 que Dr. Cooley relatou o primeiro caso de beta talassemia, originando assim o nome "anemia de Cooley" para a beta talassemias

major (3)

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

As hemoglobinas são formadas pela parte heme e pela parte globina (*figura 29.1*). A molécula de globina é um tetrâmero formada por duas cadeias beta e duas cadeias alfa, o que determina a hemoglobina adulta (9).

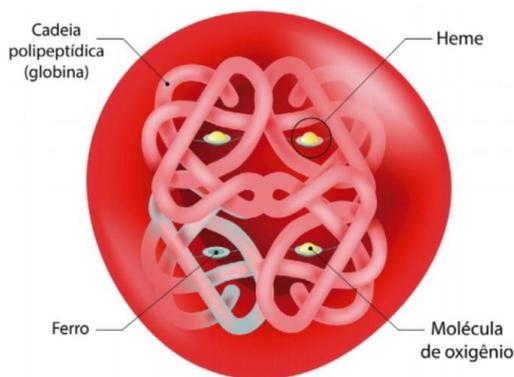


Fig.29.1: estrutura de uma hemoglobina normal

Entretanto, a produção das globinas muda a cada estágio de desenvolvimento. No estágio embrionário, existem as formas Hb Gower 1, Hb Gower 2 e Hb Portland. Com o tempo, essas hemoglobinas são substituídas pela hemoglobina fetal (Hb F), que se mantém presente nos 6 primeiros meses de vida. Após essa idade, a Hb F é substituída pela hemoglobina adulta (Hb A), a qual é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias beta, representando 97% das hemoglobinas no adulto. Dessa forma, no adulto, existe aproximadamente 97% de HbA1, 2%-3%

de HbA2 (composta por duas cadeias alfa e duas cadeias delta) e 1% de Hb F (composta por duas cadeias alfa e duas gama), esses valores estão demonstrados no quadro 29.1 (9).

Tipo de Hb	Porcentagem (%) no Adulto
HbA1	97
HbA2	2-3
HbF	1

Quadro 29.1: porcentagem dos tipos de hemoglobina no adulto.

Pacientes com β -talassemia possuem um acúmulo de cadeias alfa, já aqueles com alfa talassemia possuem acúmulo de cadeias beta. A gravidade da doença está relacionada ao grau de desequilíbrio entre as cadeias de globina (9).

Alfa talassemias (α -Talassemia)

São resultados de deleções de um ou mais genes alfa disposto no cromossomo 16 (figura 29.2), ocasionando acúmulo de cadeias beta. Sua classificação ocorre da seguinte forma (figura 29.3): o paciente pode ter apenas uma deleção ($\alpha\alpha/_{-}$); duas deleções, que podem ser heterozigotos ($\alpha\alpha/_{-}$) ou homozigotos ($_{-}/_{-}$); três deleções ($\alpha_{-}/_{-}$) ou quatro deleções ($_{-}/_{-}$). Esta última forma é chamada de Hemoglobina de Bart (9).

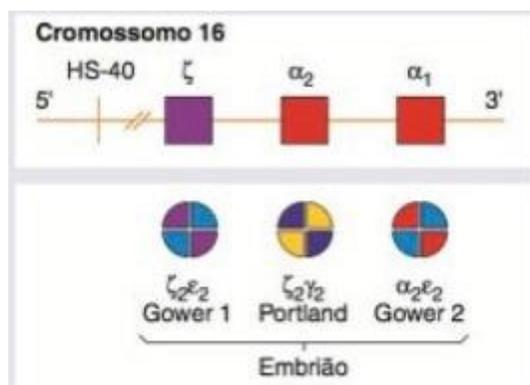


Fig.29.2: genes alfa dispostos no cromossomo 16

Possuem um espectro fenotípico bem amplo, podendo variar de formas assintomáticos até formas letais. A manifestação de sintomas críticos ocorre apenas quando existem 3 ou 4 deleções, provocando doença da Hb H ou Hidropsia fetal, respectivamente (9).

Talassemia Alfa

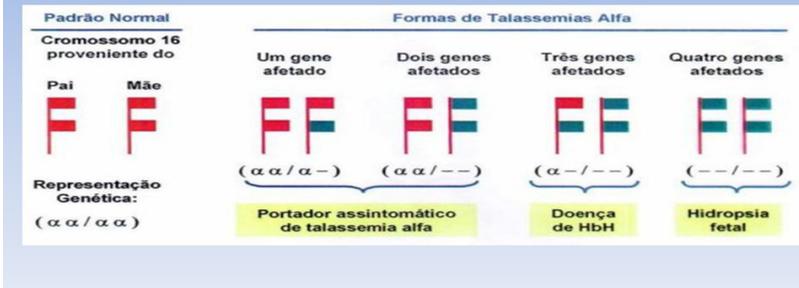


Fig.29.3: formas da talassemia alfa

Beta talassemias (β -Talassemia)

Ocorrem devido à diminuição da síntese de beta globinas, o que surge como consequência de mutações pontuais no gene da cadeia beta, presente no cromossomo 11 (figura 29.4) (9).

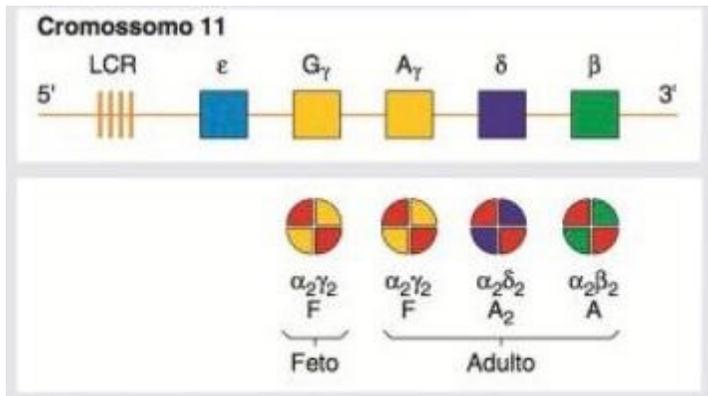


Fig.29.4: genes dispostos no cromossomo 11

Sua classificação ocorre da seguinte forma (figura 29.5): beta (+) para produção reduzida, e beta (0) para produção ausente. Assim, de acordo com as combinações desses genes, surgem variabilidades fenotípicas que são designadas como beta talassemia menor, composto por heterozigose de um gene de beta-globina não afetado e outro afetado, seja um beta (+), seja um beta (0); beta talassemia intermédia e maior, composto por beta (+) ou beta (0), seja em homozigose, seja em heterozigose. A diferenciação dessas variáveis não está no genótipo, mas sim na gravidade clínica da anemia. (9).

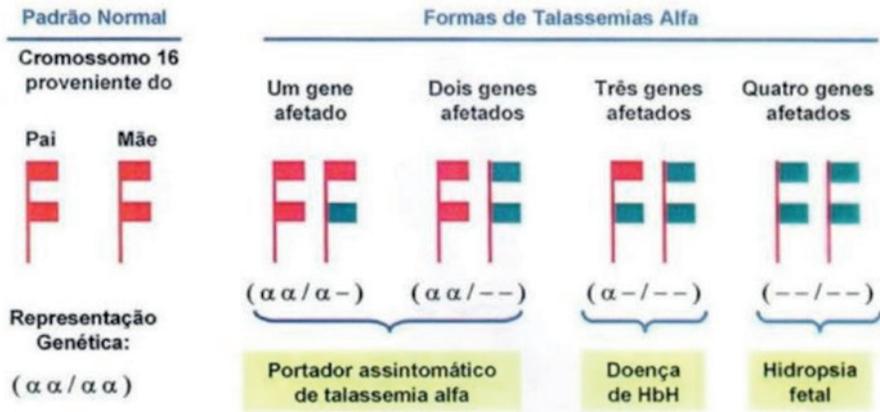


Fig.29.5: formas de Talassemia Beta

Dentre as alterações que ocorrem em pacientes com β -talassemia, destacam-se eritropoiese ineficaz, proliferação de precursores eritróides com expansão medular, colelitíase, anemia, defeitos no crescimento, nos órgãos e na função vascular, deformidades ósseas e baixa massa óssea, hematopoese extramedular, potencial protrombótico e sobrecarga de ferro (10).

A hipercoagulabilidade tende a ser mais grave em pacientes com β -talassemia do que em pacientes com α -talassemia. Nas α -talassemia, a hemólise periférica e a anemia crônica são as principais alterações. Já nos pacientes com β -talassemia, a eritropoiese ineficaz é a principal alteração (10).

EPIDEMIOLOGIA

As talassemias são prevalentes desde a África subsaariana até o subcontinente indiano e leste e sudeste da Ásia (figura 29.6) (10). Os pacientes dessa região com mutações talassêmicas obtiveram uma vantagem contra a malária por *Plasmodium falciparum*, pois há uma considerável sobreposição da prevalência de ambas condições (5).

Contudo, devido à migração, a talassemia adquiriu importância também em países desenvolvidos, como Estados Unidos e Canadá (10).

As formas mais graves das α -talassemias tem alta frequência em partes do Mediterrâneo e sudeste da Ásia. Já as α -talassemias ($\alpha\alpha/\alpha_0$) têm alta frequência no cinturão tropical da África subsaariana até o Oriente Leste; sul da Ásia e sudeste da Ásia (figura 29.6). (12).

As β -talassemia se espalham no cinturão tropical em variada frequência e cada mutação ocupa uma das regiões do cinturão tropical (figura 29.6). (12).

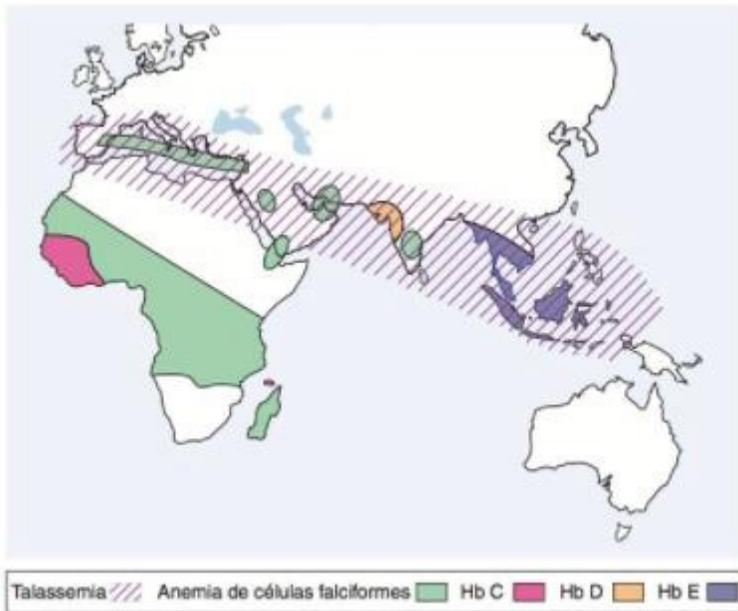


Fig.29.6: distribuição Mundial da Talassemia e outras hemoglobinopatias.

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A hidropsia fetal é a forma mais grave das alfa talassemias. O feto normalmente morre intraútero ou logo após nascimento, uma vez que essa condição é incompatível com a vida. Isso ocorre principalmente devido à presença da Hemoglobina de Bart, hemoglobina essa composta por quatro cadeias beta, isto é, caracterizada pela ausência total das cadeias alfa. Essa hemoglobina presente na hidropsia fetal não consegue liberar oxigênio para os tecidos, levando à hipóxia, anemia, icterícia, esplenomegalia, palidez, deformidades ósseas e até anomalias fetais (9).

Já pacientes portadores da forma HbH produzem 30% a menos da quantidade de globinas alfa. Sendo assim, essa forma apresenta uma clínica mais branda que a hidropsia fetal (9). A instabilidade dessa hemoglobina faz com que haja hemólise moderada, uma vez que as células vermelhas são destruídas precocemente devido à precipitação de Hb H (10).

Tanto a beta talassemia quanto a alfa talassemia têm alterações clínicas que variam dependendo da gravidade provocada pela deleção (alfa talassemia) ou mutação (beta talassemia). Nas beta talassemia, a forma talassemia major é a que mais tem manifestações clínicas como a facie de esquilo (figura 29.7) e alteração radiológica com expansão medular (figura 29.8) (11).



Fig.29.7: manifestação clínica da beta talassemia major. Proeminência de osso frontal e parietal, crânio com bossas e maxilares aumentados.

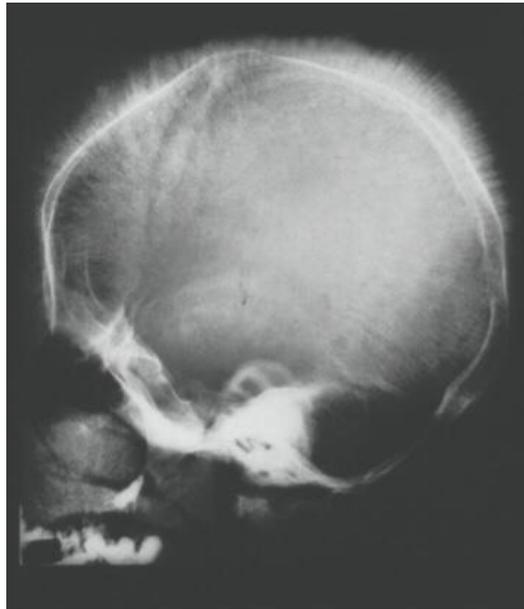


Fig.29.8: alteração “fios de escova” em uma radiografia de crânio de um paciente com beta talassemia maior.

Nas beta talassemias, pacientes com o tipo beta talassemia major, quando não diagnosticados precocemente e tratados, podem apresentar anemia grave, diarreia, palidez,

irritabilidade, hepatoesplenomegalia, crises frequentes de febre, retardo de crescimento, icterícia, valgo genuíno, expansão de medula óssea, hipertrofia maxilar, deformidades ósseas longas. (11).

Já os pacientes com beta talassemia intermédia têm sintomas mais brandos, sem necessidade de hemotransfusão. Crianças a partir dos dois anos podem apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Nos adultos, esse tipo de beta talassemia pode provocar fadiga e palidez. Devido à hemólise de longa data, tanto os pacientes com beta talassemia major quanto intermedia podem apresentar doenças na vesícula biliar secundária a cálculos. (11).]

DIAGNOSTICO

O diagnóstico das talassemias depende de uma união entre diagnóstico clínico e laboratorial e da capacidade do médico em diferenciar os quadros de beta talassemia (talassemia menor e talassemia maior). (11)

A talassemia maior é caracterizada por pacientes com clínica de anemia grave, de aparecimento precoce e que requer transfusão sanguínea e quelação de ferro. Por outro lado, na talassemia menor o paciente apresenta exame físico normal, cursando com anemia leve e assintomática na maioria das vezes. Como esta última é uma condição em que o indivíduo é heterozigoto (apenas um gene beta ausente), esses pacientes não necessitam de transfusões. Os pacientes com talassemia intermediária apresentam manifestações clínicas intermediárias entre as duas formas anteriormente descritas, cuja gravidade pode variar e até mesmo necessitar de transfusões (11).

Clinicamente, pacientes com b-talassemias maior podem apresentar crises hemolíticas graves e cursar com esplenomegalia, baixo nível de hemoglobina, sintomas anêmicos e sinais de hemólise. Assim, recomenda-se acompanhar o paciente de 3 a 6 meses para avaliar a gravidade da clínica e definir a necessidade de transfusão e tratamento (11).

Diagnóstico clínico

Na alfa talassemia com genótipo homozigoto (presença de Hemoglobina de Bart), a anemia é grave e ocorre ainda intraútero, evoluindo para hidropsia fetal. Por conseguinte, os pacientes não sobrevivem sem transfusões sanguíneas uterinas e durante a vida (11).

Na beta talassemia, os pacientes apresentam a hemoglobina H. A anemia está presente desde o nascimento, sendo rotineiramente acompanhada por icterícia. Esses casos necessitam de transfusões sanguíneas regulares (11).

As primeiras manifestações clínicas da talassemia maior ocorrem após os 6 meses de vida, quando os genes da gama globina são fisiologicamente desligados para que a hemoglobina fetal possa ser substituída pela hemoglobina A. Contudo, como esses pacientes não possuem a hemoglobina A, ocorre o aparecimento da hemoglobina H, a qual forma uma hemácia diferente, que é detectada como tal pelo baço e sofre hemólise (11). No exame físico, são observados sinais de anemia e hemólise, como icterícia, palidez, irritabilidade, deficiência do crescimento, esplenomegalia e hepatomegalia, se não tratados esses pacientes podem apresentar eritropoiese extra medular e desenvolver alterações

ósseas (11).

Diagnóstico Laboratorial

Para o diagnóstico adequado das talassemias, é preciso analisar amostras de sangue, DNA e eletroforese de proteínas (10).

- **Índices de glóbulos vermelhos (VCM e hemoglobina)**

Para triagem de talassemias, utiliza-se o VCM (volume corpuscular médio). Quando este é inferior a 80 fL junto com o MCH (hemoglobina corpuscular média) inferior a 27 pg, define-se uma anemia microcítica e hipocrômica, chamando atenção para a hipótese diagnóstica de talassemia (11).

- **Interpretação de esfregação de sangue periférico**

A morfologia das hemácias talassêmicas é caracterizada por microcitose, hipocromia, anisocitose (variação do tamanho das células) e poiquilocitose (variação da forma das células). A anisopoiquilocitose resulta de uma morfologia anormal das hemácias que abrange esquizocitos, células em alvo, policromasia e eritroblastos (hemácias jovens na corrente sanguínea). O número de eritroblastos relaciona-se à gravidade da anemia, pois quanto mais grave a anemia, maior a hemólise, maior a esplenomegalia e mais células jovens a medula joga na corrente sanguínea (11).

- **Eletroforese**

A eletroforese difere os vários tipos hemoglobinas, pois elas se movem em diferentes velocidades no gel através de um campo elétrico (2). Assim, esse método permite identificar e quantificar qual tipo de hemoglobina está presente no sangue paciente.

TRATAMENTO

Talassemias dependentes de transfusão

Os pacientes que costumam precisar de transfusão sanguínea são aqueles com beta talassemia major - pois já que são homozigotos para a ausência do gene beta, desenvolvem anemia grave e apresentam hemoglobina H - e aqueles poucos sobreviventes da forma mais grave da alfa talassemia (hidropsia fetal). (11).

Talassemias não dependentes de transfusões

A necessidade de transfusão sanguínea é rara em pacientes portadores de beta talassemia menor. Os momentos que podem exigir transfusão nesses pacientes são aqueles que cursam com maior estresse fisiológico, como infecção e gravidez, e também quando existem complicações da doença. (11).

Terapia quelante

Atualmente existem três principais quelantes de ferro usados para tratar a sobrecarga de ferro livre: deferoxamina em injeção subcutânea ou intravenosa; deferiprona oral e deferasirox oral.

Esplenectomia

A esplenectomia funciona como alternativa ou como método adjuvante à transfusão. Pacientes com TDT (talassemia dependente de transfusão) geralmente não precisam passar pela retirada do baço, de forma que essa cirurgia é mais comum para NTDT (talassemia não dependentes de transfusão). Em muitos casos, essa medida é suficiente para melhorar a anemia leve e assim evitar as transfusões que podem ser necessárias nos momentos de estresse ou complicação (10).

A remoção do baço aumenta da coagulação sanguínea, pois diminui a eliminação de glóbulos vermelhos procoagulantes e ativadores de plaquetas. Assim, esses pacientes possuem de 4 a 5 vezes mais chance de evoluírem com trombose e hipertensão pulmonar (10).

Atualmente a retirada do baço é indicada para pacientes que não podem receber transfusão e terapia de quelação de ferro, bem como para pacientes com hiperesplenismo sintomático. Após a esplenectomia, é preciso usar vacinas, antibióticos e profilaxia com aspirina (10).

Transplante de células tronco

O transplante de células hematopoiéticas mutantes é a única terapêutica curativa da talassemia, pois corrige a eritropoiese ineficaz (10).

PROGNOSTICO

Quanto ao prognóstico, deve-se considerar que a talassemia é uma doença progressiva, a qual a gravidade aumenta conforme o paciente avança na idade. O tratamento eficaz melhora a expectativa e a qualidade de vida desses pacientes, além de diminuir o risco de complicações da talassemia. Em indivíduos com mais de 40 anos é necessário que se tenha atenção para as doenças cardiovasculares e para os cânceres que são comuns nesses pacientes (10).

COMPLICAÇÕES

As talassemias causam complicações sistêmicas decorrentes da eritropoiese ineficiente, hemólise, eritropoiese extra medular e sobrecarga de ferro livre (4).

Nas talassemias, há formação de cadeias instáveis de alfa globina e consequente formação de tetrâmeros, os quais sofrem morte prematura na medula por eritropoiese ineficiente e hemólise periférica. A hemólise crônica pode cursar com colelitíase por acúmulo de bilirrubina indireta do metabolismo da protoporfirina e efeitos no crescimento de órgãos e função vascular, além de causar hepatoesplenomegalia (10).

A sobrecarga de ferro livre na talassemia pode acontecer por fatores como a eritropoiese ineficaz que causa aumento da absorção do ferro mediada pelo aumento da hepcidina ou é secundária a transfusões regulares, esse ferro livre se acumula nos tecidos, causando toxicidade (10).

Complicações cardíacas

Insuficiência cardíaca

Os problemas cardíacos são os que mais levam os pacientes com TDT (talassemia dependente de transfusão) ao óbito. Os pacientes dependentes de transfusão têm sobrecarga cardíaca de ferro pela transfusão, enquanto nos pacientes com NTDT (talassemia não dependente de transfusão), o ferro acumula-se menos no coração e acumula-se mais no fígado (4).

Na TDT, o paciente pode evoluir com insuficiência cardíaca devido ao acúmulo de ferro nos miócitos, principalmente nos ventrículos. Além disso, o ferro livre pode afetar o funcionamento dos canais de cálcio e prejudicar a contração do miocárdio. Esses pacientes apresentam evolução típica de insuficiência cardíaca: dispneia, edema de membros inferiores e congestão hepática (4).

Outra causa de problemas cardíacos em pacientes com talassemia é a sobrecarga do coração causada pela anemia crônica, sendo esses indivíduos dependentes ou não de transfusão (4).

Arritmias

O ferro livre pode causar atrasos na condução elétrica do coração e bloqueios cardíacos. Como consequência, o paciente pode desenvolver atividade elétrica ectópica e assim necessitar de tratamento profilático com betabloqueadores (4).

Complicações hepáticas

Os problemas hepáticos nesses pacientes são multifatoriais, causados pela hepatite viral e pela sobrecarga de ferro. O ferro livre entra nas células hepáticas e gera espécies reativas de oxigênio que causam danos a proteínas de DNA, lipídios e organelas. Dessa forma, esses indivíduos podem cursar com fibrose hepática (4).

Complicações endócrinas

Hipogonadismo hipogonadotrópico (HH)

Hipogonadismo secundário é comum em TDT e é causado pelo depósito precoce de ferro na hipófise e nas gônadas e também pode ter relação com a anemia do lactente. Essas alterações se tornam mais evidente com a puberdade, quando os homens podem ter atraso na maturação sexual, redução da libido e disfunção erétil, além de ter a espermatogênese prejudicada e baixa contração de testosterona. As mulheres com HH não apresentam desenvolvimento puberal, isto é, cursam com ausência de características sexuais secundárias e baixas concentrações de hormônios sexuais. Essas pacientes

necessitam de terapia de reposição hormonal para evitar uma possível infertilidade (4).

Deficiência do hormônio do crescimento (GH)

A deficiência do GH pode ser vista em pacientes com talassemias e geralmente é concomitante à redução dos níveis de hormônios da hipófise (4).

Diabetes

O diabetes é encontrado em 20% a 30% dos indivíduos com talassemias e é causado pelo excesso de ferro livre. Os fatores de risco envolvem baixa adesão ao tratamento e início tardio da terapia com quelação de ferro. É importante ressaltar que o teste de padrão ouro para diabetes (hemoglobina glicada) não pode ser feito em pacientes portadores de hemoblobinopatias, pois neles há alterações no equilíbrio da hemoglobina, assim é necessário usar a dosagem da frutosemia (4).

Outras complicações

A anemia crônica da talassemia cursa com hemólise e expansão da medula óssea, pois as alterações genéticas que levam aos defeitos na hemoblobina cursam com uma eritropoiese ineficiente e para tentar compensar essa deficiência há o desenvolvimento de eritropoiese extramedular. A prevalência dessa complicação é mais comum em NTDT que em TDT (20% e 1%, respectivamente). (4).

REFERÊNCIAS

1. ANTUNES, SR. et al. **Hematologia Clínica**. Porto Alegre: Grupo A Educação S.A.,2019.P.1-233.
2. DEVANESAN, Sandhanasamy. **Diagnosis of thalassemia using fluorescence spectroscopy, auto-analyzer, and hemoglobin electrophoresis: A prospective study**. Journal of Infection and Public Health. Elsevier, v. 12, Número, p. 585-590, 2019
3. Khan I, Shaikh H. Cooley **Anemia**. [Updated 2020 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557522/>
4. MARCON, Alessia. **Clinical Complication and Their Management**. Hematology Oncology Clinics of North America; Elsevier, v. 32, Número, p. 223-236, 2017
5. METTANANDA, Sachith; HIGGS, Douglas R.. **Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia**. Hematology/oncology of North America, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 177-191, abr./2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.003>>. Acesso em: 17 mai. 2020.
6. MOSS, A. Victor Hoffbrand e Paul A.H. **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
7. M. Sirisena, C.S. Birman, A.J. McKibbin, K.J. O'Brien, Bilateral auditory ossicular expansions in a child with beta-thalassemia major: case report and literature review, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2018), doi: 10.1016/j.ijporl.2018.06.046.
8. NAOUM, P.C. Doenças dos Eritrócitos: Academia de Ciência & Tecnologia. São Paulo,2001.

9. SHANG, X; XU, X. **Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know.** Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, [S.l.], v. 39, n. 1, p. 3-15, fev./2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.012>>. Acesso em: 17 mai. 2020.
10. TAHER, Ali T; WEATHERALL, David J; CAPPELLINI, Maria Domenica. **Thalassaemia.** Lancet, [S.l.], v. 391, n. 10116, p. 155-167, jul./2017. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31822-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6)>. Acesso em: 17 mai. 2020.
11. VIPRAKASIT, Vip; EKWATTANAKIT, Supachai. **Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia.** Hematology/oncology clinics of North America, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 193-211, abr./2018. Disponível em: <<https://doi.org/doi:10.1016/j.hoc.2017.11.006>>. Acesso em: 17 mai. 2020.
12. WEATHERALL, David J.. **The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia.** Hematology/oncology of North America, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 165-175, abr./2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.008>>. Acesso em: 17 mai. 2020.
13. WILLIAMS, Thomas N; WEATHERALL, David J. **World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies:** subtítulo do artigo. Cold Spring Harbor Perspective in Medicine: subtítulo da revista, [S.l.], v. 2, n. 9, set./2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011692>.. Acesso em: 6 jun. 2020.

SOBRE OS ORGANIZADORES

RENATA SILVA DINIZ - Acadêmica do quarto ano do curso de Medicina na UNIFENAS- Universidade José Rosário Vellano, campus Alfenas-MG. Foi presidente da Liga de Genética Médica no ano de 2020 e tesoureira da Liga de Neurologia e Neurocirurgia no ano de 2020. Membro efetivo da Liga de Genética Médica e de da Liga de Neurologia e Neurocirurgia. Monitora das disciplinas de Genética Geral, no ano de 2018, e de Neuroanatomia no ano de 2019.

THYAGO HENRIQUE NEVES DA SILVA FILHO - Discente do 10º período do curso de medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Foi monitor das disciplinas Anatomia I (2017/01) e Anatomia II (2017/02). Membro cofundador da Liga de Genética Médica, exerceu o cargo de vice-presidente na gestão de 2017 e de coordenador científico na gestão de 2018. Atuou como coordenador científico do Diretório Acadêmico Julieta Santos (D.A.J.S) em 2018/01. Desenvolveu atividades de pesquisas científica, na modalidade de iniciação científica (IC) nas áreas de Toxicologia e de Farmacologia no Laboratório de Farmacogenética e Biologia Molecular da UNIFENAS. Tem interesse e aptidão por áreas de estudos como: ciências neurológicas; gestão em saúde; economia da saúde; e integração de tecnologia e informação (TI) na área médica a exemplo da robótica, inteligência artificial (IA), nanomedicina e telemedicina.

RAY BRAGA ROMERO - Graduando em medicina na Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - Alfenas - Minas Gerais) desde 2019. Em 2020 foi coordenador científico da Liga Acadêmica de Genética Médica e presidente do Projeto Acompanhamento Social e Avaliação Clínica do Lar São Vicente de Paulo. Foi monitor de Neuroanatomia Funcional I também em 2020. Atualmente (2021) é presidente da Liga Acadêmica de Genética Médica, vice-presidente da Liga de Ortopedia, vice-presidente do Projeto Acompanhamento Social e Avaliação Clínica do Lar São Vicente de Paulo e vice-presidente do Projeto de Extensão Atenção aos Trabalhadores Braçais. Realiza pesquisas no âmbito da saúde primária, secundária e terciária - presentemente envolvido com pesquisa na linha de COVID-19.

REIGSON ALVES DIAS - Acadêmico do quinto ano do Curso de Medicina da Universidade José Rosário Vellano, campus Alfenas-MG. Fundador e presidente da Liga de Genética Médica (2017-2018). Atualmente, membro efetivo da liga de Genética Médica. Monitor de Genética Geral nos anos de 2017 e 2018, além de monitor de Semiologia Médica(2020). Co-fundador do COMAD (Congresso Médico Acadêmico da UNIFENAS - 2019) e presidente da II edição em 2020.

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA

CLÍNICA

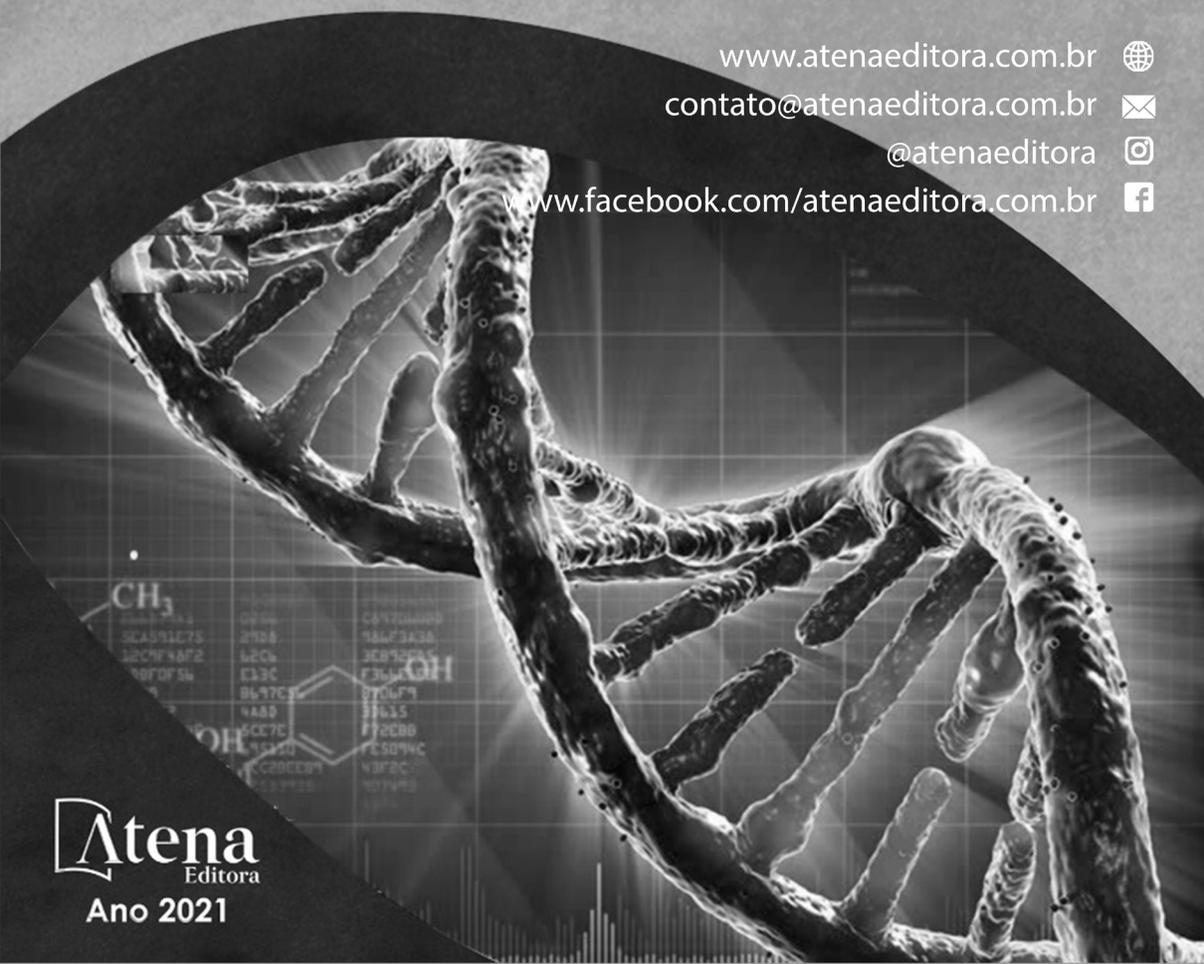
www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora
Ano 2021



GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA

CLÍNICA

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora
Ano 2021

