

**Organizadoras**  
Giovanna Dias Braga  
Larissa Francisquini Tostes  
Luísa Affonso Adário  
Danielly Beraldo dos Santos Silva

A Genética Aplicada ao  
**Teste do  
Pezinho**

**Atena**  
Editora  
Ano 2025

**Organizadoras**  
Giovanna Dias Braga  
Larissa Francisquini Tostes  
Luísa Affonso Adário  
Danielly Beraldo dos Santos Silva

A Genética Aplicada ao  
**Teste do  
Pezinho**

**Atena**  
Editora  
Ano 2025

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira Scheffer

**Assistente editorial**

Flávia Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Vilmar Linhares de Lara Junior

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Yago Raphael Massuqueto Rocha

2025 by Atena Editora

Copyright © 2025 Atena Editora

Copyright do texto © 2025, o autor

Copyright da edição © 2025, Atena

Editora

Os direitos desta edição foram cedidos à Atena Editora pelo autor.

*Open access publication* by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

A Atena Editora mantém um compromisso firme com a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, assegurando que os padrões éticos e acadêmicos sejam rigorosamente cumpridos. Adota políticas para prevenir e combater práticas como plágio, manipulação ou falsificação de dados e resultados, bem como quaisquer interferências indevidas de interesses financeiros ou institucionais. Qualquer suspeita de má conduta científica é tratada com máxima seriedade e será investigada de acordo com os mais elevados padrões de rigor acadêmico, transparência e ética.

O conteúdo da obra e seus dados, em sua forma, correção e confiabilidade, são de responsabilidade exclusiva do autor, não representando necessariamente a posição oficial da Atena Editora. O download, compartilhamento, adaptação e reutilização desta obra são permitidos para quaisquer fins, desde que seja atribuída a devida autoria e referência à editora, conforme os termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Os trabalhos nacionais foram submetidos à avaliação cega por pares realizada pelos membros do Conselho Editorial da editora, enquanto os internacionais foram avaliados por pareceristas externos. Todos foram aprovados para publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

## A genética aplicada ao teste do pezinho

**Organizadores: ou Autores:** Danielly Beraldo dos Santos Silva  
 Giovanna Dias Braga  
 Larissa Francisquini Tostes  
 Luísa Affonso Adário

**Revisão:** Os autores

**Diagramação:** Thamires Camili Gayde

**Capa:** Luiza Alves Batista

**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 A genética aplicada ao teste do pezinho / Organizadoras Danielly Beraldo dos Santos Silva, Giovanna Dias Braga, Larissa Francisquini Tostes, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.

Outra organizadora  
 Luísa Affonso Adário

Formato: PDF  
 Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
 Modo de acesso: World Wide Web  
 Inclui bibliografia  
 ISBN 978-65-258-3547-1  
 DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.471250707>

1. Genética. 2. Pediatria. I. Silva, Danielly Beraldo dos Santos (Organizadora). II. Braga, Giovanna Dias (Organizadora). III. Tostes, Larissa Francisquini (Organizadora). IV. Título.

CDD 618.928

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
 +55 (42) 3323-5493  
 +55 (42) 99955-2866  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DO AUTOR

Para fins desta declaração, o termo 'autor' é utilizado de forma neutra, sem distinção de gênero ou número, salvo indicação em contrário. Da mesma forma, o termo 'obra' refere-se a qualquer versão ou formato da criação literária, incluindo, mas não se limitando a artigos, e-books, conteúdos on-line, acesso aberto, impressos e comercializados, independentemente do número de títulos ou volumes. O autor desta obra declara, para todos os fins, que: 1. Não possui qualquer interesse comercial que constitua conflito de interesses em relação à publicação; 2. Participou ativamente da elaboração da obra; 3. O conteúdo está isento de dados e/ou resultados fraudulentos, todas as fontes de financiamento foram devidamente informadas e dados e interpretações de outras pesquisas foram corretamente citados e referenciados; 4. Autoriza integralmente a edição e publicação, abrangendo os registros legais, produção visual e gráfica, bem como o lançamento e a divulgação, conforme os critérios da Atena Editora; 5. Declara ciência de que a obra será publicada sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0), a qual permite o compartilhamento, armazenamento, reprodução, adaptação e disponibilização em repositórios digitais e outras plataformas, desde que sejam devidamente atribuídos a autoria e os créditos à editora; 6. Assume total responsabilidade pelo conteúdo da obra, incluindo originalidade, veracidade das informações, opiniões expressas e eventuais implicações legais decorrentes da publicação.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação está licenciada sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0), que permite copiar, distribuir, exibir, executar, adaptar e criar obras derivadas para quaisquer fins, inclusive comerciais, desde que sejam atribuídos os devidos créditos ao(s) autor(es) e à editora. Trata-se de uma forma alternativa de licenciamento autorizada pela Lei de Direitos Autorais (Lei nº 9.610/98), adotada com base nos princípios do acesso aberto, promovendo a livre circulação e reutilização do conteúdo acadêmico. 2. Os autores mantêm integralmente seus direitos autorais e são incentivados a divulgar esta obra em repositórios institucionais, plataformas digitais e outros meios, desde que haja a devida atribuição de autoria e menção à editora, conforme os termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0). 3. A editora reserva-se o direito de disponibilizar a publicação em seu site, aplicativo e demais plataformas, bem como de comercializar exemplares impressos ou digitais, quando aplicável. Nos casos de comercialização, seja por livrarias, distribuidores ou plataformas parceiras, o repasse dos direitos autorais será efetuado conforme as condições previstas em contrato específico firmado entre as partes. 4. Em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados, a editora não cede, comercializa ou autoriza o uso de dados pessoais dos autores para finalidades que não tenham relação direta com a divulgação desta obra e seu processo editorial.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

- Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
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  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

A triagem neonatal representa um dos maiores avanços na medicina preventiva, permitindo a detecção precoce de diversas doenças genéticas, metabólicas e endócrinas. No Brasil, o teste do pezinho foi instituído como política pública em 1992, com a criação do **Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)**, tornando-se um marco na saúde infantil ao possibilitar o diagnóstico e o tratamento precoce de condições potencialmente graves.

Historicamente, a triagem neonatal teve seu início nos anos 1960, com a descoberta de Robert Guthrie, que desenvolveu um teste para fenilcetonúria utilizando amostras de sangue coletadas em papel-filtro. Desde então, a tecnologia evoluiu significativamente, permitindo a ampliação do painel de doenças triadas e a incorporação de ferramentas genéticas cada vez mais precisas.

A implementação do teste do pezinho no Brasil trouxe benefícios epidemiológicos e sociais imensuráveis. A detecção precoce de doenças como o **hipotireoidismo congênito, a fibrose cística, a anemia falciforme e a hiperplasia adrenal congênita** permite intervenções médicas precoces que reduzem a morbimortalidade neonatal, minimizam sequelas e melhoram prognósticos. Além disso, a triagem neonatal desempenha um papel fundamental na saúde pública, reduzindo custos a longo prazo ao evitar complicações que demandariam tratamentos mais complexos e onerosos.

Neste livro, exploramos a relação entre a genética e o teste do pezinho, abordando aspectos genéticos das doenças rastreadas pelo teste do pezinho, além de aspectos clínicos e diagnósticos. Discutimos a relevância da análise molecular no diagnóstico e na confirmação de doenças hereditárias, bem como os desafios e perspectivas para a ampliação do programa no Brasil. Com um olhar científico e baseado em evidências, esta obra busca fornecer subsídios para profissionais de saúde, pesquisadores e estudantes interessados na interseção entre genética médica e políticas públicas de triagem neonatal.

Ao compreender a base genética por trás do teste do pezinho e seu impacto na saúde infantil, reforçamos a importância da ciência como ferramenta essencial para a promoção da saúde e da equidade no acesso ao diagnóstico precoce.

A realização deste livro só foi possível graças ao apoio, ensinamentos e incentivo de pessoas cuja dedicação e generosidade fizeram toda a diferença ao longo dessa trajetória.

Nossa gratidão especial à Professora Danielly Beraldo dos Santos Silva, cuja orientação e conhecimento na área de Genética foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Sua paciência, clareza e constante incentivo foram verdadeiras inspirações. Sua presença na capa deste livro é uma justa homenagem ao impacto positivo e transformador que exerceu na escrita dessa obra.

Agradecemos profundamente à Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), por proporcionar um ambiente acadêmico estimulante, essencial para o crescimento intelectual e pessoal que tornou este projeto possível.

Nossos sinceros agradecimentos aos professores José Antônio Dias Garcia, Gersika Bitencourt Santos Barros, Ivana Araújo e Alessandra dos Santos Silvério Danziger, por compartilharem seu conhecimento e auxiliarem na escrita dos capítulos do livro.

Cada ensinamento transmitido e auxílio foi valioso e essencial para a concretização deste trabalho.

A gratidão se estende ainda às Ligas Acadêmicas, em especial à Liga de Genética Médica (LIGEM) e à Liga de Pediatria (LIP), cujos membros se dedicaram à escrita da obra.

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
INTRODUÇÃO	
Giovanna Dias Braga	
Larissa Francisquini Tostes	
Luisa Affonso Adario	
Danielly Beraldo dos Santos Silva	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507071">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507071</a>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>7</b>
FENILCETONÚRIA	
Alexandre Augusto Neves	
Camila Rodrigues Vieira Carvalho	
Danielly Beraldo dos Santos Silva	
Giulia Siqueira Andrade	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507072">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507072</a>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>17</b>
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	
Isabela Tavares Sartoris	
Luiza Peloso Navega	
Maria Fernanda Swerts Belli	
Gérsika Bitencourt Santos Barros	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507073">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507073</a>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>30</b>
DOENÇA FALCIFORME	
Anamaria Guanaes Rodrigues Paixão	
Ana Laura Silva	
Luna Azevedo Gonçalves Magalhães	
Danielly Beraldo dos Santos Silva	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507074">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507074</a>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>41</b>
TALASSEMIAS	
Maria Eugênia Scanavachi Tonon	
Lívia Figueiredo de Araújo	
Maria Clara Tavares Xavier	
Gérsika Bitencourt Santos	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507075">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507075</a>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>53</b>
OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS: HbS e HbC	
Ana Luisa Cunha de Paula Lima	
Giovanna Alves Ferreira	
Maria Luisa Morais Silva	
Danielly Beraldo dos Santos Silva	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507076">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507076</a>	

<b>CAPÍTULO 7 .....</b>	<b>59</b>
OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS - HbE e HbD	
Isadora Zanetti Barion	
Larissa Francisquini Tostes	
Larissa Gomes Pereira	
Danielly Beraldo dos Santos Silva	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507077">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507077</a>	
<b>CAPÍTULO 8 .....</b>	<b>66</b>
FIBROSE CÍSTICA	
Luisa Affonso Adário	
Ana Luiza Dias Coni	
Giovanna Dias Braga	
Alessandra dos Santos Silvério Danziger	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507078">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507078</a>	
<b>CAPÍTULO 9 .....</b>	<b>73</b>
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - FORMA CLÁSSICA PERDEDORA DE SAL	
Giovanna Borges Muroi	
Alberto Vieira Frayha	
Plínio Araújo Faria	
Danielly Beraldo dos Santos Silva	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507079">https://doi.org/10.22533/at.ed.4712507079</a>	
<b>CAPÍTULO 10 .....</b>	<b>83</b>
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - FORMA CLÁSSICA NÃO PERDEDORA DE SAL (VIRILIZANTE SIMPLES)	
Lara Cardoso Costa	
Lucas Gabriel Leonardi	
Gabriel Marangoni Ribeiro Ferreira	
Ivana Araújo	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.47125070710">https://doi.org/10.22533/at.ed.47125070710</a>	
<b>CAPÍTULO 11 .....</b>	<b>92</b>
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA – FORMA NÃO-CLÁSSICA	
Ana Clara Freitas Maiolini	
Luisa Affonso Adário	
Maraysa Ribeiro Silva	
José Antônio Dias Garcia	
doi <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.47125070711">https://doi.org/10.22533/at.ed.47125070711</a>	

**CAPÍTULO 12.....97****DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE**

Maria Clara Garcia de Oliveira

Maria Laura Pereira dos Reis

Maria Luiza Valeriano Duarte

Gersika Bitencourt Santos Barros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.47125070712>**CAPÍTULO 13..... 105****ACONSELHAMENTO GENÉTICO E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Isabela Bueno Oliveira

Sabrina Fagundes Luiz

Vitor Abrahão Pereira

Alessandra Danziger

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.47125070713>**RESPOSTA DAS PERGUNTAS ..... 114****SOBRE AS AUTORAS..... 126**

## INTRODUÇÃO

---

**Giovanna Dias Braga**

**Larissa Francisquini Tostes**

**Luisa Affonso Adario**

**Danielly Beraldo dos Santos Silva**

### CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

O teste do pezinho é um exame de triagem neonatal essencial que surgiu na década de 1960, desenvolvido pelo médico microbiologista Robert Guthrie nos Estados Unidos, que criou um método eficaz para identificar a fenilcetonúria (PKU) em recém-nascidos utilizando uma pequena amostra de sangue coletada do calcanhar, depositada em papel filtro. A introdução desse exame foi revolucionária, pois permitiu a identificação precoce de uma doença metabólica que, se não tratada, causaria graves déficits neurológicos, possibilitando intervenções preventivas adequadas (GUTHRIE, 1963).

No Brasil, a triagem neonatal teve início na década de 1970, com iniciativas isoladas em estados específicos. Contudo, sua implementação nacional ocorreu apenas em 2001, por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), regulamentado pela Portaria nº 822 do Ministério da Saúde. Nesta fase inicial, o teste foi direcionado à triagem de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, doenças que impactam diretamente o desenvolvimento neurológico da criança (BRASIL, 2001). Assim, a triagem neonatal passou a integrar políticas públicas de saúde com cobertura pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O avanço do teste do pezinho no Brasil representa um marco na saúde pública, unindo a aplicação de tecnologias acessíveis com políticas públicas eficazes. A evolução contínua do Programa Nacional de Triagem Neonatal reflete o compromisso com a prevenção e com o cuidado integral às crianças, garantindo melhores prognósticos e diminuindo os impactos socioeconômicos associados às doenças genéticas e metabólicas (BRASIL, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

## PROGRAMA NACIONAL DA TRIAGEM NEONATAL (PNTN)

Em saúde pública, “triar” significa identificar, em uma população assintomática, os indivíduos que estão sob risco de desenvolver determinada doença ou distúrbio e que se beneficiariam de investigação adicional, ação preventiva ou terapêuticas imediatas. De acordo com o Ministério da Saúde, o PNTN tem como missão “promover, implantar e implementar ações do Programa Nacional de Triagem Neonatal no âmbito do SUS, visando o acesso universal, integral e equânime, com foco na prevenção, na intervenção precoce e no acompanhamento permanente das pessoas com as doenças incluídas no Programa”.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi instituído no Brasil em 2001, por meio da Portaria nº 822, do Ministério da Saúde. O programa representa um avanço significativo na saúde pública, ao garantir a realização gratuita do teste do pezinho pelo Sistema Único de Saúde (SUS), além do acompanhamento e do tratamento dos pacientes (MENDES *et al.*, 2017). A triagem neonatal tornou-se um componente essencial da atenção básica, oferecendo diagnóstico precoce e tratamento oportuno para doenças graves.

Inicialmente, o PNTN tinha como objetivo identificar duas condições: a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito. Desde sua implementação, o PNTN evoluiu de forma gradual, ampliando a lista de doenças contempladas. A Fase II do programa incluiu a triagem de doença falciforme e outras hemoglobinopatias e posteriormente, na Fase III, passou-se a incluir a fibrose cística. Em fases mais recentes, foram incluídas a deficiência de biotinidase e a hiperplasia adrenal congênita, totalizando seis doenças detectadas no modelo básico oferecido pelo SUS (BRASIL, 2013; BRASIL, 2021).

A expansão do PNTN é contínua, especialmente com a aprovação da Lei nº 14.154, de 2021, que prevê a ampliação gradual do teste do pezinho no SUS. Essa lei determina que a triagem neonatal contemple até 50 doenças, divididas em grupos específicos, como erros inatos do metabolismo, distúrbios endocrinológicos e doenças hematológicas (BRASIL, 2021).

## A GENÉTICA DO TESTE

Nos últimos anos, os rápidos avanços nos testes genéticos levaram ao seu uso crescente em rastreamento de doenças em recém nascidos. Os testes genéticos podem fornecer um diagnóstico específico a nível molecular ou detectar eficazmente doenças que não poderiam ser identificadas pelos atuais ensaios bioquímicos ou físicos, fornecendo assim uma base para o aconselhamento genético. Geralmente, tecnologias como sequenciamento Sanger, reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) e análise de fusão de alta resolução podem ser usadas. (DING, *et al.*, 2022).

O sequenciamento de próxima geração, uma tecnologia de sequenciamento de alto rendimento, que inclui sequenciamento de painel, sequenciamento de exoma completo (WES) e sequenciamento de genoma completo (WGS) pode ser usado para doenças

com apresentações clínicas atípicas, fenótipos complexos, patogenicidade multigênica ou incerta e locais de patogenicidade. A amplificação da sonda dependente de ligação multiplex também desempenha um papel importante em doenças genéticas caracterizadas pela variação do número de cópias, como hiperplasia adrenal congênita. (DING, *et al.*, 2022).

## REALIZAÇÃO DO TESTE

O teste do pezinho é um exame essencial realizado em recém-nascidos para a detecção precoce de doenças genéticas e metabólicas. A coleta do material é feita em um cartão de coleta especialmente projetado, composto por uma área de papel-filtro que absorve e transporta o sangue para análise, em conformidade com padrões internacionais de triagem neonatal. O cartão de coleta deve ser armazenado em local fresco, seco e ventilado, evitando contato com líquidos ou substâncias químicas. Durante a coleta, o uso de ar refrigerado deve ser evitado, pois pode dificultar a circulação sanguínea nos pés do bebê.

## PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

1. **Preparação:** Antes de iniciar a coleta, o profissional deve higienizar as mãos e usar luvas descartáveis, trocando-as entre cada coleta.
2. **Posicionamento:** O calcanhar do bebê deve estar abaixo do nível do coração para facilitar a circulação sanguínea.
3. **Assepsia:** A limpeza do calcanhar deve ser feita com álcool 70%, garantindo a secagem completa antes da punção.

A punção deve ser realizada em uma das laterais do calcanhar, com lancetas apropriadas que atendam às normas de segurança. Após a punção, a primeira gota de sangue deve ser descartada, e as gotas subsequentes utilizadas para preencher os círculos do papel-filtro de forma homogênea. (BRASIL, 2016)

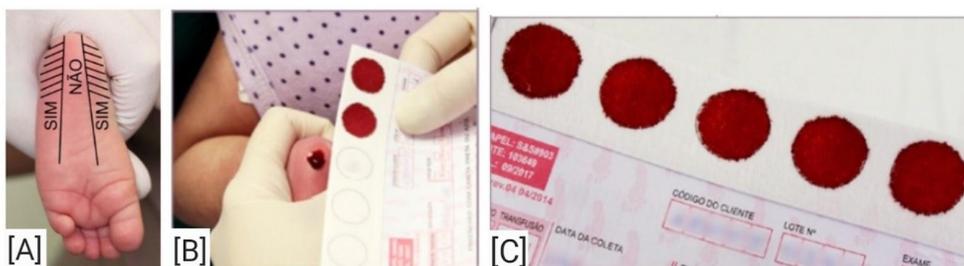


Figura 1: Orientações para realização do teste do pezinho. [1A]: Escolha do local adequado para realização da punção - uma das laterais da região plantar devido a pouca possibilidade de atingir o osso. [1B]: Coleta de sangue e passagem para o papel filme em local demarcado. [1C]: Exemplo de coleta adequada. (BRASIL, Ministério da Saúde, 2016)

Após a coleta, o cartão deve ser seco em temperatura ambiente por cerca de 3 horas, em local isolado e livre de umidade. O uso de métodos como exposição ao sol ou ventilação forçada pode comprometer a qualidade da amostra. A qualidade da amostra é essencial para o sucesso do teste. Amostras mal coletadas ou armazenadas podem ser rejeitadas, exigindo uma nova coleta e potencialmente atrasando diagnósticos importantes. Um processo adequado evita falhas e garante a identificação precoce de doenças que, se tratadas a tempo, podem salvar vidas e prevenir sequelas irreversíveis. (BRASIL, 2016)

## IMPACTO

O teste do pezinho, amplamente reconhecido no campo da saúde pública, desempenha um papel essencial na triagem neonatal, permitindo a identificação precoce de condições metabólicas e genéticas que podem comprometer a saúde e o desenvolvimento das crianças. Este exame diagnóstico tem a capacidade de identificar uma série de doenças graves, como fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e fibrose cística, entre outras. Sendo a detecção precoce dessas condições fundamental para o início imediato do tratamento, que pode ser determinante para a minimização de complicações graves. A triagem neonatal por meio do teste do pezinho tem sido um instrumento eficaz na redução da mortalidade infantil. Estudos demonstram que, ao identificar doenças tratáveis nas primeiras horas de vida, é possível reduzir substancialmente o risco de morte precoce e as sequelas permanentes, como deficiências físicas e intelectuais. A intervenção precoce, que pode ser realizada logo após o nascimento, resulta em um prognóstico significativamente melhor para as crianças afetadas. (PEREIRA, *et al.* 2021).

Embora o teste do pezinho exija um investimento inicial significativo, sua análise sob a perspectiva de custo-benefício revela um retorno substancial para o sistema de saúde. A triagem precoce reduz consideravelmente os custos associados ao tratamento de doenças avançadas, que frequentemente exigem terapias complexas e de longo prazo. A prevenção de complicações graves e a melhoria da qualidade de vida das crianças afetadas fazem deste programa uma política de saúde pública econômica e sustentável. (LOPÉZ, M., *et al.* 2023).

Além de sua importância diagnóstica, o teste do pezinho atua como uma plataforma educativa. Ele oferece aos pais informações cruciais sobre a saúde neonatal e a importância do acompanhamento médico contínuo. A conscientização gerada por este programa pode melhorar o engajamento dos pais no cuidado da saúde das crianças, promovendo hábitos preventivos e contribuindo para a detecção de outras condições de saúde desde a infância. (MEYER, U., *et al.* 2022).

## DESAFIOS E PERSPECTIVAS

O novo teste do pezinho oferece uma perspectiva maior para o conhecimento das doenças, visto que ele amplia o contato dos médicos às doenças raras possibilitando uma inovação no que diz respeito à maior instrução dos familiares e mudando o panorama relacionado à situação. Ademais, a possibilidade da triagem de mais doenças no PNTN pode favorecer o conhecimento da sociedade de modo a tornar os pais e familiares mais conscientes e ativos no processo de melhoria da qualidade de vida e tratamento (CORNEL MC, *et al.*, 2021)

A desinformação dos pais pode influenciar direta ou indiretamente na realização do TP em tempo hábil, com influência para a qualidade de vida das crianças e suas famílias. Percebe-se, portanto, que a educação em saúde deve estar voltada para a família, em especial para os pais. Enfatiza-se a importância de fornecer as informações já no pré-natal, pois, nesse período a mulher tem condições de assimilar as orientações e é o momento ideal para a compreensão, reflexão e aprendizado da gestante sobre os cuidados neonatais e, principalmente, orientações acerca de condutas de prevenção dos agravos tanto à mulher quanto à criança. (MENDES *et al.*, 2017).

Verifica-se que existe uma carência na cobertura brasileira do PNTN e que interfere na detecção precoce das síndromes raras. São responsáveis diretamente por esse fato a longa extensão territorial do país, a ausência de tecnologia e infraestrutura adequada e a dificuldade de logística, além da menor realização dos testes nos locais em que há menor concentração de renda e menor posse de planos de saúde. Isso faz com que a ampliação do teste do pezinho possa não gerar mudanças e efeitos tão significativos nos locais em que a cobertura do programa já é deficitária. (MALLMANN MB, *et al.*, 2020).

## REFERÊNCIAS

BRASIL. **Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021**. Altera o Estatuto da Criança e do Adolescente e amplia o número de doenças detectadas pelo teste do pezinho. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27 maio 2021. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2021/lei/L14154.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2021/lei/L14154.htm). Acesso em: 17 dez. 2024.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. *Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001*. Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 jun. 2001. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822\\_06\\_06\\_2001.html](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html). Acesso em: 17 dez. 2024.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. *Triagem neonatal biológica: manual técnico*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal\\_biologica\\_manual\\_tecnico.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf). Acesso em: 16 jan. 2024

CORNEL MC, et al. **Neonatal and carrier screening for rare diseases: how innovation challenges screening criteria worldwide**. *Journal of Community Genetics*, 2021; 12(2): 257-265.

DING, Si; HAN, Lianshu. Newborn screening for genetic disorders: current status and prospects for the future. **Pediatric Investigation**, v. 6, n. 04, p. 291-298, 2022.

GUTHRIE, Robert. Blood screening for phenylketonuria. **JAMA: Journal of the American Medical Association**, v. 178, n. 8, p. 863-868, 1961.

LÓPEZ, M. *et al.* Economic impact of newborn screening programs: A systematic review. **Health Economics Review**, v. 13, n. 1, p. 12, 2023.

MALLMANN MB, *et al.* Realização dos testes de triagem neonatal no Brasil: prevalências e desigualdades regionais e socioeconômicas. *Jornal de Pediatria*. 2020; 96; 487-494

MENDES, Caroline Antonelli *et al.* Conhecimento de pais quanto a triagem neonatal, contribuição do website Portal dos Bebês-Teste do pezinho. **Revista CEFAC**, v. 19, p. 475-483, 2017.

MEYER, U. *et al.* The role of parental education in newborn screening: A qualitative study. **BMC Pediatrics**, v. 22, n. 1, p. 45, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Teste do pezinho: triagem neonatal no Brasil*. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>. Acesso em: 17 dez. 2024.

PEREIRA, L. M. *et al.* Impact of newborn screening on the early diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism: A systematic review. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 34, n. 6, p. 635-642, 2021.

# FENILCETONÚRIA

**Alexandre Augusto Neves**

**Camila Rodrigues Vieira Carvalho**

**Danielly Beraldo dos Santos Silva**

**Giulia Siqueira Andrade**

## INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética, autossômica recessiva, causada por mutações bialélicas no gene *PAH* (Phenylalanine Hydroxylase), o qual codifica a enzima fenilalanina- hidroxilase. (BRASIL, 2020).

A enzima *PAH* se expressa predominantemente no fígado (sendo encontrada em pequenas concentrações nos rins e no pâncreas) e é responsável por converter o aminoácido fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr). Sua ausência ou deficiência gera acúmulo de Phe no sangue e líquido e culmina em uma alta neurotoxicidade, gerando deficiência intelectual grave e irreversível em neonatos, bem como deficiências no crescimento, déficits motores, ataxia e convulsões. (SPRONSEN, Francjan J Van, 2021).

Atualmente, 1.180 variantes bialélicas foram identificadas no gene, o que corresponde a uma gama de fenótipos, manifestações clínicas e gravidade da patologia. No Brasil, o diagnóstico de PKU se dá por meio do Teste do Pezinho, que é oferecido de forma gratuita pelo SUS. Seu manejo clínico e tratamento envolvem medidas farmacológicas e dietéticas. (HILLERT, Alicia, *et.al.*, 2020)

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que, globalmente, 450.000 indivíduos sejam diagnosticados com fenilcetonúria, com uma prevalência mundial de 1 caso para cada 23.930 nascidos vivos. Com base na comparação genotípica de 16.092 indivíduos afetados pertencentes a 51 países, estima-se que 62% dos pacientes se enquadrem no fenótipo de PKU clássica, 22% no fenótipo de PKU leve e 16% em hiperfenilalaninemia leve. A maior prevalência da patologia ocorre na Itália (1: 4.500 nascidos vivos), enquanto a menor prevalência ocorre no Japão (1: 125.000 nascidos vivos). (HILLERT, Alicia, *et.al.*, 2020).

## BASES GENÉTICAS

Mais de 1180 variantes bialélicas foram identificadas e relacionadas à deficiência de fenilalanina hidroxilase. O gene *PAH*, mapeado no cromossomo 12 (12q22-q24.2), tem 90 kb de comprimento e 13 éxons e abrange a maior parte das variantes patogênicas, que são herdadas por um padrão mendeliano autossômico recessivo. (ELHAWARY, Nasser A; *et al.*, 2022).

A sequência de codificação do gene *PAH* é de 1359 pares de bases que codificam 452 polipeptídeos, sendo esse composto por três domínios principais: um domínio regulador N-terminal (resíduos 1-142), um domínio catalítico central (resíduos 143-410) e um domínio de oligomerização C-terminal (resíduos 411-452), com uma dimerização motivo (resíduos 411-426) e um motivo de tetramerização (resíduos 427-452). (ELHAWARY, Nasser A; *et al.*, 2022).

A maioria das variantes envolve o domínio central, sendo que as mutações *PAH* c.1222 C>T ( p.Arg408Trp), *PAH* c.1066-11G>A (IVS10-11 G>A) e *PAH* c.782 G>A ( p.Arg261Gln) são as mais comuns entre a população e são responsáveis pelos genótipos mais prevalentes: p.[Arg408Trp];[Arg408Trp] e c.[1066-11G>A];[1066-11G>A]. (HILLERT, Alicia, *et al.*, 2020).

Outras variantes podem estar relacionadas com a patologia como a presença de regiões intrônicas ou mutações nas regiões de ligação de cofatores como BH4 (tetrahydrobiopterina) e DNAJC12/ REFS1-4 (DNA J Heat Protein Family Member C12). Alguns genes relacionados ao BH4 envolvem *GCH1* (GTP Cyclohydrolase 1), *PTS* (6-Pyruvoyltetrahydropterin synthase), *PCBD1* (Pterin-4 Alpha Carbinolamine Dehydratase 1), *QDPR* (Quinoid Dihydropteridine reductase) e *SPR* (Sepiapterin Reductase). (ELHAWARY, Nasser A; *et al.* 2022).

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da fenilcetonúria (PKU) está associada a níveis elevados de fenilalanina (Phe) no sangue, que ultrapassam o limite de transporte da barreira hematoencefálica (BBB) e competem com outros aminoácidos neutros de cadeia longa (LNAA) pelo transportador LAT1. Essa competição resulta em uma redução significativa na disponibilidade cerebral de aminoácidos essenciais, como a tirosina e o triptofano, comprometendo a síntese de neurotransmissores, incluindo dopamina e serotonina. Estudos em modelos animais e em humanos confirmam que os níveis elevados de Phe causam alterações profundas na química cerebral, contribuindo para déficits cognitivos e neurológicos graves. (SURTESS E BLAU, 2000; WIEDEMANN *et al.*, 2020; VANSPROUSEN *et al.*, 2021).

A elevação da Phe também afeta a produção de neurotransmissores monoaminérgicos, essenciais para funções executivas e motoras no cérebro. A tirosina e o triptofano, precursores da dopamina e serotonina, sofrem competição direta com a Phe no BBB, levando à redução de suas concentrações no tecido cerebral. Essa redução é agravada pela inibição das enzimas tirosina hidroxilase e triptofano hidroxilase, resultando em deficiências na síntese de dopamina e serotonina. Consequentemente, indivíduos com PKU apresentam maior prevalência de distúrbios de humor, ansiedade e déficits nas funções executivas, particularmente em áreas como o córtex pré-frontal dorsolateral, que depende fortemente de projeções dopaminérgicas. (SURTEES E BLAU, 2000; ANDERSON E LEUZZI, 2010; VANSRONSEN *et al*, 2021).

Além do impacto nos neurotransmissores, a PKU compromete a síntese proteica cerebral, essencial para o crescimento e desenvolvimento neuronal. A competição entre LNAA na BBB reduz a incorporação de aminoácidos em proteínas cerebrais, levando à desnutrição celular e microcefalia. Este processo é amplificado pela hipofenilalaninemia crônica, que interfere na síntese de proteínas estruturais e funcionais, resultando em peso cerebral reduzido e alterações no desenvolvimento neuroanatômico. A redução da síntese proteica cerebral reflete diretamente nos déficits cognitivos e na capacidade de aprendizado de pacientes com PKU (SURTEES E BLAU, 2000).

Outro aspecto central da fisiopatologia da PKU é a desmielinização do sistema nervoso central. A mielina, crucial para a condução de impulsos nervosos, é afetada de várias formas na PKU. Níveis elevados de Phe causam atraso na mielinização, anormalidades na substância branca e degeneração de oligodendrócitos. A expressão excessiva de proteínas como GFAP (proteína ácida fibrilar glial) em oligodendrócitos desmielinizantes, associada a déficits de neurotransmissores e estresse oxidativo, agrava o comprometimento da mielina. Essas alterações impactam negativamente a comunicação neural e estão associadas a déficits motores, cognitivos e comportamentais em pacientes com PKU (CHOPIN, 2013; THAU-ZUCHMAN *et al*, 2022).

O estresse oxidativo também desempenha um papel importante na fisiopatologia da doença. Níveis elevados de Phe induzem a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), que causam danos celulares e mitocondriais. Estudos metabólicos mostram que a hiperfenilalaninemia crônica altera a função mitocondrial, reduzindo a eficiência do metabolismo energético cerebral. Essas alterações metabólicas estão associadas a processos degenerativos no tecido cerebral, incluindo a formação de placas amiloides, relacionadas a doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. Além disso, alterações epigenéticas, como mudanças nos padrões de metilação do DNA, exacerbam os danos oxidativos e perpetuam o declínio funcional no sistema nervoso central dos pacientes com PKU (VAN SPRONSEN *et al*, 2021; DOBROWOLSKI *et al*, 2022).

Assim, a fisiopatologia da PKU é multifacetada, envolvendo mecanismos como competição no transporte de aminoácidos pela BBB, alteração na síntese de neurotransmissores, déficits proteicos, desmielinização e estresse oxidativo. Esses fatores, em conjunto, contribuem para manifestações neurológicas graves e destacam a importância de estratégias terapêuticas eficazes para controlar os níveis de fenilalanina no plasma e minimizar os danos cerebrais (HUTTENLOCHER, 2000; RAUSELL *et al.*, 2019).

## SINTOMAS

O acúmulo de fenilalanina no sangue em níveis tóxicos leva ao surgimento de uma série de sintomas neurológicos, cognitivos e comportamentais severos quando não tratada adequadamente. Os pacientes não tratados apresentam níveis elevados de Phe, que resultam na formação de corpos cetônicos (fenilcetonas), excretados na urina, causando um odor característico. Simultaneamente, os níveis reduzidos de Tyr contribuem para a pigmentação mais clara da pele, olhos e cabelos, além de predisposição ao eczema (VAN SPRONSEN *et al.*, 2021).

Os sintomas neurológicos constituem as manifestações mais graves da fenilcetonúria (PKU) não tratada, sendo a deficiência intelectual irreversível o principal indicador clínico. Essa condição afeta diretamente o desenvolvimento neurocognitivo durante a infância e persiste na vida adulta, mesmo com tratamento precoce em alguns casos (van Spronsen *et al.*, 2021; Whitehall *et al.*, 2024). Além da deficiência intelectual, é comum a ocorrência de epilepsia e distúrbios do movimento, como espasticidade e tremores, que podem comprometer ainda mais a qualidade de vida dos indivíduos. Os sintomas neurológicos estão diretamente relacionados aos níveis elevados de Phe no sistema nervoso central, onde causam disfunção na síntese de neurotransmissores (WHITEHALL *et al.*, 2024).

Em termos de sintomas cognitivos, adultos com PKU frequentemente apresentam déficits em raciocínio, controle visuomotor, atenção sustentada e velocidade de processamento visuoespacial. Esses comprometimentos cognitivos têm sido amplamente documentados, mesmo em pacientes tratados precocemente, indicando que o controle metabólico contínuo é essencial ao longo da vida (WHITEHALL *et al.*, 2024). Metanálises apontam que essas alterações dificultam o desempenho acadêmico e profissional, além de interferir na capacidade de aderir ao tratamento, criando um ciclo de descontrole metabólico e agravamento dos sintomas (VAN SPRONSEN *et al.*, 2021; WHITEHALL *et al.*, 2024).

Os sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos também são prevalentes em pacientes com PKU. Estudos indicam uma alta incidência de inatenção, hiperatividade, depressão e ansiedade, que excede os índices encontrados na população geral. Esses sintomas estão diretamente associados ao impacto neurotóxico da fenilalanina elevada no cérebro, afetando regiões responsáveis pelo humor e controle comportamental (WHITEHALL *et al.*, 2024). A presença de sintomas psiquiátricos agrava o manejo clínico da doença, pois dificulta a adesão ao tratamento dietético necessário para manter os níveis de Phe controlados. O comprometimento neuropsiquiátrico cria, portanto, um ciclo que reforça a deterioração clínica em indivíduos com PKU (VAN SPRONSEN *et al.*, 2021).

Além dos sintomas neurológicos e comportamentais, a PKU pode resultar em manifestações somáticas com impacto sistêmico. Há evidências crescentes de que níveis cronicamente elevados de Phe aumentam o risco de comorbidades metabólicas, como obesidade, disfunção renal e complicações cardiovasculares. Essas condições são mais prevalentes em adultos com PKU do que na população em geral, sugerindo que o impacto da doença se estende além do sistema nervoso central (WHITEHALL *et al.*, 2024). O comprometimento metabólico, combinado com os sintomas cognitivos e psiquiátricos, reforça a complexidade do manejo clínico da PKU, exigindo uma abordagem terapêutica abrangente ao longo da vida. A gravidade dos sintomas está diretamente correlacionada com os níveis elevados de Phe e com a eficácia do tratamento em manter os níveis dentro da faixa terapêutica (VAN SPRONSEN *et al.*, 2021; WHITEHALL *et al.*, 2024).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PKU é realizado através da triagem neonatal, mais conhecida como “teste do pezinho”, que deve ser realizada no intervalo de 48 horas até o quinto dia do nascimento, sendo fundamental que a criança tenha ingerido uma quantidade prévia suficiente de proteína (BRASIL, 2020).

Existem diferentes métodos para a avaliação da concentração de fenilalanina no sangue: espectrometria de massa em tandem (TMS), ensaio de inibição bacteriana (teste de Guthrie-BIA), cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), testes enzimáticos e fluorimétricos (LOPES *et al.*, 2021), sendo que a maior precisão e sensibilidade para quantificar os níveis de Phe são alcançadas utilizando o microensaio fluorimétrico (FMA), que consiste na separação por cromatografia, seguida de derivatização e detecção por fluorímetro da proteína (VAN SPRONSEN *et al.*, 2021).

No Brasil, conforme o Ministério da Saúde, as metodologias fluorimétricas, enzimáticas ou por espectrometria de massa podem ser empregadas para a análise das amostras. Quando os resultados são positivos, é necessário coletar uma nova amostra de sangue seco do recém-nascido para avaliar o nível de Phe, a fim de confirmar ou descartar o diagnóstico (PILLAR; MANFREDINI, 2018).

São considerados resultados positivos de triagem para hiperfenilalaninemia os níveis de Phe maiores que 2 mg/dL a 4 mg/dL, dependendo do método utilizado. Estes devem ser confirmados por uma segunda análise, incluindo os aminoácidos fenilalanina e tirosina. Nos pacientes com fenilcetonúria, a tirosina geralmente está diminuída e a razão fenilalanina/tirosina maior ou igual a 3 (o normal é aproximadamente 1:1). Portanto, o diagnóstico é confirmado quando os níveis de fenilalanina no sangue são elevados em pelo menos duas coletas diferentes, enquanto os níveis de tirosina permanecem normais ou diminuídos (BRASIL, 2020).

A análise do gene PAH não é obrigatória para o diagnóstico, mas pode ser útil na identificação de heterozigotos, no aconselhamento genético, no acompanhamento e no prognóstico da doença, além de auxiliar na exclusão de outras causas de hiperfenilalaninemia (BRASIL, 2020).

## TRATAMENTO

O tratamento da PKU deve começar o mais rápido possível após o diagnóstico, preferencialmente na primeira semana de vida para minimizar os efeitos do acúmulo de fenilalanina no corpo (VINUEZA, 2023). Crianças com níveis maiores ou iguais a 10 mg/dL devem iniciar o tratamento dietético idealmente entre 7 a 10 dias de vida. Além disso, níveis entre 8 mg/dL e 10 mg/dL persistentes (pelo menos em três dosagens semanais consecutivas) também indicam necessidade de tratamento (BRASIL, 2020).

Como principais formas de tratamento da PKU, destacam-se a dieta restritiva e o uso da fórmula metabólica (suplemento proteico sem fenilalanina), as quais se mostram bastante eficazes contra o atraso neurológico em pacientes. (ARAÚJO *et al.*, 2023).

A fenilalanina é um aminoácido essencial e é crucial que a dieta garanta o aporte mínimo para para a faixa etária, já que a restrição excessiva pode levar a déficit de crescimento, osteopenia, além de prejudicar o controle metabólico (BRASIL, 2020). Assim, o tratamento dietético baseia-se, principalmente, em uma dieta com baixo teor de fenilalanina, porém com níveis suficientes para garantir crescimento e desenvolvimento adequados (PILLAR; MANFREDINI, 2018).

Nessa terapêutica, os alimentos são classificados em três grupos referentes ao teor de fenilalanina: grupo verde, que consiste em alimentos permitidos e sem necessidade de cálculo do conteúdo de fenilalanina para consumo; grupo amarelo, alimentos que necessitam de controle e cálculo de conteúdo e grupo vermelho, proibidos para pacientes com PKU (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

<b>GRUPO VERDE (permitidos)</b>	
<b>Não é necessário cálculo do conteúdo de fenilalanina para consumo de alimentos deste grupo</b>	
Frutas: todas, exceto as descritas no grupo amarelo	
Vegetais: todos, exceto os descritos no grupo amarelo ou vermelho	
Gorduras: manteiga, margarina, óleos e gorduras vegetais.	
Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame	
Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, tapioca, sagu, polvilho	
<b>GRUPO AMARELO (controlados)</b>	
<b>Alimentos deste grupo contêm níveis médios de fenilalanina, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente conforme orientação do nutricionista. Pesquisar a comida ou utilizar medida caseira após cozinhar</b>	
Vegetais: batatas, alpim, batata doce, vagem, couve manteiga	
Frutas: maracujá, frutas secas, tamarindo	
Grãos: arroz	
<b>GRUPO VERMELHO (proibidos)</b>	
<b>Alimentos deste grupo contêm altos níveis de fenilalanina e não devem ser consumidos por pacientes com Fenilcetonúria</b>	
Todos os tipos de carne, peixe, ovos e frutos do mar	
Oleaginosas, soja, lentilha, ervilha, feijão, grão de bico e produtos feitos destes alimentos	
Laticínios animais e subprodutos: leite, queijos, sorvete, cremes, leite condensado, etc	
Leites vegetais e subprodutos à base de soja, amêndoas, amendoim, aveia, castanhas, nozes e demais oleaginosas	
Cereais como trigo, aveia, cevada, centeio, sorgo, milho e produtos feitos destes alimentos, como pães, massas, bolos, biscoitos	
Chocolate e achocolatados	
Aspartame	

Figura 1- Guia Dietético para pacientes com Fenilcetonúria. Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria (BRASIL, 2020).

A dieta é suplementada por uma fórmula metabólica que supre as necessidades proteicas para crescimento e desenvolvimento normais, a qual é geralmente fornecida pelas Secretarias Estaduais de Saúde (ARAÚJO *et al.*, 2023). A fórmula é isenta de fenilalanina, porém rica em aminoácidos essenciais, devendo conter ainda todas as vitaminas, minerais e ácidos graxos necessários que são deficientes na dieta para PKU em quantidades adequadas à faixa etária do paciente (BRASIL, 2020).

Outra forma de tratamento é por meio do dicloridrato de sapropterina que é uma cópia sintética da tetrahydrobiopterina (BH4), que atua no metabolismo da fenilalanina, para que ela seja transformada em tirosina, diminuindo seus níveis elevados no sangue. No entanto, o uso deste medicamento deve ser dirigido apenas ao grupo de pacientes com maior necessidade e urgência clínica, bem como a aqueles com maiores riscos de prejuízos relacionados ao não uso do medicamento, como gestantes (BRASIL, 2020).

A terapia genética e as ferramentas de edição do genoma, como o CRISPR/Cas9, estão sendo exploradas atualmente no tratamento da fenilcetonúria. Essas técnicas, ao restaurar a função do PAH, ofereceriam uma alternativa mais próxima do funcionamento natural do organismo, eliminando a necessidade de tratamentos medicamentosos ou dietéticos (WIEDEMANN, *et al.*, 2020).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da PKU foi melhorado pela triagem neonatal e pelo manejo dietético ao longo de toda a vida, sendo que a deficiência intelectual pode ser prevenida com o diagnóstico e tratamento precoce, destacando-se a importância do rastreamento prévio da doença para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar dos pacientes (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a adesão ao tratamento e a manutenção da dieta por toda a vida promovem melhor resultado ao longo prazo no impacto no crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos portadores da doença (BRASIL, 2020). No entanto, vale ressaltar que essa adesão depende de fatores sociais, econômicos e psicológicos, tanto na infância quanto na fase adulta (ARAÚJO *et al.*, 2023).

## REFERÊNCIAS

ANDERSON, P. J.; LEUZZI, V. White matter pathology in phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism** v. 99, supl. 1, p. S3–S9, 2010.

ARAÚJO, Ana Beatriz Diniz et al. Fenilcetonúria: fisiopatologia do dano neurológico e opções terapêuticas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 21193 - 21202, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria**. Brasília, 2020

CHOPIN, C. The impact of phenylalanine on myelination. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 36, n. 6, p. 893–902, 2013.

DOBROWOLSKI, S. F.; MACDONALD, A.; ROCHA, J. C. Advances in phenylketonuria management. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care** v. 25, n. 1, p. 52–59, 2022.

ELHAWARY, Nasser A; ALJAHDALI, Imad A; ABUMANSOUR, Iman S, et. Al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. **Hum Genomics** .Jul 19;16:22. 2022.

HILLERT, Alicia; ANIKSTER, Yair; BELANGER-QUINTANA, Amaya, et.al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria **Am J Hum Genet** .Jul.14.107(2):234–250. 2020

HUTTENLOCHER, P. R. Early management of phenylketonuria. **Pediatrics** v. 106, n. 4, p. 973-974, 2000.

LOPES, Layla Oliveira et al. Fenilcetonúria clássica: a importância do diagnóstico e do aspecto bioquímico para o tratamento. **Cadernos Camilliani** e-ISSN: 2594-9640, v. 16, n. 3, p. 1410-1427, 2021.

PILAR, Bruna C.; MANFREDINI, V. Triagem neonatal: aspectos clínicos e laboratoriais. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v. 50, n. 2 supl 2, p. 30, 2018.

RAUSELL, D.; LÓPEZ-MORENO, J. A.; ALDAMIZ-ECHEVARRÍA, L. Oxidative stress in phenylketonuria. **Journal of Inherited Metabolic Disease** v. 42, n. 1, p. 12–19, 2019.

SEBASTIÃO, Fernanda Medeiros. **Monitorização dos níveis de fenilalanina em pacientes com fenilcetonúria por meio de sangue impregnado em papel filtro: comparação de dois métodos**. 2018. 33fl. Dissertação (Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2018.

SPRONSEN, Francjan J Van; BLAU, Nenad; HARDING, Cary, et.al. Phenylketonuria. **Nat Rev Dis Primers**. 7(1):36. Maio. 2021.

SURTEES, R.; BLAU, N. The neurochemistry of phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics** v. 159, supl. 2, p. S109–S113, 2000.

THAU-ZUCHMAN, O.; BERKOVITCH, S.; EVEN-TOV FRIEDMAN, S. et al. Advanced imaging and biomarker findings in PKU. **Pediatric Neurology** v. 132, p. 3–10, 2022.

VAN SPRONSEN, F. J.; VAN WEGBERG, A. M.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N. Key European guidelines for the diagnosis and management of phenylketonuria. **The Lancet Diabetes & Endocrinology** v. 9, n. 8, p. 507-519, 2021.

VINUEZA, Andrea M. Zuñiga. Recent advances in phenylketonuria: A review. **Cureus**, v. 15, n. 6, 2023.

WHITEHALL, K. B. et al. Systematic literature review of the somatic comorbidities experienced by adults with phenylketonuria. **Orphanet Journal of Rare Diseases** v. 19, n. 1, p. 293, 2024.

WIEDEMANN, Arnaud et al. La phénylcétonurie-De la diététique à la thérapie génique. **médecine/sciences**, v. 36, n. 8-9, p. 725-734, 2020.

WIEDEMANN, N.; GEIPEL, L.; ULLRICH, K.; BOESCH, S. Phenylketonuria—neurological and neuropsychological aspects. **Nutrients** v. 12, n. 3, p. 608, 2020

## PERGUNTAS

1- Quais neurotransmissores tem sua produção comprometida em pacientes com Fenilcetonúria?

- a) Serotonina e acetilcolina
- b) Dopamina e GABA
- c) Endorfina e glutamato
- d) Dopamina e serotonina

2- Em quais órgãos ocorre maior expressão da enzima fenilalanina- hidroxilase?

3- A fenilcetonúria é causada por uma deficiência em qual enzima, responsável pela conversão de fenilalanina em tirosina?

- a) Tirosinase
- b) Fenilalanina hidroxilase
- c) Transaminase glutâmica
- d) Catecol-O-metiltransferase
- e) Monoamina oxidase

4- Qual dos seguintes sintomas é mais característico de pacientes com fenilcetonúria não tratada?

- a) Hipoglicemia persistente
- b) Palidez e cabelo claro devido à redução de melanina
- c) Tosse crônica e dificuldade respiratória
- d) Hipertensão arterial e edema periférico
- e) Hiperatividade com ganho acelerado de peso

5- Qual é o acompanhamento recomendado para pacientes com fenilcetonúria, conforme o Ministério da Saúde do Brasil?

- a) Apenas consultas trimestrais com endocrinologista.
- b) Acompanhamento periódico com nutricionista e exames laboratoriais regulares para monitoramento dos níveis de fenilalanina.
- c) Monitoramento exclusivamente com exames genéticos para avaliar a progressão da doença.
- d) Uso contínuo de medicamentos para controle dos níveis de fenilalanina sem a necessidade de acompanhamento médico regular.
- e) Tratamento médico uma vez por ano, sem a necessidade de exames frequentes.

# HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

---

**Isabela Tavares Sartoris**

**Luiza Peloso Navega**

**Maria Fernanda Swerts Belli**

**Gérsika Bitencourt Santos Barros**

## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma condição metabólica sistêmica que se caracteriza pela produção insuficiente de hormônios tireoidianos, especificamente a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). Esses hormônios desempenham papéis essenciais no corpo humano, sendo fundamentais para o desenvolvimento e a maturação do sistema nervoso central, bem como para o funcionamento adequado de diversos órgãos e sistemas (ALVES et al., 2018).

Entre as enfermidades endócrinas congênitas, o HC é a mais frequente, apresentando uma incidência estimada entre 1:2.000 e 1:4.000 nascimentos vivos,

especialmente em regiões com deficiência de iodo. No Brasil, esses números são semelhantes, com uma prevalência variando de 1:2.595 a 1:4.795. Estudos recentes, entretanto, apontam um aumento dessa taxa nos Estados Unidos, passando de 1:4.094 em 1987 para 1:2.372 em 2002. As razões para esse crescimento ainda não estão totalmente esclarecidas, mas há indícios de que a detecção de casos subclínicos, possivelmente relacionada à adoção de valores de corte mais baixos nos testes de triagem com o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e à inclusão de casos de hipotireoidismo transitório, pode ter contribuído para essa mudança. A prevalência também varia entre grupos étnicos, sendo menos comum entre afro-americanos em comparação com hispânicos (1:10.000 contra 1:2.700), além de ser mais frequente em mulheres, com uma proporção de 2:1. Além disso, crianças com síndrome de Down apresentam uma probabilidade 35 vezes maior de desenvolver HC em relação à população geral (MACIEL et al., 2013).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), coordenado pelo Ministério da Saúde em parceria com as Secretarias de Saúde estaduais, municipais e do Distrito Federal, promove a triagem neonatal para o diagnóstico precoce do HC. Essa triagem é realizada por meio da dosagem do TSH em amostras de sangue coletadas em papel-filtro. A importância desse programa reside na necessidade de identificação e tratamento imediatos, uma vez que o HC não tratado pode causar graves prejuízos ao desenvolvimento infantil, incluindo atraso no crescimento, comprometimento cognitivo significativo e, em casos mais graves, danos irreversíveis (BRASIL, 2021).

## **BASES GENÉTICAS**

A maioria dos casos de disgeusia tireoidiana ocorre de forma esporádica, embora cerca de 2% apresentem um padrão familiar. A busca por uma causa genética para essa condição, predominantemente esporádica, baseia-se em fatores como a maior incidência entre o sexo feminino (duas a três vezes superior à do sexo masculino), a frequente associação com outras malformações e o papel essencial dos fatores transcricionais no desenvolvimento da glândula tireoide. Essa glândula é a primeira a se formar durante o desenvolvimento embrionário, com sua organogênese iniciando a partir do espessamento endodérmico (divertículo tireoideo) no assoalho da faringe primitiva. Esse divertículo migra em direção caudal, atingindo sua posição cervical final por volta da sétima semana de gestação. As células foliculares, principais responsáveis pela síntese hormonal, derivam quase totalmente do primórdio tireoideo e só iniciam sua diferenciação após a conclusão desse processo migratório. Estudos indicam que os fatores de transcrição FOXE1 (forkhead box E1, também conhecido como FKHL15, TTF-2 e TTF2), NKX2.1 (ou TTF-1, TTF1) e PAX-8 são cruciais tanto para a migração quanto para a proliferação glandular (Tabela 1) (BONDI et al., 2023).

O gene FOXE1, localizado no cromossomo 9q22, pertence a uma família de proteínas que interagem com o DNA através de um domínio forkhead. Durante o desenvolvimento embrionário, o FOXE1 está presente na tireoide, na bolsa de Rathke, em estruturas da faringe e nos folículos capilares. Mutações em ambos os alelos desse gene, em humanos, estão associadas à síndrome de Bamforth, caracterizada por agenesia tireoidiana e anomalias da linha média, como o palato fendido. O TTF2 também participa do controle transcricional dos genes da tireoglobulina (TG) e da tireoperoxidase (TPO).

O gene TTF1, localizado no locus 14q12-q21, codifica uma proteína de 42 kDa que se liga ao DNA por meio de uma sequência homeodomain (fatores transcricionais com uma sequência de 61 aminoácidos chamada homeobox). Em ratos, o mRNA do Ttf1 aparece na faringe no nono dia do desenvolvimento embrionário, antes da migração das células precursoras foliculares. Além da tireoide, o TTF1 é expresso no pulmão, cérebro e hipófise anterior. Em adultos, atua como fator transcricional para o gene da TG, da

TPO e do receptor de TSH (rTSH). Estudos envolvendo 61 e 15 pacientes com disgeusia tireoidiana (DT) não identificaram mutações nesse gene. Entretanto, um relato descreveu um recém-nascido com síndrome de dificuldade respiratória severa, tireoide em localização normal, TSH elevado e deleção heterozigótica do cromossomo 14q13, sugerindo que a haploinsuficiência para o TTF1 poderia ser responsável pelo prejuízo na maturação pulmonar e na função tireoidiana. Esse conceito foi reforçado pela detecção da mesma deleção em duas irmãs consanguíneas com hipotireoidismo congênito (HC) e doença respiratória aguda e recorrente. Estudos mais recentes apontam mutações missense, frameshift ou deleção cromossomal em pacientes com hipertireotropinemia, doenças respiratórias neonatais e ataxia, evidenciando a forte relação entre mutações no TTF1 e o fenótipo de déficit neurológico e doença respiratória neonatal (MAVROMATI et al., 2021).

Por sua vez, o gene PAX-8, localizado no locus 2q12-q14, é expresso no divertículo tireoideo, além do cérebro e dos rins. Na tireoide, esse fator transcricional participa do desenvolvimento glandular e da expressão dos genes da TG e da TPO. As mutações descritas na literatura revelam diferenças significativas nos achados bioquímicos e fenotípicos entre os pacientes (Tabela 2). Em humanos, uma mutação em um único alelo do gene PAX-8 é suficiente para causar HC, enquanto ratos heterozigóticos para esse gene não apresentam fenótipo patológico. Um estudo relatou uma mutação heterozigótica no gene PAX-8 em um paciente com HC e hipoplasia da glândula tireoide. Curiosamente, essa mesma mutação foi encontrada na mãe do paciente, que não apresentava o fenótipo de HC. Essa diferença sugere que a penetrância incompleta ou a presença de mutações em outros genes PAX-8 poderiam explicar tais achados. Dados ainda não publicados de estudos recentes indicam que, em 15 pacientes com HC devido à agenesia da glândula, não foi encontrada mutação no gene PAX-8.

Essa exploração genética tem contribuído significativamente para a compreensão das bases moleculares das disfunções tireoidianas, apontando caminhos para diagnósticos mais precisos e intervenções terapêuticas cada vez mais eficazes.

**Tabela 1.** Desenvolvimento da Glândula Tireoide, genes expressos e correlação fenótipo com genótipo mutado.

A Organogênese		Células primordiais indiferenciadas	Migração	Proliferação das células precursoras	Diferenciação funcional	Expansão das células diferenciadas
B Expressão Gênica	TTF1	+	+	+	+	+
	TTF2	+	+	+	+	+
	PAX-8	+	+	+	+	+
	TSHR	-	-	-	+	+
	TG, TPO	-	-	-	+	+
C Fenótipo esperado na ausência de expressão dos genes acima		Agenesia	Agenesia Ectopia	Agenesia	Bócio Hipoplasia	Hipoplasia
D Mutações descritas relacionadas ao fenótipo		-	PAX-8	TTF2	TSHR, PAX-8 TG, TPO	TSHR PAX-8

Etapas da organogênese e diferenciação.

Observamos os genes expressos no momento da organogênese e diferenciação. A Tireoglobulina e a Tireoperoxidase (TG, TPO) aparecem somente quando a migração da glândula está completa.

Evidencia o fenótipo clínico esperado se a morfogênese parar na etapa indicada em (A).

Indica os genes mutados descritos na literatura em relação ao fenótipo relacionado no quadro (C).

(PERONE et al., 2024)

**Tabela 2.** Resumo de mutações do gene do PAX-8, registradas na literatura.

Códon	Aminoácido normal	Aminoácido mutado	Fenótipo	Expressão da tireoglobulina	Ocorrência	Referências
31	Arg	His	Hipoplasia	Não dosada	Esporádico	22
40	Gln	Pro	Hipoplasia	Normal	Esporádico	23
57	Cys	Tyr	Hipoplasia	Normal	Familiar	24
			Hipoplasia	Normal	Familiar	
62	Leu	Arg	Rudimento cístico	Normal	Familiar	22
108	Arg	STOP	Ectopia com Hipoplasia	Elevada	Esporádico	22

Podemos observar, entre as diversas mutações descritas, a ausência de associação com o fenótipo apresentado pelo paciente, com a expressão da tireoglobulina e com o tipo de ocorrência.

(PERONE et al., 2024)

O gene do receptor do TSH (rTSH) está localizado no cromossomo 14q31. Esse receptor exerce um papel fundamental na mediação das ações do TSH, influenciando o crescimento, o metabolismo e as funções celulares, com o propósito final de promover a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos. Quando ocorrem alterações moleculares nesse receptor, pode-se desenvolver uma condição conhecida como resistência ao TSH. A insensibilidade total ao TSH leva a uma glândula tireoide hipoplásica, com produção e secreção hormonal reduzidas. Por outro lado, na resistência parcial, observa-se uma concentração elevada de TSH, mas com níveis hormonais periféricos normais, caracterizando a hipertireotropinemia eutireoidiana. Nesses casos, o tamanho da glândula tireoide pode ser normal ou aumentado.

Diversos estudos identificaram mutações inativantes (com perda de função), tanto homozigóticas quanto heterozigóticas compostas, no receptor de TSH, associadas ao

hipotireoidismo e à hipoplasia tireoidiana. Um modelo experimental em camundongos da linhagem hyt, que apresenta hipotireoidismo severo, revelou uma mutação homozigótica no quarto segmento transmembranoso do receptor, resultando em uma glândula de localização normal, porém hipoplásica.

A tabela 3 apresenta um resumo das mutações do gene do receptor do TSH descritas até o momento. Dados laboratoriais apontaram a presença de um polimorfismo, já mencionado por De Roux e colaboradores, no éxon 7, especificamente no códon 187 do gene do receptor do TSH, em 13 pacientes com hipoplasia tireoidiana. Esse códon é responsável por codificar a asparagina, utilizando as trincas AAT ou AAC. A análise revelou que, em cinco pacientes, a asparagina foi codificada pelo códon homozigótico AAT; em dois, pelo códon homozigótico AAC; e em seis, pelo padrão heterozigótico AA (BODE et al., 2021).

Esses achados reforçam a importância das investigações genéticas na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento tireoidiano, fornecendo subsídios valiosos para diagnósticos mais precisos e condutas terapêuticas mais eficazes.

Tabela 3. Resumo das mutações no gene do receptor do TSH, descritas na literatura.

Códon	Aminoácido Normal	Aminoácido Mutado	Referências Bibliográficas
41	Cys	Ser	31
109	Arg	Glu	32
162	Pro	Ala	26,31
167	Ile	Asn	26
324	Gln	STOP	31
390	Cys	Trp	31,33
390	deleção de 18pb	419 STOP	33
410	Asp	Asn	31
450	Arg	His	34
477	Thr	Ile	35
498	Gly	Ser	34
525	Phe	Leu	31
546	Trp	STOP	31,32
553	Ala	Thr	27
609	Arg S	TOP	36
655	Val	STOP	37
Sítio doador de <i>splice</i> intron 6		Transversão G → C	37

(PERONE et al., 2024)

A dishormonogênese da glândula tireoide refere-se a defeitos em proteínas essenciais na síntese de hormônios tireoidianos (HT), sendo caracterizada clinicamente pelo bócio. O transporte de iodeto na membrana basal ocorre pelo NIS (natrium-iodide symporter), codificado pelo gene SLC5A5 no locus 19p13. Mutações homozigóticas e heterozigóticas compostas nesse gene estão associadas ao hipotireoidismo por captação deficiente de iodeto. Já o transporte na membrana apical é mediado pela pendrina, gene SLC26A4 no locus 7q31. Mutações nesse gene causam a síndrome de Pendred, uma condição autossômica recessiva marcada por surdez neurosensorial, bócio e teste do perclorato parcialmente positivo, embora a maioria dos pacientes seja eutireoidea em ambientes com ingestão normal de iodo.

A tireoglobulina (TG), fundamental para a síntese hormonal e o armazenamento de iodo, é codificada por um gene no locus 8q24, contendo 48 exons. Mutações nesse gene, descritas tanto em humanos quanto em modelos animais, causam bócio desde a infância, com pacientes variando entre hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico ou eutireoidismo. A captação de iodo radioativo é elevada, e a herança geralmente é autossômica recessiva, embora casos de transmissão dominante também tenham sido relatados. Modelos animais, como os ratos cog/cog, apresentam TG alterada retida no retículo endoplasmático, enquanto camundongos rdw/rdw possuem mutação na TG sem bócio, indicando que a ausência de bócio em humanos com hipotireoidismo congênito (HC) nem sempre é devida à hipoplasia ou mutação no rTSH.

O gene da tireoperoxidase (TPO) está no locus 2p25. Defeitos totais na organificação do iodeto, diagnosticados pelo teste do perclorato, ocorrem em cerca de 1:66.000 recém-nascidos, com mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas frequentemente identificadas. A descarga de radioiodo intratireoidiano após o teste do perclorato indica a presença de defeitos completos ou parciais na organificação, sendo esses defeitos frequentemente ligados a mutações no gene da TPO. Recentemente, duas NADPH oxidases, THOX1 e THOX2, foram associadas a defeitos na organificação, com mutações no gene THOX2 (locus 15q21) descritas em pacientes com hipotireoidismo severo ou leve, dependendo da perda de função mono ou bialélica (BODE et al., 2021).

Deficiências pituitárias hormonais combinadas (DPHC) podem resultar de mutações em fatores transcricionais hipofisários, como POU1F1 (PIT1), PROP1, LHX3 e HESX1, levando à deficiência de múltiplos hormônios hipofisários, incluindo o TSH. O PROP1, por exemplo, está associado a deficiência de GH, PRL, TSH, LH e FSH, com deleções específicas, como a AG:301-302delAG, causando uma proteína truncada (GUERRI et al., 2019).

A resistência ao hormônio tireoidiano (RHT) é um distúrbio hereditário caracterizado por resposta tecidual diminuída ao T3, resultando em níveis elevados de T3 e T4 com TSH normal. Os portadores apresentam fenótipo variável, incluindo bócio, sintomas de hipo ou hipertireoidismo e atraso no crescimento. Frequentemente, a RHT está associada a mutações no receptor beta do hormônio tireoidiano (TR $\beta$ ). Estudos recentes indicam que alguns casos de RHT sem mutação no TR $\beta$  podem estar ligados a alterações em outros genes, como o receptor de ácido retinoico ou coativadores (BRENTA et al., 2013).

## FISIOPATOLOGIA

O controle dos hormônios tireoidianos se dá pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O TRH hipotalâmico estimula o TSH da hipófise, que promove a secreção de T3 (20%) e T4 (80%), com este último sendo convertido em T3 nos tecidos periféricos (LASZLO HEGEDÜS et al., 2022; NUGURU et al., 2022). Esse mecanismo opera por feedback negativo: níveis elevados de hormônios tireoidianos inibem TRH e TSH, mantendo a homeostase hormonal (LAUFFER et al., 2021).

A tireoide produz todo o T4 e 20% do T3, enquanto o restante é obtido por deiodinação periférica, mediada pelas deiodinases DIO1 e DIO2. A DIO1 atua no fígado, com rápida liberação na circulação, enquanto a DIO2, presente no cérebro e tecido adiposo, tem ação mais prolongada, permitindo a regulação fina do eixo. Quando o T4 cai, o hipotálamo aumenta a expressão da DIO2, intensificando a conversão para T3 e suprimindo o TSH (LASZLO HEGEDÜS et al., 2022).

O hipotireoidismo afeta diversos órgãos, gerando sintomas neurossensoriais, gastrointestinais e musculoesqueléticos, além de reduzir o metabolismo basal e a temperatura corporal. No sistema cardiovascular, há aumento da resistência vascular, diminuição do débito cardíaco e maior risco de síndrome metabólica, com dislipidemia e hipertensão (ZAMWAR; MUNESHWAR, 2023).

A Tireoidite de Hashimoto é a principal causa de hipotireoidismo primário em áreas com iodo suficiente. Trata-se de uma doença autoimune multifatorial, com infiltração linfocitária e presença de autoanticorpos (anti-TPO e antitireoglobulina). Frequentemente, associa-se a outras doenças autoimunes, como diabetes tipo I e doença celíaca (CHIOVATO; MAGRI; CARLE, 2019; HUGHES; EASTMAN, 2021; ZAMWAR; MUNESHWAR, 2023).

Os fatores genéticos e ambientais influenciam o tipo de hipotireoidismo. No primário, além da Hashimoto, há relação com deficiência de vitamina D, selênio e ingestão moderada de álcool. A deficiência de iodo, antes ligada ao cretinismo, foi controlada por programas de fortificação alimentar. O hipotireoidismo central, por sua vez, é geralmente causado por adenomas pituitários, trauma cranioencefálico ou Síndrome de Sheehan. Há também mutações genéticas associadas à autoimunidade e ao hipotireoidismo congênito, incluindo defeitos no receptor de TSH e disormonogênese da tireoide (ZAMWAR; MUNESHWAR, 2023).

## SINTOMAS

A maioria dos recém-nascidos com hipotireoidismo congênito (HC) parece saudável ao nascer, uma vez que o hormônio tireoídiano materno (T4) atravessa a placenta, contribuindo para a manutenção dos níveis de tiroxina cerebral. No cérebro, a atividade da desidase converte o T4 em T3, garantindo concentrações quase normais de T3 no sistema nervoso central. Essa compensação, no entanto, afeta outras áreas, como o esqueleto, resultando em atraso na maturação óssea, visível em exames radiológicos.

O diagnóstico clínico do HC é difícil, pois os sintomas aparecem gradualmente ao longo de semanas ou meses e, muitas vezes, são inespecíficos. Por isso, apenas cerca de 5% dos casos são identificados no período neonatal (ALVES et al., 2018). Os recém-nascidos com HC geralmente apresentam peso e estatura normais, mas sinais como icterícia neonatal prolongada, letargia, choro rouco, dificuldade para mamar, constipação, macroglossia, hérnia umbilical, hipotonia e pele seca podem surgir com o tempo. Em

alguns casos, o bócio palpável está presente, especialmente em recém-nascidos com disormonogênese, mas pode se manifestar posteriormente, mesmo com tratamento. Radiografias das epífises do joelho frequentemente indicam atraso na ossificação, refletindo a gravidade do hipotireoidismo fetal. Estudos de triagem neonatal no Brasil indicaram que o HC está associado a hérnia umbilical (48,9%), base nasal alargada (46,6%) e icterícia prolongada além de 7 dias (44,4%); em 20% dos casos, não houve manifestações clínicas visíveis (MACIEL et al., 2013).

Se o HC for causado por hipopituitarismo, o bebê pode apresentar hipoglicemia por deficiência de hormônio do crescimento e ACTH/cortisol, além de micropênis em meninos. Esse tipo de HC, se não diagnosticado precocemente, representa risco de morte e geralmente não é detectado pela triagem neonatal baseada na dosagem de TSH (MACIEL et al., 2013).

Outras manifestações clínicas do HC incluem: Mixedema, ganho de peso, atraso no fechamento das fontanelas, hipotermia, livedo, pele fria e seca, edema pré-tibial, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), bradifasia, taquicardia (em casos de ICC acentuada), atraso na queda do coto umbilical, rinorreia, obstrução nasal e respiração ruidosa, edema e obstrução das vias respiratórias, retardamento mental e cretinismo (se não tratado antes dos 2 anos de idade), ataxia, defeitos na fala, afasia, estrabismo, anemia e hipocromia, redução do crescimento e atraso de idade óssea, atraso puberal (SALES, 2016).

O diagnóstico de HC deve ser considerado em lactentes com icterícia prolongada, hipotermia transitória, fontanela posterior aumentada, dificuldade de sucção ou dificuldades respiratórias durante a amamentação. Os sinais clássicos tornam-se mais evidentes entre 6 e 12 semanas de vida, incluindo letargia, constipação intestinal e hérnia umbilical. A fácies cretinoide e o retardo de crescimento surgem progressivamente após os primeiros meses de vida (MACIEL et al., 2013).

## DIAGNÓSTICO

No Brasil, a triagem neonatal para hipotireoidismo congênito (HC) é feita por meio da dosagem do TSH, utilizando imunofluometria em amostras de sangue coletadas pelo teste do pezinho (papel filtro). O ponto de corte é de 10 mUI/L, e a coleta deve ocorrer entre 48 horas e o 5º dia de vida, permitindo que o pico fisiológico do TSH e o hormônio materno sejam metabolizados. Coletas antes de 48 horas podem gerar resultados falso-positivos. Para recém-nascidos a termo com TSH abaixo de 10 mUI/L, não há necessidade de acompanhamento adicional. Esse limite previne falsos negativos e garante tratamento precoce para crianças com valores limítrofes. A avaliação clínica isolada não é eficaz para diagnosticar o HC, já que os sinais aparecem de forma lenta e inespecífica, sendo que apenas 5% dos casos são identificados clinicamente no período neonatal. Entre os primeiros sinais estão icterícia prolongada, letargia, choro rouco, constipação, macroglossia, hérnia

umbilical, hipotonia, movimentos lentos e pele seca. Quando o TSH está entre 10 e 20 mUI/L, uma nova coleta deve ser realizada, com a maioria dos resultados retornando ao normal. Se o TSH estiver acima de 20 mUI/L, a criança precisa ser avaliada imediatamente com exames adicionais de função tireoidiana (BRASIL, 2021).

Os testes de triagem neonatal não confirmam o diagnóstico de HC, exigindo confirmação laboratorial com dosagens de TSH e T4 total (T4T) ou livre (T4L). Quando há alterações no teste de triagem, é necessária uma avaliação clínica imediata, incluindo histórico médico, exame físico e exames laboratoriais. A confirmação deve ocorrer entre a primeira e segunda semana de vida, quando os níveis normais de TSH já caíram para 10  $\mu$ U/mL. Se o TSH estiver acima desse valor e o T4T/T4L estiver baixo, o diagnóstico de HC primário é confirmado e o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado. Nos casos em que o TSH está entre 6 e 10  $\mu$ U/mL com T4 normal, a criança deve ser acompanhada semanalmente. Caso o TSH permaneça elevado até o primeiro mês de vida, alguns especialistas recomendam iniciar o tratamento com reavaliação aos 3 anos de idade. Em prematuros ou crianças doentes, T4T/T4L baixos com TSH normal geralmente não requerem tratamento, a menos que haja suspeita de disfunção hipotalâmica ou hipofisária. Cerca de 5% dos casos de HC apresentam aumento tardio do TSH, que pode não ser detectado na triagem neonatal, exigindo dosagem de TSH e T4 mesmo com triagem inicial normal. Meninos com deficiência da proteína carreadora de T4 (TBG) apresentam T4T baixo, mas T4L normal, não necessitando de tratamento. Quando o T4 total está baixo, deve-se solicitar a dosagem de T4 total, T4 livre, TSH e TBG. A análise da idade óssea ao nascimento, por radiografia simples do joelho, pode indicar sinais de hipotireoidismo intrauterino e prever o desenvolvimento psicomotor no primeiro ano de vida (ALVES et al., 2018)

Para esclarecer a etiologia do HC, que é primária em cerca de 90% dos casos, exames como ultrassonografia cervical (com Doppler), cintilografia da tireoide e dosagem de tireoglobulina são recomendados. A investigação inicia-se com a ultrassonografia cervical e, se necessário, a cintilografia complementa o diagnóstico. Caso esses exames não estejam disponíveis ou o diagnóstico ainda não esteja claro, o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado sem atrasos, e a determinação da causa pode ser feita após os 3 anos de idade, quando a suspensão temporária do tratamento permitirá concluir a investigação (BRASIL, 2021).

## TRATAMENTO

A intervenção para o hipotireoidismo congênito (HC) deve ocorrer dentro de 14 dias após o nascimento, pois, após esse período, a falta de tratamento pode ocasionar danos cerebrais irreversíveis, especialmente em casos de atireose ou disormonogênese grave. Iniciar o tratamento precocemente pode reverter completamente os efeitos adversos do HC grave. O medicamento preferencial é a levotiroxina (LT4), já que a maior parte do T3 no sistema nervoso central é derivada da conversão local de T4. A dose inicial recomendada é de 10 a 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , sendo que, por enquanto, os comprimidos de LT4 são preferíveis às soluções líquidas, que ainda não têm aprovação. Os comprimidos devem ser triturados e diluídos em uma pequena quantidade de água ou leite materno e administrados via oral uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã e em jejum. É fundamental esperar 30 minutos antes de oferecer alimentos à criança. Se ocorrer vômito logo após a administração, a mesma dose deve ser repetida. Caso o jejum não seja possível, a LT4 pode ser administrada entre as mamadas, com ajustes baseados nas concentrações hormonais. Deve-se evitar o uso do medicamento junto com substâncias que interfiram na absorção, como ferro, cálcio ou soja (ALVES et al., 2018).

O acompanhamento clínico deve incluir avaliação do crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor e monitoramento laboratorial da função tireoidiana, com dosagens de TSH e T4 livre ou total, a fim de garantir um desenvolvimento adequado. A frequência das avaliações será determinada de acordo com os achados clínicos e laboratoriais. Em casos de TSH elevado, recomenda-se aumentar a dose de levotiroxina e repetir os exames após quatro semanas. Ajustes na dose devem ser feitos com base nos resultados laboratoriais e avaliação clínica, com coletas realizadas antes da administração do medicamento. O tratamento costuma ser contínuo, exceto em casos de suspeita de hipotireoidismo transitório. Em situações de hipotireoidismo neonatal transitório, quando não há uma causa definida ou quando os exames e a ultrassonografia da tireoide estão normais, o tratamento pode ser interrompido aos três anos para nova avaliação. Após um mês sem a medicação, é necessário realizar três dosagens mensais de TSH. Caso o TSH permaneça abaixo de 5 mUI/L, o diagnóstico de hipotireoidismo transitório é confirmado (BRASIL, 2021).

O objetivo do tratamento é garantir o crescimento adequado e o desenvolvimento psicomotor da criança, evitando excessos que possam levar a complicações como craniossinostose ou alterações comportamentais. Além disso, busca-se manter os níveis hormonais dentro dos valores de referência, com T4 livre entre 1,4 e 2,3 ng/dl e T4 total entre 10 e 16  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , além de manter o TSH entre 0,4 e 4  $\mu\text{U}/\text{ml}$  (ALVES et al., 2018).

## PROGNÓSTICO

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma deficiência hormonal presente desde o nascimento, e o prognóstico depende de diversos fatores, como a gravidade da deficiência hormonal, a idade de início do tratamento e a adesão ao mesmo. O diagnóstico precoce é essencial para garantir um bom prognóstico, e a triagem neonatal, com dosagens de TSH e T4 livre, é uma ferramenta importante para identificar a condição precocemente. Estudos indicam que iniciar o tratamento com levotiroxina nas primeiras semanas de vida resulta em melhores resultados neuropsicológicos quando comparado ao tratamento tardio (LAZARUS et al., 2014; AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 2017).

Com a intervenção terapêutica correta, muitas crianças apresentam desenvolvimento cognitivo e físico normal. A maioria das crianças tratadas precocemente apresenta QI dentro da faixa normal e desenvolvimento motor adequado (MÜLLER et al., 2016). No entanto, a falta de tratamento ou a intervenção tardia pode resultar em déficits permanentes no desenvolvimento neurológico (FISHER et al., 2015). Embora o prognóstico seja geralmente positivo com tratamento adequado, complicações podem surgir em casos de tratamento inadequado, como atraso no crescimento e problemas na função cognitiva (KLEIN et al., 2018). Além disso, o monitoramento contínuo dos níveis hormonais é necessário para ajustar a dose de levotiroxina e evitar tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo induzido pelo tratamento (HOLLOWELL et al., 2002).

Em resumo, o prognóstico do hipotireoidismo congênito é geralmente favorável quando o diagnóstico é precoce e o tratamento é iniciado de forma adequada. A adesão ao tratamento e o acompanhamento regular são fundamentais para garantir o desenvolvimento saudável da criança e prevenir complicações associadas à condição.

## REFERÊNCIAS

ALVES, C. et al. **Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal. Sociedade Brasileira de Pediatria.** 2018;5:1-12. Disponível em: <[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/\\_21369c-DC\\_Hipotireoidismo\\_Congenito.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_21369c-DC_Hipotireoidismo_Congenito.pdf)>

AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Guidelines for the Diagnosis and Management of Hypothyroidism in Adults. 2017.

BRASIL. **Portaria Conjunta nº 05, de 16 de abril de 2021.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 16 abr. 2021. Seção 1, p. 45

BONDI, B. Subclinical Hypothyroidism in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients*, v. 16, n. 1, p. 87-87, 27 dez. 2023.

BODE, H. et al. Association of Hypothyroidism and Clinical Depression..

BRENTA, G. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.57, p. 265-291, 1 jun. 2013.

FISHER, D. A. et al. Congenital hypothyroidism: a review. *Pediatrics*, v. 136, n. 6, p. e1431-e1440, 2015. DOI: 10.1542/peds.2015-1505.

GUERRI, G. et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *PubMed*, v. 90n. 10-S, p. 83-86, 30 set. 2019

HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population: National Health and Nutrition Examination Surveys 1988 to 1994. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 87, n. 2, p. 489-499, 2002. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8188.

*JAMA psychiatry*, v. 78, n. 12, p. 1375-1375, 1 dez. 2021

KLEIN, A. H. et al. Long-term outcomes of patients with congenital hypothyroidism. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 6, p. 805-825, 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00127.

LASZLO HEGEDUS et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nature reviews. Endocrinology*, v. 18, n. 4, p. 230 - 242, 18 jan. 2022

LAUFFER, P. et al. Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. *Frontiers in endocrinology*, v. 12, 9 set. 2021.

LAZARUS, J. H. et al. Thyroid function in pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, n. 3, p. 1075-1096, 2014. DOI: 10.1210/jc.2013-3750.

LUCA CHIOVATO; MAGRI, F.; CARLE, A. Hypothyroidism in Context: Where Weve Been and Where We're Going. *Advances in therapy*, v. 36, n. S2, p. 47-58, 1 set. 2019.

MAVROMATI, M.; JORNAYVAZ, F. R. Hypothyroidism-Associated Dyslipidemia; Potential Molecular Mechanisms Leading to NAFLD. *International journal*

MACIEL, L. M. Z. et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 57, n. 3, p. 184–192, abril, 2013.

MÜLLER, I. et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital hypothyroidism: a systematic review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 29, n. 8, p. 865-877, 2016. DOI: 10.1515/jpem-2016-0145.

PERONE, Denise et al. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, p. 62-69, 2004.

Ross DS Central hypothyroidism. [Internet]. 2019. [Acesso em 10 jan. 2025]. Disponível em:<http://www.uptodate.com/contents/central-hypothyroidism>

SÁLES, P. A. A.; HALPERN, A.; CERCATO, C. O essencial em endocrinologia. 1. ed. São Paulo: Manole, 2016. ISBN 9788527727907.

ZAMWAR, U. M.; MUNESHWAR, K. N. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Curêus*, 30 set. 2023.

## PERGUNTAS

**1) Qual é a principal causa de hipotireoidismo primário em áreas com iodo suficiente?**

- a) Deficiência de iodo
- b) Tireoidite de Hashimoto
- c) Doença de Graves
- d) Hipopituitarismo

**2) Qual dos seguintes fatores é considerado essencial para o desenvolvimento da glândula tireoide durante a embriogênese?**

- a) Fatores transcricionais FOXE1, NKX2.1 e PAX-8
- b) Presença de anticorpos antitireoidianos
- c) Produção de T3 e T4 pelo feto antes da 4ª semana gestacional
- d) Estimulação materna pelo TSH fetal

**3) Sobre a triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no Brasil, assinale a alternativa correta:**

- a) O teste é baseado na dosagem de T4 livre no sangue do recém-nascido
- b) O exame deve ser realizado antes de 24 horas de vida para evitar falsos negativos
- c) A triagem utiliza a dosagem de TSH em amostras de sangue coletadas em papel filtro
- d) O diagnóstico de hipotireoidismo congênito pode ser confirmado apenas pela triagem neonatal

**4) Explique por que a triagem neonatal do hipotireoidismo congênito é essencial para o desenvolvimento infantil e quais os riscos da ausência de tratamento precoce.**

**5) Descreva os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no hipotireoidismo congênito e suas manifestações clínicas mais comuns.**

## DOENÇA FALCIFORME

---

**Anamaria Guanaes Rodrigues Paixão**

**Ana Laura Silva**

**Luna Azevedo Gonçalves Magalhães**

**Danielly Beraldo dos Santos Silva**

### INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) foi descrita pela primeira vez em 1910, pelo médico norte americano James Herrick, o qual utilizou o termo “em forma de foice” devido às características anormais e pontiagudas apresentadas pelas hemácias. De início, acreditaram que tal anormalidade poderia advir de uma doença pré existente, porém, com o passar dos anos diferentes cientistas chegaram à conclusão que estavam diante de uma nova patologia (FRENETTE, 2007).

Relacionada à mortalidade jovem de em média 43 anos, a doença falciforme está presente em aproximadamente 3 milhões de pessoas no mundo, sendo mais prevalente nas de ascendência

africana, mediterrânea, do Oriente médio e sul da África. Além disso, por se tratar de uma doença recessiva, pode ser que o indivíduo seja portador do traço falciforme, heterozigoto simples, não apresentando sintomas. No Brasil, estima-se que existam 2.000.000 de pessoas portadoras do traço falciforme. Na literatura é possível encontrar diferentes denominações para tal patologia como “anemia falciforme”, “síndrome falciforme”, “doença falciforme” e “drepanocitose”, porém, a anemia falciforme se refere especificamente à HbS, enquanto a doença falciforme se refere a todas as alterações associadas à HbS, como outros traços de heterozigose (GOMES *et al.*, 2020; ELENDU *et al.*, 2023).

Os principais sintomas decorrem da alteração da hemoglobina presente nas hemácias, em que ao invés de existir hemoglobina A (HbA), os pacientes apresentam hemoglobina S (HbS) que, ao ocorrer desoxigenação, a hemácia apresenta forma de foice, com dificuldade para circular livremente pelos vasos

sanguíneos, ocasionando obstruções sanguíneas e hemólise crônica, que se apresentam em forma de dor, esplenectomia, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, priapismo, anemia, dentre outras complicações (BRANDOW, 2022; GOMES *et al.*, 2020).

O tratamento se baseia principalmente no tratamento sintomático de crises de dor e na prevenção de complicações graves. Um medicamento amplamente conhecido e utilizado é a hidroxiureia, capaz de produzir hemoglobinas fetais, que, por não possuírem a parte  $\beta$  globina, exercem a função de carrear O<sub>2</sub> normalmente, sem que haja comprometimentos referentes à HbS (ELENDU *et al.*, 2023; KATO *et al.*, 2018).

## **BASES GENÉTICAS**

A doença falciforme é um distúrbio sanguíneo que faz parte de um grupo de doenças denominadas hemoglobinopatias, de caráter genético, hereditário, autossômico recessivo e crônico (BRANDOW, 2022).

Na anemia falciforme ocorre uma alteração das hemoglobinas - células responsáveis pelo transporte de oxigênio pelas hemácias - devido uma mutação no gene HBB. Essa mutação provoca a substituição da adenina por timina no códon do gene, ocasionando a substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia  $\beta$  globina. Sendo a  $\beta$  globina uma subunidade da hemoglobina A, ao fim, essa mutação resulta em formação de Hemoglobina S (HbS), de aspecto menos solúvel e de alta polimerização, quando comparado com a hemoglobina A (BRANDOW, 2022).

A formação da hemoglobina S, com suas características anormais, acarreta em deformação das hemácias para um “formato de foice”, rígida e pegajosa, que além de serem mais propensas a hemólise, elas também lesionam e obstruem os vasos sanguíneos, cursando, posteriormente, em vaso-oclusão, dor aguda e crônica, adesão celular, estado pró-inflamatório, lesão oxidativa, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e diversos sintomas em órgãos terminais, afetando drasticamente a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença (BRANDOW, 2022; ELENDU *et al.*, 2023).

Normalmente, a hemoglobina mais prevalente nos adultos (hemoglobina A), é formada por duas subunidades diferentes a  $\beta$  globina e a  $\alpha$  globina, sendo que, durante a vida fetal prevalece a hemoglobina fetal (HbF), com mais afinidade pelo O<sub>2</sub>, e não possuidora da parte  $\beta$  globina - ou seja, se o paciente possuir o gene para a doença falciforme, na vida uterina ainda não apresenta sinais e sintomas de tal patologia. Já ao nascer as taxas de HbF diminuem e são substituídas pela HbA, que possui a subunidade  $\alpha$  globina juntamente com  $\beta$  globina, esta última sendo o local afetado pela doença falciforme. Desse modo, é possível compreender o por que dos sintomas ocorrerem a partir de, aproximadamente, a segunda metade do primeiro ano de vida, quando toda HbF já está sendo substituída pela HbA, que na verdade, nos pacientes falciforme, essa HbA passa a dar lugar para a HbS, hemoglobina defeituosa (FRENETTE, 2007; SUNDD *et al.*, 2019).

Podem existir associações de outras mutação á HbS, como, por exemplo, HbC, HbD, HbE, e todas estas fazem parte do grupo de doenças falciformes. A HbC decorre da alteração de lisina por glutamato, na sexta posição da cadeia de beta globina, sendo um distúrbio hereditário, autossômico recessivo, que quando associado á HbS, pode ser grave. A HbE, é uma hemoglobina anormal referente à substituição de lisina por glutamina na na 26 posição da beta globina, é caracterizado como uma talassemia, porém , não causa anemia, apenas apresenta hemácia microcíticas. Já a HbD, é um pouco mais complexas, visto que pode ser causada por mutações em diferentes locais da beta globina, cursando com 4 tipos distintos, que serão abordados em outro capítulo (KARNA et al., 2023; CARLBERG, 2024; NAOUM et al., 2002) .

## FISIOPATOLOGIA

Na doença falciforme, quando a pessoa herda genes com a alteração no gene da hemoglobina, o resultado é a formação de uma hemoglobina anormal, a HbS, que substitui a hemoglobina A, presente em não portadores da doença. Se o indivíduo herdar o gene alterado da mãe e do pai, ele apresentará anemia falciforme (HbSS). Porém se herdar tal gene de somente um dos pais, ele apresentará traço falciforme, caracterizado por HbAS, assim não possuindo doença falciforme mas podendo transmitir o gene anormal para os seus filhos. A hemoglobina S está ligada a outras deformidades da hemoglobina, como hemoglobina D, hemoglobina C, hemoglobina E, beta talassemia e outras. ( Disponível em: <<https://bvsm.s.saude.gov.br/27-10-dia-nacional-de-luta-pelos-direitos-das-pessoas-com-doencas-falciformes-3/>> Acesso em: 22/01/2025.)

A formação da hemoglobina S ocorre pela substituição de um aminoácido na cadeia beta-globina, levando a polimerização da hemoglobina S que prejudica a reologia e a sobrevivência dos eritrócitos. As moléculas de Hbs que tem meia vida de 10-20 dias, se organizam em longos filamentos duplos, estes se agrupam em feixes com duplo filamento central rodeado de seis filamentos duplos de polímeros. A alteração mais conhecida é a “hemácia em foice”, causado pela organização dos feixes de polímeros paralelamente uns aos outros. Primeiramente, o fenômeno de falcização que não é imediato, ocorre após um retardo na circulação de maneira heterogênea, por isso se a hemoglobina se oxigenar novamente a falcização não acontece. Para as moléculas de HbS se unirem é necessário que sejam desoxigenadas e estejam em alta concentração.(ZAGO *et al.*, 2007; SUNDD *et al.*, 2019).

Após a falcização dos eritrócitos, há deformação da mesma, o que altera a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, assim a célula ganha Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e perde K<sup>+</sup> e água. Tornando os eritrócitos mais densos e aumentando o polímero de HbS. Ao mesmo tempo ocorre disfunção da bomba de cálcio ATPase, gerando acúmulo de Ca<sup>2+</sup> e, conseqüentemente, aumenta a concentração de corpuscular média(CHCM). Os feixes

dos polímeros da hemoglobina promove a hemólise e lise de eritrócitos, estes por sua vez liberam hemoglobina livre e arginase, uma enzima que utiliza o substrato usado para sintetizar óxido nítrico para a circulação sanguínea, a reologia do sangue é prejudicada, e juntamente com a agregação de eritrócitos falciformes com neutrófilos, plaquetas e células endoteliais resulta em uma vaso-oclusão, ou seja, uma estase do fluxo sanguíneo, podendo resultar em uma isquemia de reperfusão. O sequestro de NO acaba sintetizando o nitrato (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) e a metemoglobina(Fe<sup>3+</sup>). A Hb pode reagir com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gerando radical hidroxila e novamente metahemoglobina. Além disso, a NADPH oxidase gera radicais livres que promovem disfunção endotelial. (SUNDD *et al.*, 2019; INUSA *et al.*, 2019).

A metahemoglobina sintetizada, é degradada e libera grupamento heme livre. Desta forma juntamente com as espécie reativa de oxigênio, a ativação do TLR4, a armadilha extracelular de neutrófilos e outros fatores ainda não estudados, podem contribuir para a inflamação estéril, pois ativa a via do inflamassoma nas células vasculares e inflamatória, liberando IL-1beta. A inflamação causa mais vaso-oclusão, em um mecanismo de feedback, promovendo novamente a adesividade de plaquetas, neutrófilos e células endoteliais. (SUNDD., 2019).

A doença falciforme é caracterizado por propriedades adesivas anormais de células falciformes, que expressam um maior número de moléculas de adesão comparado a eritrócitos normais, como PS, IAP, BCAM/LU e a ICAM-4 localizados na superfície externa da membrana celular. Essas moléculas facilitam a adesão dos eritrócitos ao endotélio, por meio da IAP que interage com CD47, por exemplo. Como consequência de uma anemia crônica que pode ocorrer nesta doença, a medula óssea sofre reticulocitose de estresse e libera reticulócitos e eritrócitos imaturos, que possuem moléculas de adesão como integrina Y 4β1 (se liga ao VCAM-1 e á fibronectina, presentes no endotélio),,e o CD36( que facilita a aderência ao interagir com os fosfolípideos oxidados do endotélio). Já o endotélio, em processo de inflamação, hipóxia, libera a P-selectina para a superfície das células endoteliais vasculares, levando o rolamento dos leucócitos e aderência das células ao endotélio. A ativação das vias extrínsecas e intrínsecas demonstra contribuir para a vaso-oclusão em pacientes acometidos por uma doença falciforme. (ZAGO *et al.*,2007; SUNDD *et al.*, 2019; BERNARDO *et al.*,2020).

Como mencionado, existem variedades de hemoglobinas que podem ser formadas, podendo ser HbAS, HbAD, HbAC, HbAE. A formação da hemoglobina C ocorre por meio da substituição de lisina por ácido glutâmico na sexta posição da cadeia beta-globina, induzindo uma interação eletrostática dos grupos beta-6-lisil com carga positiva, e de moléculas adjacentes com carga negativa. com isso a solubilidade da Hb C diminui, e se forma cristais, que aumentam viscosidade do sangue e diminui a vida útil das hemácias. A Hb D possui quatros tipos que são determinados pelo local da globina beta em que ocorreu a mutação. A mutação que ocorre na cadeia beta da hemoglobina, substituindo o glutamato por lisina na posição 26, resulta na Hb E. (NAOUM *et al.*, 2002; KIMURA *et al.*, 2008; Karna B *et al.*, 2023.)

## SINTOMAS

Em pacientes com traço falciforme (HbAS), heterozigotos para hemoglobina C (HbAC) em sua maioria não apresentam sintomas, porém quando estão em certas condições como desidratação, estresse, altas altitudes, diminuição de oxigênio, hipotermia e hipertermia, os glóbulos vermelhos normais podem sofrer o processo de falcização, causando sintomas presentes na doença falciforme. Já pacientes com HbAE têm microcitose sem anemia, podem ter doença hemolítica semelhante à talassemia intermediária e é comum a esplenomegalia. Na hemoglobinopatia HbAD, o portador é totalmente assintomático. Quando o paciente é homozigose para hemoglobina C, D e E, de forma geral apresentam sintomas. ( **Karna B et al.**, 2023; **MURAO et al.**, 2007; **NAOUM et al.**, 2002; Disponível em: <<https://bvsm.s.saude.gov.br/27-10-dia-nacional-de-luta-pelos-direitos-das-pessoas-com-doencas-falciformes-3/>> Acesso em: 22/01/2025).

Conforme mencionado anteriormente, eritrócitos que contêm HbS sofrem hemólise extravascular e intravascular, causando anemia crônica. A hemólise intravascular é mais prejudicial pois lesa os vasos sanguíneos diretamente, e a anemia resultante provoca estresse adicional no sistema cardiovascular, levando a uma elevação do débito cardíaco, dilatação da câmara ventricular, que resulta em um estresse da parede ventricular. (SUNDD et al., 2019).

Em um paciente positivo para DF possui taxa intrínseca de anemia hemolítica relativamente estável, quando estão em um estado estacionário, e a depender do genótipo da hemoglobina e níveis de hemoglobina fetal (HbF). Já os pacientes que possuem taxas altas de hemólise, tem menos Hb em estado estacionário com isso estão propensos a apresentar lesão vascular, doença cardíaca esquerda diastólica, que pode ocorrer provavelmente secundária ao processo isquêmico, pioram proporcionalmente à intensidade do esforço, hipertensão pulmonar, disfunção renal e outras consequências alavancadas pela doença que podem servir de alerta para sua presença no paciente (SUNDD et al., 2019; BERNARDO et al., 2020).

O principais sintomas da doença falciforme é gerado pela anemia hemolítica, como visto anteriormente é provocado pela maior facilidade de hemólise das hemácias alteradas. Dito isso, portadores de DF apresentam icterícia, devido ao aumento da bilirrubina indireta; poliúria, proteinúria, noctúria, fraqueza, cansaço extremo e baixa disposição, ocorrem pela menor quantidade de hemácias para transportar oxigênio e ferro para os tecidos. Pacientes com a doença falciforme em especial dos homozigotos apresentam as seguintes manifestações: retardo da maturação sexual, sobrecarga cardíaca, insuficiência cardíaca, pode contribuir também para a gênese das úlceras de perna. Nos primeiros anos de vida pode haver crises aplásticas devido a infecção por parvovírus, que provida uma parada momentânea da eritropoiese. Em um indivíduo sem a doença a infecção viral passaria despercebida, pois a queda dos níveis de hemoglobina é pouco acentuada. Já

em indivíduos com Hbs, essa supressão da eritropoese agrava mais a anemia. É comum que os pacientes com anemia falciforme tenham repetidos infartos esplênicos, devido a doença muitas hemácias sofrem lise, no baço elas são retiradas da corrente sanguínea e destruídas, provocando a sobrecarga do órgão. (ZAGO *et al.*, 2007).

A dor é uma realidade em pacientes com doença falciforme, podendo ser aguda ou crônica. A vaso-oclusão causa isquemia tecidual provocando dor ao indivíduo, principalmente nos membros superiores e inferiores. Com o agravamento da doença a dor pode irradiar para a região torácica, acompanhada de dispneia, hipoxemia e febre. A síndrome da mão-pé é um processo inflamatório causado pela necrose da medula óssea das regiões distantes dos membros. A dor crônica geralmente está associada a necrose da cabeça do fêmur e úmero, causada por uma isquemia óssea crônica. Há manifestações tardias, como a presença de cálculos biliares que surgem após anos de hemólise crônica e aumento da excreção de bilirrubina. (ZAGO *et al.*, 2007).

Acidentes vasculares cerebrais em crianças com doença falciforme afetou até 10% de crianças antes que programas de triagem fossem inseridos no sistema de saúde. A ocorrência do acidente está ligada ao fenômeno reserva cerebral vascular diminuído. Áreas cinzentas corticais, possuem metabolismo aumentado em cérebros em desenvolvimento, e são muito dependentes de oxigênio. Esse oxigênio vem das artérias cerebrais e do fluxo sanguíneo cerebral, que é aumentado nos núcleos de base em crianças com SCD para compensar a anemia e a estenose, para isso a quantidade de oxigênio que o cérebro capta dos capilares sanguíneos aumenta. Entretanto, a capacidade auto regulatória do cérebro, que permite o ajuste do volume do vaso de acordo com a alteração de pressão arterial, é prejudicada na doença. Como os mecanismos compensatórios em estado estacionário, quando ocorre anemia aguda ou crônica ou infecção por parvovírus B19, o cérebro da criança com DF pode não ter reserva de oxigênio para a alta demanda. Nesses casos, as áreas cerebrais corticais e zonas de transição da substância branca e cortical, são mais propensas a isquemia e a sofrer infarto agudo. (SUNDD *et al.*, 2019).

Pacientes com doença falciforme têm mais chance de desenvolver síndrome torácica aguda, que pode ter origem devido a vaso-oclusão e infecções, na maioria simultaneamente. Em um evento hiper inflamatório, a interação do patógeno com as células epiteliais alveolares, promove liberação de citocinas, por conta da DF há heme e hemoglobina livres que foram liberadas por células falciformes, eles agem como padrões associados ao dano à eritrócitos (eDAMPs), com isso desencadeia o receptor Toll-like 4 e a sinalização do inflamassoma em células vasculares e inflamatórias. A interação plaqueta-neutrófilas dependentes de P-selectina promovem vaso-oclusão e trombose em arteríolas pulmonares e impede o fluxo sanguíneo pulmonar, levando a uma lesão de isquemia de reperusão, impedindo relação do sangue com o ar, causando um vazamento do capilar alveolar, impedindo a troca gasosa, gerando uma insuficiência respiratória (SUNDD *et al.*, 2019).

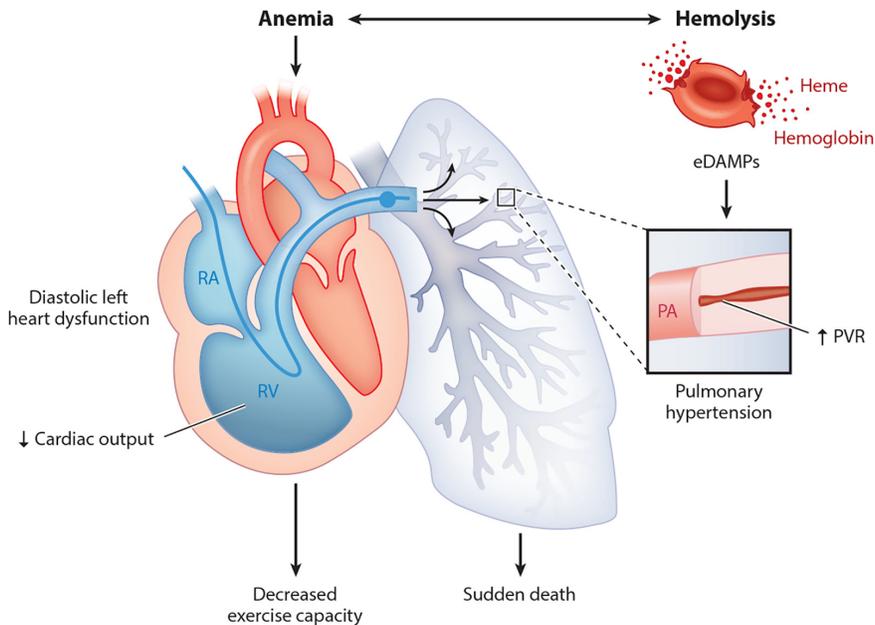


Figura ( ): Liberação de heme e hemoglobina, vaso-oclusão da artéria pulmonar. (SUNDD *et al.*, 2020)

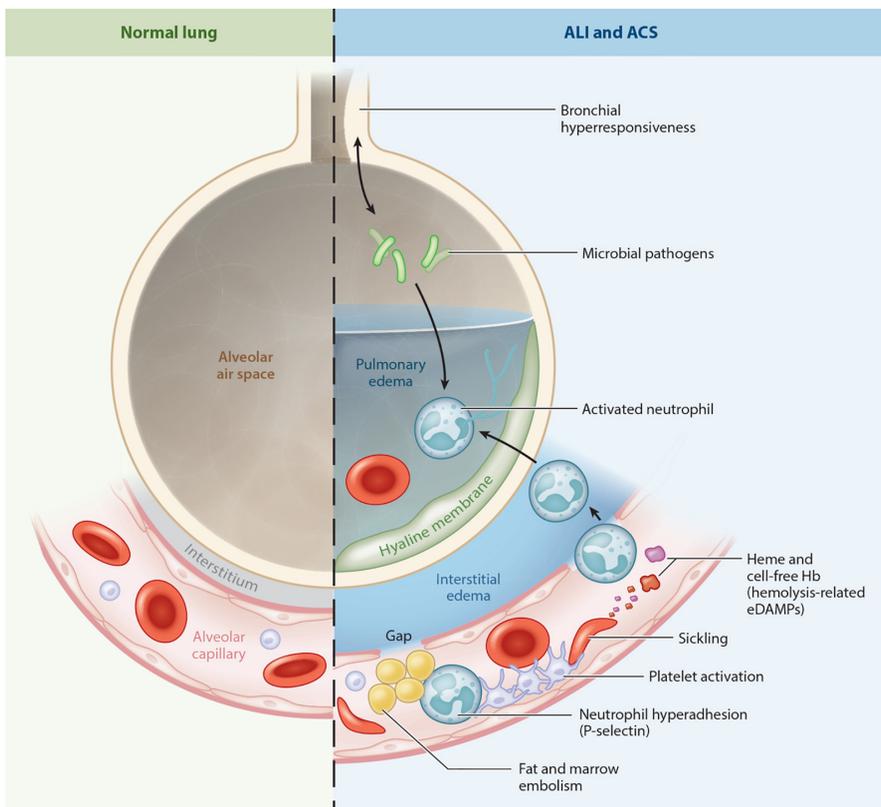


Figura ( ): Lesão de isquemia de reperfusão, impede a conexão do ar com o sangue, resultando em vazamento capilar alveolar. (SUNDD *et al.*, 2020)

A proteinúria, noctúria, poliúria, hipostenúria ocorrem devido a uma série de modificações e eventos que ocorrem no sistema urinário. A incapacidade de concentrar urina e consequentemente causando os outros sintomas, se deve a perda de néfrons justamedulares profundos, provocados pela DF. A acidificação da urina e excreção de potássio, causadas por acidificação no tubo distal devido a isquemia medular. Anormalidades funcionais do túbulo proximal, promovem níveis de creatinina sérica baixos, a produção de ácido úrico aumenta pela expansão da hematopoiese, porém os níveis séricos se mantêm normais. Em paciente com doença falciforme o nível de eritropoietina ser alto, não supre o necessário para superar a anemia, devido ao desvio a direita da curva de dissociação da hemoglobina em pacientes falciformes. com o agravamento da doença e progressão da insuficiência renal, os indivíduos necessitam de doses altas de reposição.(MAGALHÃES, 2007).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DF envolve análise clínica, exames laboratoriais e testes genéticos, com o objetivo de detectar a presença de HbS alterada e determinar a gravidade da condição. Testes complementares, como exames de imagem ( ultrassonografia e ressonância magnética) e avaliações específicas ( ultrassonografia Doppler), podem ser conduzidos para verificar o comprometimento de órgãos e monitorar as complicações ao longo do tempo (ELENDU *et al.*, 2023).

Há quatro etapas sobrepostas de testes: pré-concepção, pré-natal, neonatal e pós-neonatal. O teste pré-concepcional visa identificar pais assintomáticos que possam ter filhos em risco de DF e envolvem técnicas laboratoriais como métodos de química de proteínas, que permitem a separação das espécies de hemoglobina, como eletroforese de hemoglobina, cromatografia líquida de alta eficiência e focagem isoelétrica. O diagnóstico pré-natal é geralmente seguro, mas invasivo, oferecido a casais com resultados positivos na triagem pré-concepcional, sendo realizado no início da gestação. Este procedimento exige amostras de DNA fetal obtidas por análise de vilosidades coriônicas, geralmente a partir da 9ª semana de gestação. No momento do nascimento é utilizado método de análise da hemoglobina pela triagem neonatal, como o teste do pezinho, seguidos dos teste pós natais para confirmação e avaliação da doença. (KATO *et al.*,2018).

O Teste do Pezinho, parte da triagem neonatal, é fundamental para um diagnóstico precoce, pois pode diminuir a mortalidade e prevenir complicações. Embora esse teste identifique a presença de hemoglobinopatias através dos traços da hemoglobina variante, o perfil hemoglobínico característico da anemia falciforme só pode ser determinado após o sexto mês de vida, pois é nesse período que o nível de Hb S se torna superior ao de Hb fetal. Como teste confirmatório mais utilizado, a eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose, capaz de identificar hemoglobinas HbA, HbF, HbC e HbS, se torna diagnóstico para a doença falciforme quando detectada a hemoglobina HbS. (PEREIRA *et al.*, 2022; ALMEIDA *et al.*, 2017).

## TRATAMENTO

Como suporte ao tratamento, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, opioides e terapias de relaxamento são recomendados em casos de crises de dor aguda, característica da DF. Pacientes também são frequentemente orientados à hidratação intensa para prevenir crises vasos-oclusivas, principalmente em situações de risco aumentados, incluindo infecções ou exposição à temperaturas extremas. Já as transfusões de glóbulos vermelhos podem ser realizadas em casos específicos, como anemia severa, síndrome torácica aguda (STA) ou acidente vascular cerebral. Essas transfusões auxiliam no aumento da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue e na diminuição da quantidade de células falciformes. (ELENDU *et al.*, 2023).

A terapia modificadora da doença com hidroxiureia é atualmente o tratamento mais eficaz. O principal efeito da hidroxiureia é o aumento da produção de hemoglobina fetal, o que reduz os níveis de HbS e, conseqüentemente, a falcização das hemácias e a vaso-oclusão, além da diminuição da frequência dos episódios de dor, melhora nos níveis de hemoglobina fetal e na contagem de neutrófilos, redução da ocorrência de síndrome torácica aguda e da necessidade de transfusões sanguíneas. Além disso, também é recomendado o tratamento profilático com fenoximetilpenicilina potássica, benzilpenicilina benzatina ou eritromicina para prevenção de infecções bacterianas e da administração de vacinas com ênfase contra *Pneumococo* e *Haemophilus influenzae*. (KATO *et al.*, 2018).

Outro exemplo de tratamento modificador é o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, que envolve a substituição da medula óssea doente por células-tronco saudáveis de um doador geneticamente compatível, preferencialmente um irmão que seja idêntico ao antígeno leucocitário humano e não afetado. Esse procedimento acarreta riscos significativos e exige uma avaliação cuidadosa da elegibilidade do paciente. (BELL *et al.*, 2024)

## CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da doença contribui para uma maior sobrevida e melhor prognóstico do portador, destacando a importância de iniciar o tratamento o quanto antes. Esse tratamento será contínuo ao longo de toda a vida, de caráter paliativo e sintomático. As intervenções adotadas visam melhorar a qualidade de vida das crianças, prevenindo crises e reduzindo as complicações da doença (ELENDU *et al.*, 2023).

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, R. et al. Anemia falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **Revista RBAC**, v. 40, n. 2, 2017.
2. BELL, V. et al. Sickle Cell Disease Update: New Treatments and Challenging Nutritional Interventions. **Nutrients**. v.16, no. 2, p. 258, 2024.

3. BERNARDO, R. N. et al. Influência da P-selectina nas crises vaso-oclusivas em pacientes com anemia falciforme: Revisão de literatura. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 9, 2020.
4. Biblioteca virtual em saúde (bvs). 27/10 – Dia Nacional de Luta pelos Direitos das Pessoas com Doenças Falciformes. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/27-10-dia-nacional-de-luta-pelos-direitos-das-pessoas-com-doencas-falciformes-3/>> Acesso em: 22/01/2025.
5. BRANDOW, Sou et al. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **Journal Of Hematology & Oncology**. Chicago, 2022.
6. CARLBERG, Katie. **Neonatal Erythrocyte Disorders**. 11 ed. [s.l.]: Elsevier Bv, 2024.
7. ELENDU, Chukwuka et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. **Medicine**. Nigeria, v.102, n.38, 2023.
8. FORTINI, R. G. et al. O cuidado familiar da criança com anemia falciforme. **Nursing**, v. 22, n. 250, p. 2734-2739, 2019.
9. FRENETTE, Paul S et al. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. **J Clin Invest.** New York, 2007.
10. GOMES, Romeu et al. The participation of cohabitants with sickle cell disease in health care: a bibliographic study. **Ciênc. Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v.25, n.8, 2020.
11. INUSA, Baba PD et al. Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. **International journal of neonatal screening**, v. 5, n. 2, p. 20, 2019.
12. KARNA B, Jha SK, Al Zaabi E. Doença da hemoglobina C. [Atualizado em 29 de maio de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559043/>
13. KATO, Gregory J et al. Sickle cell disease. **Nature reviews disease primers**, 2018.
14. KIMURA, Elza M. et al. Identificação e caracterização de variantes novas e raras da hemoglobina humana. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 316-319, 2008.
15. MAGALHÃES, Isis Q. Alterações renais nas doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 279-284, 2007.
16. MURAO, Mitiko; FERRAZ, Maria Helena C. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 223-225, 2007.
17. NAOUM, Paulo C. et al. Hb D/Talassemia beta associada à anemia crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, p. 51-52, 2002.
18. PEREIRA, B. et al. Anemia falciforme: letalidade, agravos e fatores epidemiológicos Sickle cell anemia: lethality, injuries and epidemiological factors. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5001-5007, 2022.
19. SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M. Pathophysiology of sickle cell disease. **Annual review of pathology: mechanisms of disease**, v. 14, n. 1, p. 263-292, 2019.

## PERGUNTAS

1. Qual é a característica da hemoglobina S (HbS) que causa as crises vaso-oclusivas?
  - a) Aumento da afinidade pelo oxigênio
  - b) Formação de polímeros em baixa oxigenação
  - c) Redução da produção de glóbulos vermelhos
  - d) Incapacidade de transportar dióxido de carbono
2. Qual exame confirma o diagnóstico de Doença Falciforme?
  - a) Hemograma completo
  - b) Eletroforese de hemoglobina
  - c) Teste de Coombs direto
  - d) Gasometria arterial
3. Quais vacinas são prioritárias em pacientes com DF devido ao risco aumentado de infecções?
  - a) Hepatite A e B
  - b) Sarampo, caxumba e rubéola.
  - c) Pneumocócica e meningocócica.
  - d) Influenza e febre amarela.
4. Qual é o papel da hidroxiureia no tratamento da doença falciforme?
5. Por que pacientes com doença falciforme têm maior risco de infecções?

## TALASSEMIAS

---

**Maria Eugênia Scanavachi Tonon**

**Lívia Figueiredo de Araújo**

**Maria Clara Tavares Xavier**

**Gérsika Bitencourt Santos**

### INTRODUÇÃO

A talassemia é um grave problema de saúde pública, afetando aproximadamente 1 a 5% da população mundial. Esta é uma hemoglobinopatia hereditária, genética e quantitativa, provocada por uma série de mutações diversas que resultam em uma produção insuficiente de uma ou mais cadeias de hemoglobina (Hb). Isso resulta na formação de agregados instáveis nas células eritróides, promovendo a destruição precoce das células vermelhas do sangue, resultando em fenótipos que podem variar de graves a clinicamente silenciosos. Essa patologia pode ser classificada principalmente em alfa e beta, as quais se dividem em menor, maior ou intermedia (TAHER *et al.*, 2018).

No Brasil, a  $\beta$ -talassemia, marcada pela redução ou eliminação da síntese da cadeia  $\beta$ -globina, é a forma mais comum, especialmente devido à miscigenação das populações de ascendência mediterrânea e africana. As mutações mais frequentes são HBB:c.118C>T (Gln40Stop) e HBB:c.92+6T>C (Martino, 2020). Segundo dados de 2024, disponibilizados pela Lei de Acesso à Informação, 1.222 pessoas estão registradas como portadoras de beta-talassemia no Brasil, independentemente da classificação e idade (BRAGA, 2024).

As alfa-talasseмииs, caracterizadas por deleções nos genes da globina, são o segundo tipo mais comum. A mutação mais comum é  $-\alpha 3.7$ , encontrada tanto em genótipos homocigotos quanto heterocigotos. A prevalência do portador silencioso de alfa-talassemia na população brasileira varia de 10% a 20%, com uma frequência de 1% a 3% para o traço alfa-talassemia. Entre os indivíduos afrodescendentes, essa frequência pode ultrapassar de 20% a 25% (BRAGA, 2024).

Diante desse cenário, reforça-se a importância da triagem neonatal para a identificação e registro de indivíduos portadores da doença. A detecção precoce é essencial para iniciar medidas terapêuticas adequadas e possibilitar o aconselhamento genético para casais em risco, contribuindo para a prevenção de futuras gestações afetadas. Essas intervenções têm o potencial de reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade associadas à talassemia, tanto para a mãe quanto para o neonato (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

## BASES GENÉTICAS

Como mencionado, a beta-talassemia é a alteração mais prevalente no Brasil, sendo resultado de mutações que afetam todas as etapas da produção da proteína beta-globina, localizada no cromossomo 11. Essas mutações envolvem processos como transcrição, tradução e estabilidade da produção de beta-globina. A beta-talassemia é dividida em três formas clínicas: beta-talassemia maior, beta-talassemia intermediária e beta-talassemia menor ou heterozigoto para a beta-talassemia (SHAFIQUE, F. *et al.*, 2021).

A variante mais grave é a beta-talassemia maior, a qual ocorre quando um indivíduo herda duas mutações diferentes que comprometem a síntese da cadeia beta-globina, podendo estas ser  $\beta^0$  ou  $\beta^+$  em ambas as cadeias. Porém, também pode ser gerado o estado heterozigoto composto ( $\beta^+$  e  $\beta^0$ ), que causará a doença da mesma forma. Na variante  $\beta^0$  homozigota, a hemoglobina A (Hb A) está ausente, além de um aumento significativo de hemoglobina fetal (Hb F), juntamente com quantidades variáveis de hemoglobina A2 (Hb A2). Em indivíduos com beta-talassemia homozigota para  $\beta^+$ , a concentração de Hb A é variável, a Hb F está aumentada e dividida de maneira heterogênea entre os eritrócitos, enquanto os níveis de Hb A2 podem ser normais, reduzidos ou elevados (PEREIRA *et al.*, 2023).

Ao passo que a forma intermediária é caracterizada por um espectro variável de gravidade, dependendo das mutações genéticas específicas envolvidas, resultando em uma diversidade de apresentações clínicas. Já a beta-talassemia menor é a forma mais branda, na qual os indivíduos são frequentemente assintomáticos, embora possam apresentar uma leve anemia (WAGNER *et al.*, 2005).

Diferentemente da talassemia beta que foi descrita pela primeira vez em 1925, a primeira descrição da talassemia alfa ocorre na década de 1950, quando Rigas e Gouttas, ao examinarem indivíduos com um quadro laboratorial sugestivo de talassemia beta, notaram que alguns apresentavam níveis normais de hemoglobinas A2 e fetal, além da presença de uma hemoglobina que migrava mais rápido que a hemoglobina A. Através de novas técnicas biológicas, foi possível verificar que, em pessoas saudáveis, as células diplóides contêm quatro genes codificantes para as cadeias alfa da hemoglobina, localizados no cromossomo 16 (dois em cada cromossomo 16) (ZAGO MA *et al.*, 1981).

As variantes da talassemia alfa estão geralmente relacionadas à deficiência desses genes. As condições clínicas são determinadas pelo número de genes afetados, e incluem: portador silencioso (com um gene alfa afetado); talassemia alfa heterozigota (com dois genes alfa afetados); doença de hemoglobina H (com três genes alfa afetados); e síndrome de hidropsia fetal por hemoglobina Bart's (com os quatro genes alfa afetados) (ZAGO MA *et al.*, 1981).

Discorrendo detalhadamente sobre cada uma das formas, afirma-se que a alfa-talassemia menor é uma condição assintomática que resulta da deleção de um dos genes da  $\alpha$ -globina. Normalmente, essa variação não causa sintomas ou sinais de anemia, sendo que o indivíduo é classificado como portador silencioso, visto que não apresenta alterações significativas na produção de hemoglobina, não necessitando tratamento, mas a condição é difícil de ser diagnosticada apenas por exames hematológicos padrão. Em contrapartida, a alfa-talassemia maior ocorre com a ausência completa do gene alfa, gerando a hemoglobina Bart's, uma hemoglobina defeituosa, a qual é formada por quatro cadeias de gama-globina. (LEE *et al.*, 2010). A maioria dos indivíduos afetados por essa condição não sobrevive ou falece poucas horas após o nascimento. Casos de alfa-talassemia maior, com as quatro deleções genéticas, são raramente diagnosticados no útero, especialmente em famílias com histórico da doença na infância (SHAFIQUE, F. *et al.*, 2021).

As circunstâncias apresentadas evidenciam a complexidade genética das talassemias, que se caracterizam por mutações e deleções dos genes encarregados da produção das globinas alfa e beta. Tais anormalidades acarretam diversas manifestações clínicas, desde portadores assintomáticos até formas graves e fatais da doença (SHAFIQUE, F. *et al.*, 2021).

## FISIOPATOLOGIA

A talassemia é um complexo de diversos distúrbios hereditários da hemoglobina, entender seus mecanismos fisiopatológicos é imprescindível para identificar sua causa, desenvolver métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. Ademais, não há como compreender as talassemias sem entender a função da hemoglobina, a qual é uma metaloproteína encontrada nos glóbulos vermelhos de todos os vertebrados e em alguns invertebrados, funcionando como um veículo de transporte de oxigênio (O<sub>2</sub>) (BURMESTER E HANKEL, 2014). No sangue, a hemoglobina configura-se como transportadora de O<sub>2</sub> que leva-o dos pulmões para os tecidos do corpo. Ao chegar aos tecidos, ela libera o O<sub>2</sub>, que é então utilizado na respiração aeróbica para produzir ATPs e sustentar os processos metabólicos de um organismo (ZHAO *et al.*, 2019).

Em relação a sua composição, essa metaloproteína é constituída por um anel heme contendo ferro e quatro cadeias de globina: duas cadeias alfa e duas não-alfa. A composição dessas quatro cadeias de globina determina o tipo de hemoglobina. A hemoglobina fetal (HbF) é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias gama ( $\alpha_2\gamma_2$ ), enquanto a hemoglobina adulta A (HbA) é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias beta ( $\alpha_2\beta_2$ ). Já a hemoglobina A2 (HbA2) é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias delta ( $\alpha_2\delta_2$ ). Ao nascer, a HbF corresponde a aproximadamente 80% da hemoglobina total, enquanto a HbA representa cerca de 20%. A transição da síntese de globina gama (HbF) para a síntese de globina beta (HbA) começa antes do nascimento. Por volta dos seis meses de idade, a maior parte da hemoglobina no sangue de bebês saudáveis já é HbA, com uma pequena quantidade de HbA2 e níveis insignificantes de HbF (MUNCIE HL *et al.*, 2009).

Com base nisso, observa-se que a beta-talassemia é uma condição caracterizada pela produção reduzida das cadeias de globina beta, que geralmente são estruturalmente normais. As causas da beta-talassemia são mutações genéticas que afetam quase todos os aspectos da expressão do gene da globina beta, incluindo a transcrição e a tradução, resultando em uma produção reduzida ou ausente de globina beta. Esses defeitos genéticos podem levar a uma variação na produção de globina beta, com déficits leves ou ausência total (FONSECA *et al* 2013).

Nesse tipo de talassemia, não há alteração na produção de cadeias de globina alfa, resultando no acúmulo de globina alfa livre nas células precursoras eritróides. Devido a incapacidade das cadeias de globina alfa de formar tetrâmeros viáveis, elas se acumulam nos precursores das células vermelhas na medula óssea, gerando corpos de inclusão que causam danos oxidativos à membrana celular. Com isso, ocorre uma eritropoiese ineficaz e hemólise nas células vermelhas maduras, causando uma anemia grave. A hipóxia tecidual desencadeia a produção de eritropoietina, levando à expansão da medula óssea eritróide e à esplenomegalia, complicações as quais serão melhores descritas nas manifestações clínicas (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

Por sua vez, a talassemia alfa apresenta um mecanismo fisiopatológico diferente. Na ausência das cadeias alfa, há produção excessiva das cadeias gama ou beta, que formam hemoglobinas como Hb Bart's e Hb H, respectivamente. Diferentemente da hemoglobina normal, essas variações deficientes não se acumulam na medula óssea, razão pela qual a eritropoiese tende a ser mais viável do que na beta-talassemia. Contudo, tanto a Hb H quanto a Hb Bart's são instáveis e se acumulam nos eritrócitos ao longo do tempo, formando corpos de inclusão que ficam retidos no baço e em outras partes da microcirculação, o que reduz a sobrevivência dessas hemácias. Além disso, essas hemoglobinas possuem alta afinidade pelo oxigênio, o que prejudica a liberação deste nos tecidos, uma vez que, sem as cadeias alfa, não ocorre a interação heme-heme, resultando em curvas de dissociação do oxigênio semelhantes às da mioglobina (TAHER *et al.*, 2018).

Desse modo, em consequência da deleção dos genes que controlam a produção das cadeias alfas no cromossomo 16, pode-se obter algumas variações: o portador silencioso da talassemia alfa (caracterizado pela deleção de um gene), assintomático e com achados hematológicos normais; a talassemia menor (caracterizada pela deleção de dois genes que leva ao traço de talassemia alfa), que pode causar microcitose, mas geralmente sem anemia significativa; a doença da HbH (caracterizada pela deleção de três genes), resultando em uma anemia microcítica, hemólise e esplenomegalia; e por fim a talassemia alfa maior (caracterizada pela deleção de quatro genes, resultando na produção de Hb Bart's), que frequentemente leva à hidropsia fetal e é fatal (MUNCIE HL, *et al.*, 2009).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das talassemias envolvem uma variedade de sintomas, que variam de imperceptível até síndrome fatal no útero. A gravidade dos sintomas vai estar diretamente relacionada com a quantidade de genes afetados. Os portadores do traço talassêmico alfa e beta talassemia menor vão cursar a doença praticamente assintomáticos, resultando em microcitose e anemia hipocrômica leve (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Se a síntese das cadeias beta for menos severamente reduzida, ocorre a talassemia beta intermedia. Esses indivíduos apresentam menor gravidade de sintomas, além de não necessitar de transfusões contínuas para sobreviver, os portadores vão apresentar uma anemia moderada (Hb de 6-10 g/dL). No caso da beta talassemia podem ocorrer deformidades ósseas e osteoporose e em ambas, forma alfa e beta, podem ocorrer icterícia, esplenomegalia, hipocromia, microcitose e em alguns casos poiquilocitose e atraso no crescimento (MUNCIE HL, *et al.*, 2009).

Se a síntese de ambos os genes for severamente reduzida ou ausente, ocorre a talassemia beta maior. Indivíduos com talassemia beta maior quase nunca apresentam sintomas ao nascer devido à presença de HbF, mas os sintomas começam a se desenvolver por volta dos seis meses de idade quando a síntese de hemoglobina fetal diminui, entretanto a mudança para a hemoglobina adulta não pode ocorrer devido à redução da síntese das cadeias de beta-globina para se juntar às cadeias de alfa-globina (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

O principal determinante da gravidade da beta-talassemia é a extensão do desequilíbrio entre as cadeias de alfa-globina e não-alfa-globina, que é principalmente determinada pelos defeitos moleculares nos genes beta. Qualquer fator capaz de reduzir o desequilíbrio entre as cadeias de alfa-globina e não-alfa-globina em um indivíduo com genes beta afetados pode ter um efeito benéfico sobre o quadro clínico (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

Os modificadores mais importantes na gravidade da doença são a co-herança da alfa-talassemia, que resulta na redução da produção de cadeias alfa, ou um determinante genético capaz de sustentar uma produção contínua de cadeias gama na vida adulta, causada por mutações pontuais nos promotores G-gamma ou A-gamma (-158 C3T G-gamma; -196 C3T A-gamma) (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

Ao investigar os portadores da beta-talassemia maior, observa-se que esses apresentam anemia grave (Hb 3-5 g/dL), fadiga, irritabilidade, atraso no crescimento, respostas imunológicas prejudicadas, hepatoesplenomegalia, disfunção endócrina, expansão da medula óssea, deformidade óssea e litíase biliar, em consequência da hemólise crônica. Devido ao grande número de transfusões e ao aumento de absorção de ferro pelo intestino, pode ocorrer também um acúmulo de ferro em órgãos e tecidos, o que acarretará em disfunção orgânica e morte celular (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Para compreender melhor esse mecanismo foram desenvolvidos estudos que demonstraram como a hipóxia e a eritropoiese ineficaz mediam o aumento da absorção de ferro na talassemia. A absorção aumentada de ferro em pacientes não transfundidos com talassemia intermedia pode ser de 5 a 10 vezes o normal (0,1 mg/kg/dia), sendo principalmente depositado nos hepatócitos. As transfusões sanguíneas regulares são a principal causa da sobrecarga de ferro (0,3–0,5 mg/kg/dia), que é depositada principalmente nos macrófagos em pacientes com talassemia maior (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

No entanto, quando a capacidade de armazenamento de ferro pelo macrófagos é excedida, a transferrina se satura e o ferro não ligado à transferrina aparece no plasma. Esse ferro é absorvido em excesso pelas células através de mecanismos de captação descontrolada, como os canais de cálcio e zinco. A sobrecarga de ferro nos tecidos resulta em doenças hepáticas induzidas por ferro, complicações endócrinas e, inevitavelmente, a morte devido à miocardiopatia induzida por ferro, se não tratada (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

Além disso, a beta talassemia maior, tem sido associada a alterações ósseas marcantes em crianças, dentre as complicações se destacam a osteopenia e a osteoporose. No estudo realizado por El Nashar *et al.*, (2017) foi reportado que pacientes com talassemia apresentam uma redução acentuada nos níveis de cálcio e aumento nos níveis de fósforo e fosfatase alcalina quando comparados a indivíduos controle. Os autores deste estudo também demonstraram que a osteopenia é a complicação mais comum em pacientes com beta talassemia maior e está relacionada principalmente a função defeituosa da glândula paratireoide e deposição excessiva de ferro em vários órgãos do corpo (RIBEIRO *et al.*, 2023).

Outra alteração importante em crianças com essa patologia são as dislipidemias. De acordo com o estudo desenvolvido com Sherief *et al.* (2017), crianças portadoras dessa variante da talassemia têm maiores chances de apresentar redução de HDL-colesterol e aumento de triglicerídeos. Ademais, tais alterações no perfil lipídico foram fortemente relacionadas com o tamanho médio da camada íntima da artéria carótida dos pacientes

analisados. Desse modo, foi observado que danos causados ao fígado devido a sobrecarga de ferro, além de liberação de citocinas e geração de estresse oxidativo podem ser os principais mecanismos relacionados com o surgimento de dislipidemias em crianças com beta talassemia maior (RIBEIRO *et al.*, 2023).

Além disso, pode-se afirmar que alterações cardíacas são as complicações mais sérias relacionadas a essa vertente da talassemia, dentre elas estão pericardite, miocardite, insuficiência cardíaca e arritmias, porém em estudos desenvolvidos com o tratamento de quelação adequado a pericardite e miocardite se tornam mais raras (RIBEIRO *et al.*, 2023). A disfunção renal também pode ocorrer em crianças com talassemia maior, estando relacionada principalmente a anemia e hipóxia crônica, sobrecarga de ferro e toxicidade de quelantes. Esses indivíduos apresentam altas concentrações de creatinina sérica e nitrogênio ureico, possivelmente devido à maior deposição de ferro nos rins. (RIBEIRO *et al.*, 2023)

Apesar de toda a gravidade gerada pela talassemia beta maior, a forma severa da talassemia alfa é ainda mais devastadora visto que é incompatível com a vida, causando morte intra-uterina (RIBEIRO *et al.*, 2023).

## DIAGNÓSTICO

Até os anos de 1990, muitas pessoas vinham a óbito durante a infância ou na adolescência devido às complicações das talassemias mais graves como infecções ou insuficiências cardíacas devido ao depósito de ferro no miocárdio. Com o advento do teste do pezinho, o qual tornou-se obrigatório a partir de 1992 e foi incluído no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 2001, facilitou o manejo da doença em recém-nascidos com o diagnóstico precoce, garantindo um melhor acompanhamento da evolução (PARREIRA *et al.*, 2024).

O Teste do Pezinho, reconhecido como uma das mais importantes ferramentas de triagem neonatal, é essencial para a detecção precoce de diversas doenças graves que não apresentam sintomas imediatos após o nascimento da doença e seu tratamento. Todos os recém-nascidos devem ser submetidos ao teste do pezinho, idealmente entre o terceiro e o quinto dia de vida. Este período é estratégico, pois permite que a maioria das doenças rastreadas pelo teste seja detectada de forma eficaz (ORLANDO *et al.*, 2019).

A sensibilidade do teste do pezinho para a detecção de talassemias varia conforme o tipo específico da doença. No caso da  $\beta$ -talassemia menor, o teste do pezinho tradicional não é eficaz para sua identificação. Isso ocorre porque essa condição geralmente não apresenta alterações significativas nos marcadores analisados durante a triagem neonatal, tornando-se uma das limitações para o diagnóstico das talassemias (SANTANA *et al.*, 2024).

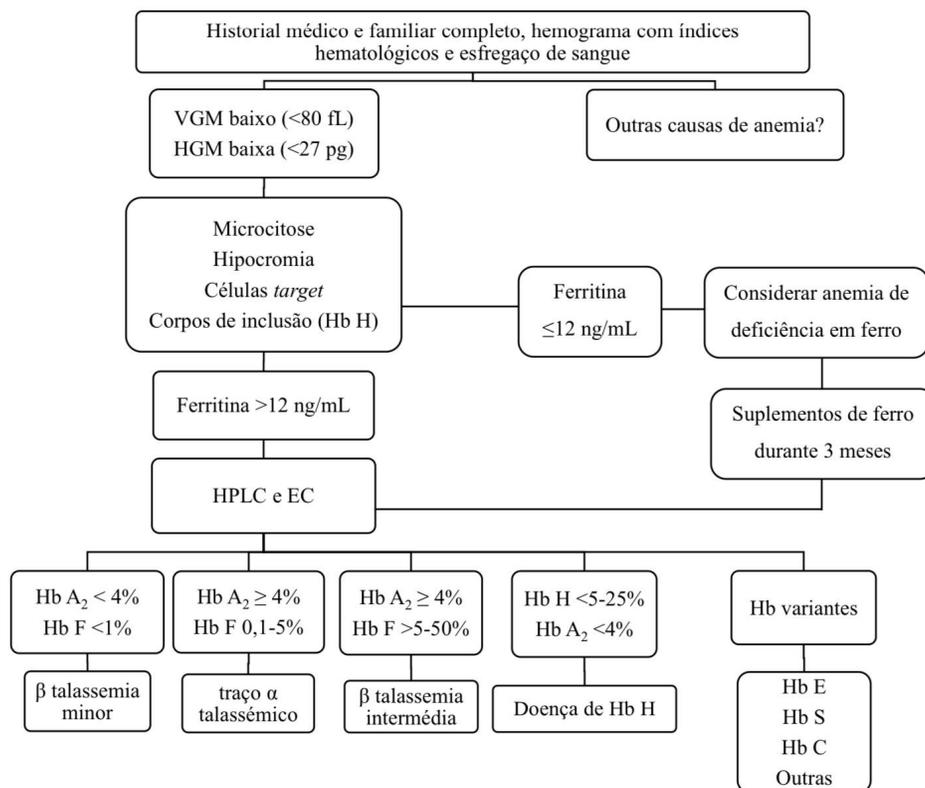
Entretanto, formas mais graves da doença, como a  $\beta$ -talassemia maior, podem ser detectadas pelo teste do pezinho devido às alterações hematológicas mais pronunciadas presentes desde o período neonatal. Contudo, a sensibilidade exata do teste para essas formas não é claramente estabelecida (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Para iniciar o diagnóstico da doença, é feito um hemograma que levanta a suspeita, tanto pelo baixo nível de hemoglobina quanto pelo tamanho das hemácias, menores que o normal. O diagnóstico laboratorial é realizado a partir do quarto mês de vida, pois a taxa de hemoglobina total e fetal já está menor (ROSENFELD LG, et al., 2019; HAMERSCHLAK N, et al., 2013). No entanto, a comprovação exige o estudo da hemoglobina, através da eletroforese/HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance) e também, por análise molecular onde se investiga mutações nos genes HbA1 e HbA2, caracterizado por síntese diminuída das cadeias globínicas, este exame é capaz de identificar deleções/duplicações nos genes da hemoglobina pela técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), fechando assim o diagnóstico da talassemia. (PARREIRA et al., 2024)

Assim como foi visto, o hemograma levanta a suspeita devido aos valores reduzidos do VCM (volume corpuscular médio) e HCM (hemoglobina corpuscular média). Para fazer uma interpretação correta desses marcadores é requisitada a dosagem do ferro, visto que a deficiência desse elemento é a causadora da microcitose e hipocromia. Nos portadores de beta talassemia, por exemplo, o VCM e o HCM apresentam concentrações demasiadamente reduzidas, ao passo que em indivíduos portadores de alfa talassemia apresentam uma redução leve a moderada (MARTINHO E POLAINAS, et al., 2017). Para confirmar a deficiência de ferro característica da patologia são feitos os exames de dosagem de ferritina sérica e o índice de saturação da transferrina. De modo que assim que esse quadro for detectado, deve ser iniciada a suplementação adequada, repetir os exames hematológicos após a terapêutica empregada e só após dar seguimento com o diagnóstico definitivo de talassemia (MARTINHO E POLAINAS, et al., 2017).

Ao analisar as concentrações de hemoglobina, afirma-se que na beta talassemia há um aumento da concentração relativa da Hb A2 associada a uma diminuição da Hb A. Os valores de Hb A2 em portadores de beta talassemia podem variar entre 3,6 e 7%; representando um aumento de quase 4% em relação às concentrações de Hb A2 em indivíduos saudáveis os valores de Hb A2 entre 3,2 e 3,6% são considerados valores limite e é necessário realizar mais análises antes de determinar o diagnóstico. Como mencionado anteriormente, através da dosagem dessas hemoglobinas é possível fazer o diagnóstico da beta talassemia, uma vez que valores de Hb A2 superiores a 4% tem uma sensibilidade de aproximadamente 100% e uma especificidade de 90% para o diagnóstico. Consagrando, a quantificação de Hb A2 como o método mais decisivo para o diagnóstico dessa variante (MARTINHO E POLAINAS, et al., 2017).

Em relação aos portadores de alfa talassemia, nota-se a presença de hemácias normais ou levemente microcíticas e os valores de Hb A<sub>2</sub> e Hb F dentro dos valores normais. No período neonatal, podem ser detectados níveis ligeiros de Hb de Bart (1-3%). Quanto aos portadores do genótipo aa/-- e a-/a-, ambos relacionadas a alfa talassemia menor, apresentam índices hematológicos idênticos, sendo necessário realizar uma análise molecular para determinar qual é a mutação presente e avaliar qual é o risco de um casal poder conceber uma criança com hidropisia fetal de Bart (MARTINHO E POLAINAS, *et al.*, 2017).



**Figura 1:** Fluxograma com o procedimento para diagnosticar talassemias (MARTINHO E POLAINAS, *et al.*, 2017).

## TRATAMENTO

O principal e o mais conhecido tratamento das talassemias é a transfusão sanguínea. Dentro desse contexto há uma divisão: a talassemia dependente de transfusão (TDT), que é a forma clinicamente mais grave, sendo uma condição em que os pacientes não conseguem sintetizar hemoglobina (Hb) adequada para sobreviver sem transfusão de sangue e a talassemia não dependente de transfusão (TNDT), que é a condição na qual os pacientes não requerem transfusões regulares ao longo da vida. Eles podem requerer transfusões esporádicas ou frequentes em situações clínicas específicas e geralmente por períodos definidos (gravidez, cirurgia e infecção) (CANÇADO, 2024).

Os pacientes com talassemia beta maior são um exemplo de TDT, por isso necessitam frequentemente de transfusões de sangue regulares, que tem como objetivo atuar na inibição da eritropoiese ineficaz, reduzir o desbalanço das cadeias alfa e beta e aumentar a hemoglobina, melhorando assim a anemia crônica e a qualidade de vida (VERÍSSIMO, 2024).

No entanto, em razão das transfusões recorrentes, ocorre acúmulo de ferro no organismo, sendo extremamente prejudicial devido às consequências anteriormente mencionadas no tópico das manifestações clínicas. Devido a isso, é necessário combinar o tratamento com o uso de quelantes de ferro, substâncias capazes de sequestrar e excretar o excesso de ferro, com a dose determinada pela quantificação de ferritina (SHAFIQUE F, *et al.*, 2021).

A abordagem clássica do quelante de ferro é a terapia com deferoxamina, usada pelo paciente nos primeiros anos de tratamento, administrada por via subcutânea por 10 horas contínuas com o auxílio de bomba de infusão (NEUFELD EJ, 2006). Após a liberação da deferoxamina, foi liberado o deferiprone em 2004 e começou a ser utilizado pelo SUS em 2006. Seu meio de administração é via oral, adotando um intervalo de oito em oito horas, com boa capacidade de eliminação do excesso de ferro em nosso organismo pela urina. E, por último, ocorreu a liberação do deferasirox que começou a ser utilizado pelo SUS em 2009, possui administração via oral com dose única por dia (ABRASTA, 2023).

Ademais, relacionado ao tratamento das beta-hemoglobinopatias, atualmente existem dois tratamentos que apresentam elevados índices de cura que são o transplante de medula óssea (TMO) e a terapia genética. Inicialmente, discorrendo sobre o TMO, é importante compreender que esse procedimento se trata da coleta de células troncos hematopoiéticas, as quais podem ser obtidas diretamente da medula óssea, pelo sangue periférico após um ciclo de quimioterapia e a estimulação das células com G-CSF, um medicamento que possui fator estimulador de colônias de granulócitos ou também a partir da coleta de sangue do cordão umbilical. Este doador pode ser autogênico, singênico ou alogênico, sendo, respectivamente, células hematopoiéticas do próprio doador, de um irmão gêmeo ou de um doador histocompatível, ou seja, que apresente os mesmos HLA, podendo ser um doador aparentado ou não aparentado (THEYAB A, *et al.*, 2021).

Do mesmo modo, outra alternativa curativa é a terapia genética, que é caracterizada pela adição de um gene terapêutico, podendo ser o gene da beta ou  $\gamma$ -globina. Entretanto, devido a necessidade de haver elevadas quantidades de genes mutados ou o desenvolvimento potencial de alterações mutagênicas não benéficas devido ao padrão semi-aleatório da integração dos genes terapêuticos, há alguns empecilhos como o alto custo, o julgamento ético acerca do desrespeito sobre as leis de seleção natural e por ser uma terapia ainda em fase experimental (PASCHOUDI K, *et al.*, 2023).

Em relação ao tratamento das talassemias alfa e beta não dependentes de transfusão (TNDT), a necessidade transfusional desses pacientes vai depender da mutação apresentada, das associações com outras hemoglobinas e das características clínicas e laboratoriais de cada indivíduo. Importante atentar-se para a aloimunização, uma reação imunológica desencadeada pelo organismo ao ser exposto a antígenos reconhecidos como “não próprios”, que poderá ser mais frequente devido ao início tardio de transfusão. A esplenectomia e a gravidez também são fatores de risco para a imunização (LOBO *et al*, 2024).

Ademais, em pacientes com TNDT, há atualmente medicações que agem na eritropoiese ineficaz, que têm demonstrado resultados promissores. Os ligantes da via do TGF- $\beta$ , luspatercepte e sotatercepte, demonstraram melhora dos níveis de hemoglobina em pacientes com TNDT. Os inibidores de ferroportina levaram, em modelos animais de TNDT, a redução na produção de radicais livres de oxigênio e a melhora da anemia e da eritropoiese ineficaz através da redução significativa da precipitação da  $\alpha$ -globina nas hemácias, além de diminuir o acúmulo hepático de ferro. O vamifeporte, um inibidor da ferroportina, demonstrou melhora da anemia, da eritropoiese ineficaz e da homeostase do ferro em modelos animais de talassemia com e sem transfusões associadas. Porém, estudos em humanos são necessários para identificar o impacto clínico dos inibidores de ferroportina (CAMPOS *et al*, 2024).

Além das intervenções médicas, o manejo da talassemia exige uma abordagem multidisciplinar que inclui suporte psicossocial, nutricional e educacional, tanto para os pacientes quanto para suas famílias. Este suporte é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e para ajudá-los a lidar com os desafios físicos e emocionais da doença, garantindo também um melhor prognóstico (COSTA *et al*, 2024).

Desse modo, nota-se como o prognóstico está relacionado à precocidade da intervenção e adesão do paciente ao tratamento, bem como os benefícios associados à detecção precoce feita pelo teste do pezinho. Através da triagem ofertada de forma gratuita pelo SUS já durante os primeiros dias de vida, é possível evitar maiores danos ao recém-nascido e contribui com a diminuição da mortalidade infantil (COSTA *et al*, 2024).

## PERGUNTAS

- 1) Explique as diferenças entre a alfa-talassemia menor e a alfa-talassemia maior, abordando a fisiopatologia de ambas e os impactos clínicos para os pacientes.
- 2) Com base na fisiopatologia da beta-talassemia, explique como o acúmulo de globina alfa nas células precursoras eritróides leva à anemia e suas consequências clínicas, como a esplenomegalia.
- 3) Quais são as principais manifestações clínicas observadas em pacientes com talassemia beta maior?

- a) Microcitose e anemia hipocrômica leve
  - b) Anemia grave, fadiga, irritabilidade e hepatoesplenomegalia
  - c) Atraso no crescimento e dislipidemias
  - d) Osteoporose e deformidades ósseas
- 4) Qual é a principal causa da sobrecarga de ferro nos pacientes com talassemia maior?
- a) Hipoxia crônica
  - b) Uso excessivo de quelantes de ferro
  - c) Transfusões sanguíneas regulares
  - d) Aumento da absorção de ferro devido à anemia
- 5) Qual é a sensibilidade do teste do pezinho para a detecção de talassemias, particularmente para a  $\beta$ -talassemia maior?
- a) 100% de sensibilidade para todas as formas de talassemia
  - b) Baixa sensibilidade para a  $\beta$ -talassemia maior
  - c) Alta sensibilidade apenas para a  $\beta$ -talassemia menor
  - d) Sensibilidade de 50% para a  $\beta$ -talassemia maior

# OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS: HbS e HbC

---

Ana Luisa Cunha de Paula Lima

Giovanna Alves Ferreira

Maria Luisa Morais Silva

Danielly Beraldo dos Santos Silva

## INTRODUÇÃO

O teste do pezinho é um exame de triagem neonatal essencial para a detecção precoce de diversas doenças genéticas e metabólicas, incluindo as hemoglobinopatias como a hemoglobina S (HbS) e a hemoglobina C (HbC). Essas condições estão relacionadas a mutações pontuais no gene HBB, que codifica a cadeia beta da hemoglobina, resultando em variantes anormais com implicações clínicas significativas. A triagem permite identificar neonatos com risco de desenvolver doenças como anemia falciforme ou hemoglobinopatia C, possibilitando o início precoce de intervenções médicas e acompanhamento adequado (PIEL *et al.*, 2017).

## BASES GENÉTICAS

A hemoglobina S (HbS) e a hemoglobina C (HbC) estão associadas a mutações no gene HBB, localizado no cromossomo 11, e seguem um padrão de herança autossômica recessiva, em que a doença ocorre apenas quando o indivíduo herda duas cópias mutadas do gene (homozigose), uma de cada progenitor. Indivíduos com apenas uma cópia mutada (heterozigotos) são portadores e, no caso da HbS, apresentam o traço falciforme (HbAS), geralmente assintomático. No entanto, sob condições extremas, como altitudes elevadas, desidratação ou esforço físico intenso, essas pessoas podem apresentar sintomas leves devido à deformação de algumas hemácias (PIEL *et al.*, 2017).

Já a anemia falciforme (HbSS), caracterizada pela presença de duas cópias do gene HbS, resulta em hemácias em formato de foice, levando a crises vaso-oclusivas, anemia e outras complicações graves. Outra condição relacionada, a doença HbSC, ocorre quando há uma cópia do gene HbS e outra do gene

HbC, com manifestações clínicas geralmente mais brandas que a anemia falciforme. A detecção precoce dessas variantes, por meio do teste do pezinho utilizando técnicas como a eletroforese de hemoglobinas ou HPLC, é essencial para prevenir complicações, permitir tratamentos profiláticos e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes (PIEL *et al.*, 2017).

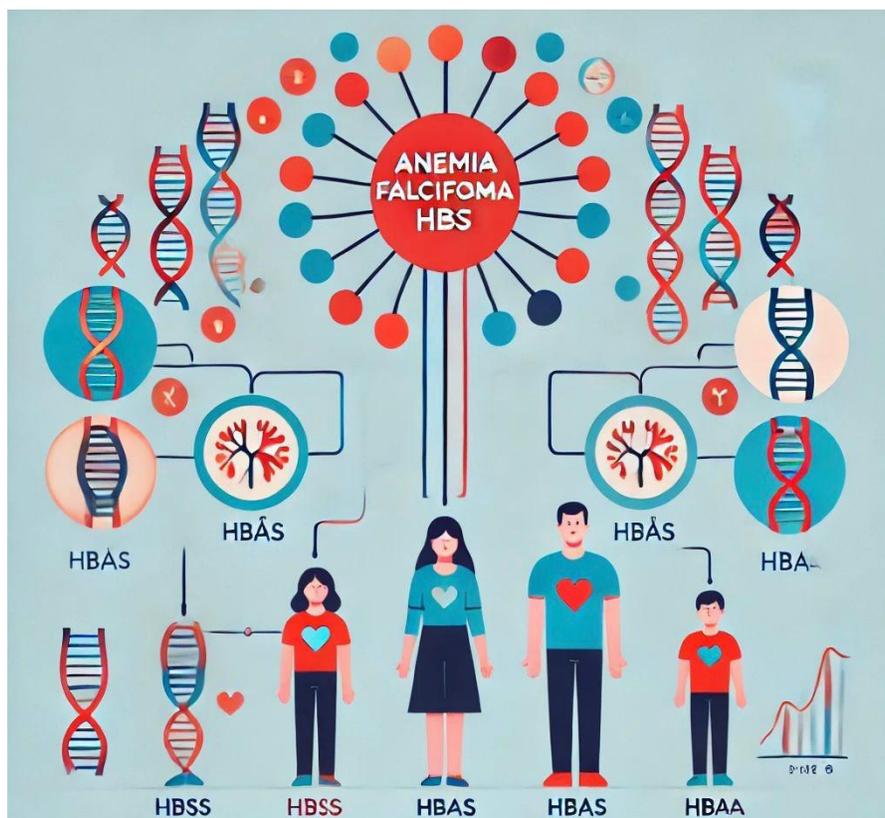


Imagem 1. Herança Genética da Anemia Falciforme (HbSS): diagrama ilustrando o padrão de herança da anemia falciforme. Quando ambos os pais são portadores do traço falciforme (HbAS), há 25% de chance de a criança herdar a condição (HbSS), 50% de chance de ser portadora do traço falciforme (HbAS) e 25% de chance de não apresentar a mutação (HbAA).

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia das hemoglobinopatias HbS e HbC estão relacionadas às mutações genéticas que resultam em alterações estruturais na hemoglobina, modificando suas funcionalidades. Na hemoglobinopatia HbS, após as modificações genéticas, a hemoglobina se torna mais suscetível a formar polímeros quando expostas a situações adversas como hipóxia, acidose ou desidratação. Quando isso ocorre, a HbS se polariza e forma fibras lineares alongadas que alteram a conformação dos glóbulos vermelhos, causando a anemia hemolítica crônica e dor aguda devido a obstrução vaso-oclusiva (VOC) do fluxo sanguíneo e isquemia tecidual (PACE *et al.*, 2021).

Essa isquemia gera espécies reativas de oxigênio (EROS), aumento da expressão de moléculas de adesão e ativação de células do sistema imune, como neutrófilos, plaquetas e monócitos. (PACE *et al.*, 2021). Ademais, a hemólise intravascular de hemácias falciformes gera uma perda de óxido nítrico pela Hb livre, pois são mais rígidas, frágeis, com vida útil menor (10-20 dias) e, portanto, mais propensas a lise. Esses fatores aumentam ainda mais o processo inflamatório crônico causado na anemia falciforme (CONNES *et al.*, 2023).

Além da mudança da conformação, a polimerização da hemoglobina também danifica a membrana das hemácias devido a peroxidação lipídica, que expõe a hemácia à fosfatidilserina, gerando um estado de hipercoagulação. Todos esses fatores juntos contribuem para os sintomas crônicos aos órgãos, como nefropatia falciforme, hipertensão pulmonar e doença pulmonar crônica (PACE *et al.*, 2021).

A hemoglobinopatia HbC é uma condição genética resultante de uma mutação no gene beta-globina que resulta em uma hemoglobina com menor solubilidade se comparada com a hemoglobina A. A diferença entre a HbS e a HbC é que em condições adversas, como hipóxia, a HbC se precipita e forma cristais nos eritrócitos, os tornando mais rígidos, menos maleáveis, com maior densidade e mais desidratados, formando células em forma de alvo ou cristal, o que dificulta a passagem das hemácias pelos capilares estreitos, corroborando para uma maior porcentagem de hemólise (SEGBEFIA E LUCHTMAN-JONES, 2024).

## SINTOMAS

Os sintomas da hemoglobinopatia HbS estão muito relacionados com a fisiopatologia e com a anemia falciforme, então os principais sintomas são: anemia; fadiga; fraqueza; palidez; obstrução do fluxo sanguíneo; dor nos ossos, tórax e abdômen devido a oclusão microvascular e necrose; isquemia tecidual; infecções graves, como pneumonia; embolia pulmonar por obstrução de pequenos vasos e hipóxia (YAWN E JOHN-SOWAH, 2015).

A hemólise que ocorre pode ser intravascular e extravascular (baço e fígado), diminuindo a vida útil das hemácias para aproximadamente 30-40 dias. Isso resulta em uma anemia crônica que pode variar entre leve e moderada, apresentando sintomas como fadiga, palidez, cansaço e fraqueza. Além dos sintomas da anemia, como também ocorre hemólise extravascular, o baço pode se tornar hipertrófico devido ao aumento da remoção de células danificadas e com menor vida útil, aumentando os riscos de infecção e de esplenomegalia por alterar a função imunológica. Assim como a HbS, a formação de Hb em forma de cristais também pode obstruir a microvasculatura e causar isquemia e necrose, porém, isso ocorre em menor frequência se comparado a outra hemoglobinopatia (SEGBEFIA E LUCHTMAN-JONES, 2024).

## DIAGNÓSTICO

O teste do pezinho, utilizado para o diagnóstico precoce das hemoglobinopatias HbS (anemia falciforme) e HbC (hemoglobina C) é extremamente importante para que seja feito um tratamento mais eficaz. A eletroforese de hemoglobina (Hb) é o teste onde as moléculas de Hb, em uma solução alcalina, possuem carga negativa, migram em diferentes velocidades, e quando comparadas a HbA (hemoglobina normal), são classificadas em HbS ou HbC. No Brasil, os métodos mais utilizados são a eletroforese por FIE ou HPLC (PILAR e MANFREDINI, 2018).

No método FIE, as hemoglobinas são separadas em um gradiente de pH estável e as frações de HbS, em neonatos, são facilmente visualizadas nesse método. O HPLC é uma metodologia automatizada, por isso possui maior acurácia quando comparada a outras técnicas. Segundo o Ministério da Saúde, podem ser utilizadas para a triagem neonatal qualquer uma das duas técnicas isoladamente (PILAR e MANFREDINI, 2018).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Os tratamentos disponíveis atualmente e considerados eficazes para a anemia falciforme são o transplante de medula óssea (TMO) e a hidroxiureia (HU). A HU é um medicamento indutor da síntese de HbF, que ao aumentar a concentração desta na corrente sanguínea, reduz a polimerização da HbS e, conseqüentemente, o número de eritrócitos deformados, densos ou danificados (PILAR e MANFREDINI, 2018). O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o único tratamento curativo, podendo ser realizado através do TMO ou do sangue de cordão umbilical, visando estabelecer a eritropoiese, restaurar a função de órgãos afetados e reduzir morbimortalidade (SILVA e SALIM, 2022).

Os pacientes que possuem indicação para realizar o transplante estão inseridos nesses critérios: aumento da recorrência de crises vaso-oclusivas e/ou priapismo mesmo usando hidroxiureia (2 ou mais episódios ao ano), vasculopatia cerebral identificada por ressonância nuclear magnética (RNM), presença de oclusão ou estenose observada em RNM ou exame angiográfico, osteonecrose em mais de uma articulação, aloimunização, AVE sem alteração cognitiva grave, fluxo sanguíneo na artéria cerebral média aumentado ( $>200$  cm/s<sup>2</sup>) ao ultrassom doppler transcraniano, e síndrome torácica aguda precoce (SILVA e SALIM, 2022).

De forma complementar, a transfusão de eritrócitos representa uma possibilidade terapêutica para os pacientes com anemia falciforme. A transfusão reduz a parcela de HbS (menor que 30%) por diluição e aumento do hematócrito devido a supressão relativa da produção de hemácias. Essa intervenção melhora o transporte de oxigênio para os tecidos e diminui os efeitos na vascularização referente à falcização. Nos casos de crise de dor, a transfusão é contra indicada exceto em casos onde houver uma baixa da hemoglobina maior que 20% em relação ao valor basal. Crianças menores que 5 anos de idade, é indicado o esquema de transfusão crônica ou hipertransfusão, onde são feitas de forma programada com o objetivo de manter os níveis de hemoglobina S menor que 30% (BARROS *et al.*, 2019).

A principal complicação das transfusões frequentes em pacientes falciformes é a aloimunização contra os antígenos das hemácias. O sistema imune produz anticorpos IgG contra o antígeno eritrocitário, causando reações hemolíticas, podendo levar o paciente a óbito em casos mais graves (BARROS *et al.*, 2019).

Além disso, pode ser feito o uso profilático de penicilina e administrado a vacina antipneumocócica para aumentar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Os avanços no controle da doença e na prevenção de infecções e crises de falcização proporcionam uma sobrevida maior e qualidade de vida essencial aos pacientes (PILAR e MANFREDINI, 2018). Dentre os pacientes que realizam o TMO, 95% sobrevivem e 90% apresentam sobrevida livre da doença, ou seja, são considerados curados (SILVA e SALIM, 2022).

No caso da hemoglobinopatia C, o tratamento vai ser individualizado e depende da gravidade dos sintomas e da anemia. Como a maioria dos casos são leves, podem ser acompanhados apenas por suplementação de ácido fólico e tratamento sintomático. Casos mais graves, podem necessitar de transfusão de concentrado de hemácias, além do tratamento sintomático (CASTRO *et al.*, 2024).

## REFERÊNCIAS

BARROS, R.F.L. *et al.* Transfusão de hemácias em pacientes falcêmicos. **Scire Salutis**, v. 9, n. 1, p. 50-61, 2019.

CASTRO, M.E.O. *et al.* Hemoglobinopatia C em associação à beta-talassemia: Relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, n. 4, p. 704-705, 2024.

CONNES, Philippe *et al.* Fisiopatologia vascular da doença falciforme. **La Presse Médicale**, v. 4, pág. 104202, 2023.

PACE, Betty S.; STARLARD-DAVENPORT, Athena; KUTLAR, Abdullah. Doença falciforme: progresso em direção à terapia medicamentosa combinada. **British journal of haematology**, v. 194, n. 2, p. 240-251, 2021.

PIEL, F. B., STEINBERG, M. H., & REES, D. C. (2017). Sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine*, 376(16), 1561-1573.

PILAR, Bruna C; MANFREDINI, Vanusa. Triagem neonatal: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, p. 30-41, 2018.

SEGBEFIA, Catherine; LUCHTMAN-JONES, Lori. Seeing haemoglobin SC: Challenging the misperceptions. **British Journal of Haematology**, v. 205, n. 2, p. 404-405, 2024.

SILVA, Isadora Porto Moreira; SALIM, Thais Rocha. Transplante de medula óssea alogênico para tratamento curativo de anemia falciforme em adolescente. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 6, p. 1-7, 2022.

YAWN, Barbara P.; JOHN-SOWAH, Joylene. Gestão da anemia falciforme: recomendações do relatório do painel de especialistas de 2014. **American family physician**, v. 92, n. 12, p. 1069-1076A, 2015.

## PERGUNTAS:

- 1) Qual é a importância do teste do pezinho na detecção das hemoglobinopatias HbS e HbC, e quais são os métodos laboratoriais utilizados para essa triagem?
- 2) Explique como a mutação no gene HBB resulta na fisiopatologia da anemia falciforme e quais são as principais consequências clínicas dessa condição.
- 3) Qual é o padrão de herança das hemoglobinopatias HbS e HbC?
  - a) Dominante autossômico
  - b) Ligado ao cromossomo X
  - c) Recessivo autossômico
  - d) Multifatorial
- 4) Qual das seguintes opções NÃO é uma manifestação clínica comum de anemia falciforme?
  - a) Crises vaso-oclusivas
  - b) Fadiga e fraqueza
  - c) Hipoglicemia grave
  - d) Infecções frequentes
- 5) Qual é o tratamento terapêutico atualmente disponível para anemia falciforme?
  - a) Uso contínuo de hidroxiureia
  - b) Transplante de células-tronco hematopoiéticas
  - c) Administração de eritropoetina
  - d) Transfusões crônicas de sangue

# OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS - HbE e HbD

---

**Isadora Zanetti Barion**

**Larissa Francisquini Tostes**

**Larissa Gomes Pereira**

**Danielly Beraldo dos Santos Silva**

### INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias HbE e HbD são variantes estruturais da hemoglobina resultantes de alterações genéticas nas cadeias de globina, que modificam a estrutura e função da proteína. A HbE é uma das variantes mais comuns no sudeste asiático, presente principalmente em países como Tailândia, Camboja e Índia, sendo causada por uma substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 26 da cadeia beta. Clinicamente, pode se apresentar de forma leve ou assintomática, embora quando associada à talassemia beta pode levar a quadros mais graves, devido à anemia hemolítica resultante da incapacidade dos eritrócitos afetados

se desenvolverem normalmente. Já a variante hemoglobinopática HbD é mais comum em populações do noroeste indiano, além de Paquistão e Irã, causada por uma substituição única de glutamato por glutamina na posição 121 da cadeia beta. Geralmente, a HbD causa sintomas leves, mas em conjunto com outras hemoglobinopatias, como a HbS, pode provocar problemas mais graves incluindo anemia hemolítica. Ambas as variações se distribuem geograficamente de acordo com padrões históricos de migração humana, fornecendo também vantagem seletiva contra a malária em áreas endêmicas. Por outro lado, em certos locais os portadores destas variantes desenvolveram resistência parcial contra o parasita da malária, o *Plasmodium*, resultado de uma coevolução que confere proteção seletiva. No entanto, quando expostos a novas cepas do parasita fora de sua região de origem, a vantagem seletiva é perdida e os riscos de adoecer aumentam. (Weatherall, 2001)

## GENE ENVOLVIDO E TIPO DE HERANÇA

A Hb D Los Angeles ou D Punjab, é a mais comum das hemoglobinas D, sendo originada a partir da transversão GAA-CAA no códon 121 do gene da globina beta. Nota-se que a hemoglobinopatia D pode ocorrer em combinação com outras variantes de hemoglobina, como a hemoglobina S. Nesses casos, como exemplo na dupla heterozigose Hb SD, os indivíduos podem apresentar sintomas semelhantes aos da doença falciforme, incluindo anemia hemolítica e crises vaso-oclusivas. (CLÍNICA MÉDICA, 2015).

A hemoglobina D (Hb D) possui a estrutura b121(GH4) GLU > GLN, contém a estabilidade normal e afinidade de oxigênio normal ou ligeiramente aumentada, sabe-se que a maioria dos indivíduos homozigotos possuem tanto valores de hemoglobina quanto índices de hemácias normais. Constatou-se que a Hb D apresenta a mobilidade eletroforética semelhante à Hb S e, por esse motivo, são necessários testes confirmatórios para distinguir hemoglobinopatia D da anemia falciforme. Essa distinção pode ser diagnosticada pela amplificação do éxon 3 do gene da beta globina, subsequente digestão com enzima de restrição e eletroforese em gel da hemoglobina D. (LEONELI *et al*, 2001).

A hemoglobinopatia D segue um padrão de herança autossômica recessiva. Para que essa doença se manifeste, é necessário que o indivíduo herde a versão mutada do gene responsável pela hemoglobina D de ambos os pais. Uma vez que os indivíduos que herdaram o gene defeituoso de apenas um dos pais são portadores assintomáticos (heterozigotos) e não apresentam os sintomas da doença. Dessa maneira, a doença pode se manifestar em pessoas que possuem duas cópias do gene mutante (homozigotos). (BRASIL, 2024).

A hemoglobinopatia E é causada por uma mutação no gene HBB, localizado no cromossomo 11p15.5, o qual codifica a cadeia beta da hemoglobina, e o seu tipo de herança também é o padrão autossômico recessivo. Os indivíduos heterozigotos (HbAE) geralmente são assintomáticos, enquanto os homozigotos (HbEE) podem apresentar sintomas leves de anemia. (SILVA *et al*, 2020).

## MUTAÇÕES E MECANISMO MOLECULAR

A Hb E resulta da substituição de um ácido glutâmico por uma lisina na posição 26 da  $\beta$ globina. Esta substituição resulta também numa síntese diminuída, devido à ativação de um local de splicing do RNAm, e numa moderada instabilidade em situações de estresse oxidativo, em função de uma interação  $\alpha/\beta$  mais fraca. (SOUSA, Catarina, 2020).

A mutação da Hb E ativa um sítio crítico de splicing para a formação de mRNA, o que resulta na síntese reduzida de cadeias globina beta. Além disso, a Hb E possui uma fraca interface alfa/globina betas, o que leva à instabilidade durante condições de estresse oxidativo. Heterozigotos para Hb E são caracterizados por mínimas alterações morfológicas dos eritrócitos e índices hematimétricos normais (leve microcitose sem anemia). Os homozigotos possuem hemácias microcíticas hipocrômicas com anormalidades morfológicas significativas, são levemente anêmicos e os achados hematológicos gerais são semelhantes a talassemia beta heterozigota. (BRASIL, 2024).

As mutações de éxon, que criam sítios crípticos de corte, são semelhantes aos locais normais de sítio de corte doador nas extremidades 5' dos íntrons, e não são usadas para splicing. O resultado desse processo, devido à semelhança das seqüências, quando o sítio críptico é ativado, leva à produção de RNA anormal e lentidão do processamento normal. Na Hb E a mutação no códon (CD) 26 cria sítio críptico de corte no éxon 1 e resulta em splicing anormal, com diminuição de RNAm funcional, e, como consequência, de fenótipo talassêmico. (BRASIL, 2024).

## FISIOPATOLOGIA DA HbD

Uma mutação na cadeia beta da hemoglobina, caracterizada pela substituição do aminoácido ácido glutâmico por lisina na posição 121, altera a carga elétrica da molécula de hemoglobina D. Essa alteração pode afetar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, prejudicando a capacidade de transporte de oxigênio para os tecidos. Em indivíduos homocigotos, a produção de hemoglobina A é comprometida, levando a uma redução geral na concentração de hemoglobina (MOUYAL, 2021).

A fisiopatologia da HbD envolve a alteração na solubilidade da hemoglobina e a capacidade de transporte de oxigênio. Embora a HbD não cause polimerização como a HbS, ela pode interferir na eficiência do transporte de oxigênio, resultando em uma redução na oxigenação dos tecidos, especialmente em situações de baixo oxigênio (MOUYAL, 2021).

## FISIOPATOLOGIA DA HbE

A hemoglobinopatia HbE é uma das variantes mais comuns da hemoglobina anormal, resultante de uma mutação pontual no gene da  $\beta$ -globina, que provoca a substituição do aminoácido ácido glutâmico por lisina na posição 26 da cadeia  $\beta$ . A fisiopatologia da HbE está associada a dois mecanismos principais: a redução na produção da cadeia  $\beta$ -globina, caracterizando uma forma leve de talassemia  $\beta$ , e alterações estruturais na molécula de hemoglobina. No primeiro mecanismo, a mutação gera um local de processamento anormal do RNA mensageiro (mRNA), reduzindo a síntese da cadeia  $\beta$ -globina e ocasionando um desequilíbrio entre as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . Esse desbalanço leva ao acúmulo de cadeias  $\alpha$  livres, que são instáveis, podendo precipitar nos eritrócitos, causar danos oxidativos às membranas celulares e aumentar a destruição de precursores eritróides na medula óssea, resultando em eritropoiese ineficaz. Já a alteração estrutural, decorrente da substituição do ácido glutâmico por lisina, modifica a estrutura da hemoglobina, que, embora relativamente estável, apresenta menor afinidade pelo oxigênio e tendência à formação de agregados sob estresse oxidativo (Fucharoen *et al*, 2012).

## SINTOMAS HbD E HbE

Os indivíduos com traço de hemoglobina D (heterozigotos) em sua maioria são assintomáticos ou não apresentam sintomas significativos. Porém, quando a hemoglobina D é herdada junto com outra hemoglobina anormal, por exemplo a hemoglobina S, podem surgir sintomas mais graves, como a anemia hemolítica moderada a grave, icterícia, esplenomegalia e episódios de dor semelhantes aos da anemia falciforme. (GERBER, G.F., 2024)

Já os indivíduos portadores de hemoglobinopatia E, com traço de hemoglobina E (heterozigotos) geralmente não apresentam sintomas ou possuem sintomas leves, como anemia leve e microcitose. Entretanto, quando uma pessoa herda hemoglobina E de ambos os pais (homozigose), ela pode desenvolver uma anemia hemolítica leve a moderada. Sabe-se que a combinação desta hemoglobinopatia com outras, como a beta-talassemia, pode levar a sintomas mais graves, incluindo anemia grave, icterícia, esplenomegalia e complicações relacionadas à sobrecarga de ferro devido a transfusões sanguíneas frequentes. (GERBER, G.F., 2024)

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hemoglobinopatia D pode ser realizado pela combinação de alguns métodos laboratoriais, como: eletroforese de hemoglobina, a qual é feita por meio de pH alcalino e ácido, resultando na separação das hemoglobinas com base em suas cargas elétricas. Entretanto, esse método pode ser falho, uma vez que a Hb D pode migrar para outras regiões diferentes da sua, alterando o resultado do teste, por esse motivo, torna-se interessante a associação de outros métodos diagnósticos. (NAOUM, 2007)

Outros métodos que podem ser utilizados são o da cromatografia líquida de alta performance (HPLC), que permite tanto a separação quanto a quantificação das frações da hemoglobina, auxiliando na distinção entre as variantes mais parecidas da hemoglobina D, além de ser mais rápido e preciso. Há também a análise molecular, que identifica mutações nos genes da globina, por meio da técnica PCR alelo-específica. (NAOUM, 2007)

Já o diagnóstico da hemoglobinopatia E por sua vez, pode ser realizado por meio dos métodos citados referentes à hemoglobinopatia E, adicionando os testes clínicos e laboratoriais que buscam sinais de anemia hemolítica, microcitose e/ou presença de células-alvo no esfregaço sanguíneo. (GERBER, G.F., 2024)

## TRATAMENTO

Para indivíduos heterozigotos, que não apresentam sintomas graves, o manejo clínico não é necessário. Já para indivíduos homozigotos, o tratamento envolve a administração de ácido fólico, que auxilia na produção de novas células sanguíneas, além de transfusões sanguíneas em casos mais graves de anemia. O controle de possíveis infecções e a manutenção de um bom estado nutricional também são recomendados (MOUYAL, 2021). Quando a HbD se combina com a hemoglobina S ou hemoglobina C, o manejo pode incluir os mesmos tratamentos utilizados para a anemia falciforme, como a hidratação adequada, o uso de analgésicos para controle da dor e a prevenção de infecções (ALMASRI *et al*, 2020).

## PROGNÓSTICO

As hemoglobinopatias HbD e HbE são condições hereditárias causadas por mutações no gene da hemoglobina. Essas alterações podem influenciar a gravidade dos sintomas, dependendo da combinação genética (heterozigose ou homozigose) e da coexistência com outras hemoglobinopatias, como a talassemia. Ambas são detectadas com maior frequência em populações específicas, e o prognóstico varia de benigno a potencialmente grave em casos de combinação com outras condições. A qualidade de vida em portadores de HbE depende da gravidade da condição. Casos leves ou isolados geralmente têm bom prognóstico, mas formas combinadas, especialmente com talassemia, podem impactar significativamente o bem-estar e as atividades diárias do paciente. Já no caso da HbD em associação com outras hemoglobinopatias, como a HbS (anemia falciforme), a condição pode levar a complicações mais graves, incluindo crises vaso-oclusivas semelhantes às observadas na anemia falciforme. Nessas situações, o acompanhamento clínico é essencial para prevenir complicações. Em casos isolados de HbD, a qualidade de vida geralmente não é afetada, mas o manejo médico pode ser necessário em combinações mais complexas (WEATHERALL; CLEGG, 2001; COLAH; GORAKSHAKAR; NADKARNI, 2010; STEINBERG *et al*, 2009).

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias**. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças falciformes (DF) e outras hemoglobinopatias. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/doencas-falciformes-df-e-outras-hemoglobinopatias?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/doencas-falciformes-df-e-outras-hemoglobinopatias?utm_source=chatgpt.com)>. Acesso em 27 de dezembro de 2024.

CLÍNICA MÉDICA 2015. Hemoglobinopatia D: características genéticas e clínicas. Disponível em: <<https://clinicamedica2015.iweventos.com.br/upload/trabalhos/FAOZpuLAREu00doOydFbLsHMmdY5.pdf>>. Acesso em 27 de dezembro de 2024.

COLAH, R.; GORAKSHAKAR, A.; NADKARNI, A. Global burden, distribution and prevention of beta-thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Review of Hematology*, v. 3, n. 1, p. 103-117, 2010.

Fucharoen, S., & Weatherall, D. J. (2012). The hemoglobin E thalassemias. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a011734. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011734>>.

**GERBER, G. F.** Doença da hemoglobina E. *Manuais MSD: edição para profissionais*. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/doen%C3%A7a-da-hemoglobina-e>. Acesso em: 8 de janeiro de 2025.

LEONELI, Guilherme G. *et al.* Hb D Los Angeles em família brasileira. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 23, p. 142-145, 2001. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/qYn8xBjChJZLQ7CG9jBLXhm/?lang=en>>. Acesso em 27 de dezembro de 2024.

MOUYAL, R. A. Hemoglobinopathies: The Case of Hemoglobin D. *Blood Reviews*, v. 45, p. 100746, 2021.

NAOUM, Paulo Cesar; BONINI-DOMINGOS, Claudia R. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 226-228, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/g9cj4B65D67gRF44Ww8Cypp/>>. Acesso em 16 de janeiro de 2025.

SILVA, Gabriela Silva Batista *et al.* Hemoglobinopatias: investigação em sangue periférico de acadêmicos de uma universidade de Alfenas - MG. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 19, n. 3, p. 246-250, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/145122>. Acesso em 29 dezembro 2024.

SOUSA, Catarina Isabel Silva *et al.* **Beta-hemoglobinopatias: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas**. 2020. Tese de Doutorado.

STEINBERG, M. H.; FORGET, B. G.; HIGGS, D. R.; WEATHERALL, D. J. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. The Thalassemia Syndromes. Oxford: Blackwell Science, 2001.

## PERGUNTAS

1. Qual é a causa da hemoglobinopatia HbE?
  - a) Substituição de glutamato por glutamina na posição 121 da cadeia beta
  - b) Substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 26 da cadeia beta
  - c) Deleção de genes da cadeia alfa da hemoglobina
  - d) Mutação no gene HBA2 localizado no cromossomo 16
2. Qual é a prevalência geográfica da hemoglobinopatia HbD?
  - a) Sudeste Asiático
  - b) Noroeste da Índia, Paquistão e Irã
  - c) América do Norte e Europa
  - d) África Subsaariana

3. Como a hemoglobinopatia HbE é herdada?
- a) Autossômica dominante
  - b) Ligada ao cromossomo X
  - c) Autossômica recessiva
  - d) Mitocondrial
4. Quais métodos podem ser usados para diagnosticar hemoglobinopatias como HbD e HbE?
- a) Eletroforese de hemoglobina
  - b) Cromatografia líquida de alta performance (HPLC)
  - c) Análise molecular (PCR)
  - d) Todas as alternativas anteriores
5. Qual sintoma é comum em indivíduos homocigotos para HbE?
- a) Icterícia severa
  - b) Anemia leve a moderada
  - c) Polimerização da hemoglobina
  - d) Crises vaso-oclusivas graves
6. Quais são os sintomas comuns associados às hemoglobinopatias HbD e HbE?
7. Qual é o padrão de herança das hemoglobinopatias HbD e HbE?
8. Como são diagnosticadas as hemoglobinopatias HbD e HbE?
9. Quais são os tratamentos disponíveis para hemoglobinopatias HbD e HbE?
10. Como a mutação na hemoglobina E afeta a sua função?

## FIBROSE CÍSTICA

---

**Luisa Affonso Adário**

**Ana Luiza Dias Coni**

**Giovanna Dias Braga**

**Alessandra dos Santos Silvério  
Danziger**

### INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética e multissistêmica cuja principal comorbidade é o acometimento respiratório, com presença de bronquiectasias, infecção brônquica crônica e obstrução ao fluxo aéreo (CÁCERES, *et al.*, 2023). O diagnóstico precoce através do rastreio neonatal por meio do teste do pezinho oferecido pelo SUS, bem como terapias melhoradas e tratamento agressivo de infecções respiratórias crônicas levaram a melhorias significativas na sobrevivência.

A FC era uma doença fatal na infância quando foi descrita pela primeira vez em 1938. Hoje, no entanto, a expectativa média de vida é de 44,4 anos. Mais de 50% das pessoas com FC têm 18 anos ou mais,

demonstrando uma mudança no perfil da doença, que deixou de ser exclusivamente infantil para incluir uma transição para a vida adulta e o atendimento em serviços destinados a adultos (DICKINSON, *et al.*, 2021)

A sobrevivência a longo prazo na fibrose cística aumentou acentuadamente nos últimos 35 anos, em grande parte devido a um programa robusto de ensaios clínicos realizados em centros clínicos credenciados pela Cystic Fibrosis Foundation nos Estados Unidos e em organizações semelhantes em todo o mundo (ROYCE, *et al.*, 2011). Além disso, o desenvolvimento de novas terapias voltadas para o defeito genético e a ampliação da faixa etária e das variantes genéticas atendidas, espera-se uma melhora contínua na qualidade de vida, na saúde geral e na sobrevivência dos pacientes. Indivíduos com FC se beneficiam de um cuidado integrado, que envolve tanto os profissionais de atenção primária quanto a equipe interdisciplinar especializada no manejo da condição.

## BASES GENÉTICAS

A fibrose cística (FC) é uma doença monogênica resultante de mutações no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que codifica a proteína homônima. Essa proteína atua como um canal de cloro e bicarbonato responsável por regular o transporte iônico na membrana apical de determinados epitélios. As mutações no CFTR causam alterações na expressão ou função da proteína, levando a anormalidades no transporte iônico e, conseqüentemente, à absorção inadequada de água. Isso resulta na desidratação do líquido de superfície das vias aéreas (ASL), modificando a composição do muco e prejudicando a defesa contra infecções bacterianas. A viscosidade aumentada do muco favorece a obstrução de pequenas vias aéreas e facilita a colonização por patógenos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*. (FARINHA, *et al.*, 2022).

As mutações no gene CFTR são classificadas em seis categorias distintas, de acordo com seus mecanismos de disfunção e os impactos resultantes na proteína (Tabela 1). Embora algumas mutações apresentem dificuldades para se enquadrar de maneira estrita nessa categorização, esse modelo tem demonstrado utilidade em investigações funcionais e no desenvolvimento de terapias direcionadas a defeitos específicos da proteína. No entanto, sua aplicação na análise da relevância clínica de mutações específicas é mais limitada. (CASTELLANI, *et al.*, 2016).

**Table 1** Functional classification of CFTR mutations

Mutation class	Mechanism of dysfunction	Representative mutations	Notes
1	Premature termination codon in mRNA → formation of a truncated, unstable protein that is rapidly degraded → no functional protein in the apical cell membrane	G542X R553X W1282X	Usually associated to more severe phenotypes
2	Synthesis of a protein that is not properly processed to a mature glycosylated form → only a small quantity of partially functioning protein is transported to the apical membrane	F508del	F508del is the most common mutation worldwide
3	A normal amount of CFTR protein that is correctly folded and trafficked to the apical membrane, but the channel opening time is greatly reduced	G551D	These so-called gating mutations have been the first targeted by a specific drug, Ivacaftor, currently used in the treatment of patients
4	Reduced conductivity of the channel	R117H R334W R347P	Usually connected with pancreatic sufficiency and milder phenotypes
5	Partially aberrant splicing or inefficient trafficking → reduced synthesis of fully active CFTR	3849–10kbC>T A455E	Usually connected with pancreatic sufficiency and milder phenotypes
6	Instability of an otherwise fully processed and functional protein	Q1412X 4326delTC 4279insA	Usually nonsense or frameshift mutations Generally associated with a severe clinical presentation

Tabela 1: Classificação funcional das mutações no CFTR (CASTELLANI, *et al.*, 2016).

O gene em questão CFTR, está localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31.2) e abrange aproximadamente 189 kb, contendo 27 éxons. Sua sequência codificadora possui 4.443 nucleotídeos e é responsável por codificar uma proteína composta por 1.480 aminoácidos. Estudos genéticos identificaram características do promotor, como a ausência de uma caixa TATA, alto conteúdo de G+C, múltiplos sítios de início de transcrição

e vários locais de ligação para o fator de transcrição Sp. A mutação no gene conta com mais de 2.100 variantes descritas até o momento, a maioria associada à patogenicidade. Embora todas as mutações resultem, de alguma forma, em prejuízo na condução de cloreto e bicarbonato, os mecanismos pelos quais elas levam à doença são amplamente variados. Este conhecimento abrangente é essencial para melhorar a eficácia dos moduladores atualmente disponíveis e para projetar novos compostos terapêuticos, especialmente para mutações que não respondem às terapias existentes. (FARINHA, *et al.*, 2022).

## FISIOPATOLOGIA

Ao ser transcrito, o gene CFTR origina uma proteína que atua como canal iônico dependente de ATP. Essa proteína regula o transporte de íons cloreto e bicarbonato através da membrana apical das células epiteliais. As mutações no gene comprometem a síntese, o processamento ou a função da proteína, o que é a base de uma série de alterações fisiopatológicas que caracterizam a doença e resulta em um desequilíbrio na homeostase iônica e na viscosidade dos fluidos. Como consequência, ocorre a desidratação das secreções e a formação de um muco espesso e viscoso, que é particularmente evidente nas vias respiratórias, no trato gastrointestinal e em glândulas exócrinas (FONSECA *et al.*, 2020).

Nos pulmões, a obstrução das vias aéreas por muco espesso resulta em inflamação crônica, infecções bacterianas recorrentes e, eventualmente, destruição progressiva do tecido pulmonar, levando à formação de bronquiectasias. A inflamação sustentada e as infecções repetidas intensificam a obstrução das pequenas vias aéreas, agravando a disfunção respiratória. Nos estágios mais avançados, a fibrose tecidual e a formação de cicatrizes contribuem ainda mais para a perda da função pulmonar. Além disso, a disfunção do CFTR nas glândulas sudoríparas provoca sudorese com alto teor de cloreto, um marcador diagnóstico essencial para a doença (DICKINSON & COLLACO, 2021).

No pâncreas, a obstrução dos ductos exócrinos causa insuficiência pancreática, prejudicando a digestão de gorduras e vitaminas lipossolúveis, o que frequentemente resulta em desnutrição e diabetes relacionado à fibrose cística (CFRD). No fígado, o acúmulo de bile espessa nos ductos biliares pode levar à cirrose hepática focal e insuficiência hepática em casos graves. Além disso pode ocorrer acúmulo de muco espesso nos intestinos gerando síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS) e também consequências no sistema reprodutivo masculino como ausência congênita bilateral dos ductos deferentes, levando à infertilidade. (FONSECA *et al.*, 2020).

## SINTOMAS

Na FC os sintomas são divididos em duas categorias, os respiratórios e os extra respiratórios. Nos sintomas respiratórios, em lactentes, tosse seca recorrente, taquipneia persistente, retração intercostal e sinais de obstrução brônquica são comuns. Em crianças mais velhas, predominam tosse produtiva com secreções mucopurulentas e deformidades torácicas, como aumento do diâmetro anteroposterior. Crepitações são típicas em exacerbações infecciosas, enquanto bronquiectasias, hemoptise e cianose surgem em estágios avançados. A obstrução das vias aéreas e o acúmulo de secreções viscosas favorecem infecções por *Pseudomonas aeruginosa* (frequentemente em fenótipo mucoide), *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Burkholderia cepacia*. O muco desidratado dificulta a eliminação bacteriana, promovendo infecções crônicas e destruição tecidual. A doença pulmonar progressiva é a principal causa de morbidade e mortalidade, com sinais de exacerbação como aumento da tosse, mudanças no escarro, anorexia e perda de peso. (LÓPEZ-VALDEZ *et al.*, 2021)

Já nos sintomas extra respiratórios, cerca de 3,9% dos pacientes não apresentam manifestações extrapulmonares relacionadas à disfunção pancreática, gastrointestinal e hepatobiliar. Defeitos no gene CFTR afetam órgãos como fígado, pâncreas e trato gastrointestinal, levando a condições como insuficiência pancreática, que pode causar pancreatite recorrente e deficiência de enzimas pancreáticas. A má absorção de nutrientes, particularmente lipídios e vitaminas lipossolúveis, é um problema significativo. A doença hepática relacionada à fibrose cística (CFLD) afeta 20-40% dos pacientes, e a hipovitaminose é comum devido à má absorção. A diabetes relacionada à fibrose cística (CFRD) afeta uma proporção crescente de pacientes, com complicações microvasculares associadas, exigindo monitoramento a partir dos 5 anos de idade. A trombose venosa recorrente é mais comum em pacientes com CF, especialmente em casos de infecção por *Burkholderia cepacia*. Anemia, doença óssea e infertilidade também são frequentes, com homens apresentando infertilidade devido à ausência do ducto deferente e mulheres com maior subfertilidade e risco aumentado de exacerbações pulmonares após a puberdade. Além disso, é conhecida popularmente como a “doença do beijo salgado”, concentração anormalmente alta de sal, devido a um defeito no gene CFTR. (LÓPEZ-VALDEZ *et al.*, 2021)

## DIAGNÓSTICO

A detecção precoce da fibrose cística (FC) é essencial para melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações. A triagem neonatal, ou teste do pezinho, é amplamente utilizada no Brasil e consiste na dosagem do tripsinogênio imunorreativo (IRT) em uma gota de sangue seco. A primeira dosagem é realizada entre o terceiro e o quinto dias de vida e, se positiva, é seguida por uma segunda dosagem em até 30 dias. Resultados positivos em ambas as etapas levam à realização do teste do suor, padrão-ouro no diagnóstico. (DE ARAÚJO *et al.*, 2022).

O teste do suor mede a concentração de cloreto no suor, com valores  $\geq 60$  mmol/L em duas ocasiões sendo diagnósticos de FC. Quando os níveis de cloreto estão entre 30 e 59 mmol/L, recomenda-se a análise do gene CFTR para identificar mutações específicas e/ou avaliar a função da proteína CFTR. (RIBEIRO *et al.*, 2021).

A análise genética é indicada em casos de testes do suor inconclusivos ou quando o paciente apresenta manifestações clínicas típicas sem confirmação laboratorial. A presença de duas mutações conhecidas relacionadas à FC confirma o diagnóstico, enquanto resultados negativos ou a identificação de apenas uma mutação não o excluem completamente, especialmente em casos com alta suspeita clínica. (JUNIOR *et al.*, 2021).

Outros exames complementares incluem a diferença de potencial nasal (DPN), testes de função pancreática, avaliação pulmonar e microbiologia do escarro. A DPN mede o transporte de íons pelo epitélio respiratório e pode ser útil no diagnóstico em casos limítrofes, embora sua aplicação seja limitada no Brasil devido ao custo e à complexidade técnica. (DE ARAÚJO *et al.*, 2022).

A fibrose cística é causada por mutações no gene CFTR, que codifica o regulador de condutância transmembrana, responsável pelo transporte de íons cloreto e bicarbonato. A disfunção do CFTR resulta em secreções espessas e viscosas, levando a obstruções e danos em diversos órgãos. As mutações no CFTR são classificadas em seis categorias, de acordo com seus impactos na síntese, dobramento ou função do canal. A F508del é a mutação mais comum. Nos ductos sudoríparos, a disfunção do CFTR reduz a reabsorção de cloreto, justificando o uso do teste do suor como ferramenta diagnóstica. (SILVA *et al.*, 2024).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da FC é multidisciplinar, focado no controle de sintomas, prevenção de complicações e melhora da qualidade de vida. (ONG *et al.*, 2023).

Terapias moduladoras do CFTR: Medicamentos como o elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor revolucionaram o manejo da doença, melhorando a função pulmonar, o IMC e reduzindo a necessidade de oxigênio suplementar. Estudos mostram também uma redução significativa na concentração de cloreto no suor e no número de transplantes pulmonares. (DE OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Antibioticoterapia é indicada para tratar infecções agudas, prevenir infecções crônicas ou erradicar patógenos específicos, como *Pseudomonas aeruginosa*. Antibióticos inalatórios, como tobramicina, são frequentemente utilizados. (DE ARAÚJO *et al.*, 2022. A fisioterapia respiratória e o uso de alfadornase (DNase recombinante humana) ou solução salina hipertônica ajudam a eliminar secreções e melhorar a função pulmonar.

Broncodilatadores são indicados para pacientes com hiper-reatividade brônquica, facilitam a eliminação de secreções. Além disso, a insuficiência pancreática é tratada com suplementação enzimática e acompanhamento nutricional rigoroso para manter uma ingestão calórica adequada. E em casos avançados o transplante pulmonar pode ser uma opção para melhorar a sobrevida e qualidade de vida. (SANTOS *et al.*, 2022).

A expectativa de vida de pacientes com FC tem melhorado significativamente graças aos avanços diagnósticos e terapêuticos. A triagem neonatal permite intervenções precoces, resultando em menores taxas de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e melhor crescimento nos primeiros anos de vida. Embora a FC seja uma doença progressiva e sem cura, o manejo precoce e adequado pode transformar significativamente o curso da doença, permitindo maior qualidade de vida e sobrevida. (ONG *et al.*, 2023).

## REFERÊNCIAS

CASTELLANI, Carlo; ASSAEL, Baroukh M. Cystic fibrosis: a clinical view. ***Cellular and Molecular Life Sciences***, v. 74, n. 1, p. 129-140, 2017.

CÁCERES, Layla Diab; DE LUCAS, Ester Zamarrón. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. ***Medicina Clínica (English Edition)***, 2023.

CARDOSO, Emanuel Guimarães *et al.* Diagnóstico e tratamento atuais da fibrose cística: uma revisão de literatura. ***Brazilian Journal of Health Review***, v. 7, n. 4, p. e71766-e71766, 2024.

DE ARAÚJO, Rafaella Cristiny Silva; PASSOS, Marco Aurélio Ninômia. A fibrose cística: uma revisão de literatura. ***Revista JRG de Estudos Acadêmicos***, v. 5, n. 11, p. 382-394, 2022.

DE OLIVEIRA, Júlia Moreno Castro *et al.* Desafios no Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística em Pacientes Pediátricos. ***Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences***, v. 5, n. 5, p. 4255-4268, 2023.

DICKINSON, Kimberly M.; COLLACO, Joseph M. Cystic fibrosis. ***Pediatrics in Review***, v. 42, n. 2, p. 55-67, 2021.

FARINHA, Carlos M.; CALLEBAUT, Isabelle. Molecular mechanisms of cystic fibrosis – how mutations lead to misfunction and guide therapy. ***Bioscience Reports***, v. 42, n. 7, p. BSR20212006, 2022.

FONSECA, Carla *et al.* Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments. ***Pharmacological research***, v. 162, p. 105267, 2020.

JUNIOR, Leonardo Luiz Castelli *et al.* Fibrose Cística em uma análise genética, molecular e biológica Cystic Fibrosis in a Genetic, Molecular and Biological Analysis. ***Brazilian Journal of Health Review***, v. 4, n. 5, p. 22241-22248, 2021.

LÓPEZ-VALDEZ, *et al.* Cystic fibrosis: current concepts. ***Boletín Médico del Hospital Infantil de México***, v. 78, n. 6, p. 584-596, 2021.

ROYCE, Frederick H.; CARL, John C. Health-related quality of life in cystic fibrosis. ***Current opinion in pediatrics***, v. 23, n. 5, p. 535-540, 2011.

RIBEIRO, Maria Natália Alves *et al.* Fibrose cística: histórico e principais meios para diagnóstico. ***Research, Society and Development***, v. 10, n. 3, p. e11710313075-e11710313075, 2021.

SANTOS, Caroline *et al.* ATENÇÃO AO TRATAMENTO DE CRIANÇAS PORTADORAS DE FIBROSE CÍSTICA-ÚNICA 2022/02. ***Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação***, v. 8, n. 9, p. 610-617, 2022.

## PERGUNTAS

**01-Qual é a principal função da proteína CFTR e como sua disfunção contribui para o desenvolvimento da fibrose cística?**

- a) Regular a absorção de glicose no epitélio intestinal, e sua disfunção causa hipoglicemia crônica.
- b) Transportar íons de cloro e bicarbonato através da membrana celular, sendo sua falha responsável pelo acúmulo de muco espesso nas vias aéreas.
- c) Facilitar a liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central, levando a disfunções neurológicas quando alterada.
- d) Controlar a expressão de genes responsáveis pelo metabolismo hepático, o que leva a doenças hepáticas progressivas na fibrose cística.

**02-Por que o teste do suor é considerado o padrão-ouro no diagnóstico da fibrose cística?**

**03-Quais são as principais manifestações clínicas respiratórias da fibrose cística?**

- a) Hipotensão arterial, sudorese excessiva e insuficiência renal crônica.
- b) Tosse crônica produtiva, infecções respiratórias frequentes e bronquiectasias.
- c) Dermatite atópica, febre recorrente e dores articulares.
- d) Taquicardia, cefaleia e edema pulmonar.

**04-Explique como a fibrose cística pode afetar o sistema digestivo e quais são as principais complicações gastrointestinais associadas à doença.**

**05-Qual das seguintes terapias tem sido revolucionária no tratamento da fibrose cística ao atuar diretamente na função da proteína CFTR?**

- a) Corticosteroides sistêmicos.
- b) Moduladores do CFTR, como elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.
- c) Anticoagulantes orais.
- d) Diuréticos de alça.

# HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - FORMA CLÁSSICA PERDEDORA DE SAL

---

**Giovanna Borges Muroni**

**Alberto Vieira Frayha**

**Plínio Araújo Faria**

**Danielly Beraldo dos Santos Silva**

## INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um conjunto de distúrbios genéticos causados por mutações em genes envolvidos na esteroidogênese adrenal, resultando em uma produção inadequada de hormônios essenciais, como o cortisol e a aldosterona. Esses hormônios são cruciais para várias funções do organismo, e sua deficiência pode levar a complicações graves (PARSA et al., 2017).

A HAC clássica pode ser subdividida em duas formas: a perdedora de sal e a virilizante simples (PARSA et al., 2017). A forma perdedora de sal é a mais grave, uma vez que compromete tanto a produção de cortisol quanto de aldosterona. Sem tratamento adequado, essa deficiência pode levar a complicações severas como hiponatremia, hipercalemia, acidose, choque

hipovolêmico e até mesmo óbitos neonatais (EL-MAOUCHE et al., 2017).

A forma mais comum de HAC é causada pela deficiência de 21-hidroxilase (21-OHD), que representa cerca de 90 a 99% dos casos da doença. Na forma clássica, de acordo com os resultados da triagem neonatal, a incidência é de aproximadamente 1 em cada 16.000 neonatos vivos. Dentre os casos clássicos, cerca de 75% correspondem à forma perdedora de sal (VAN DER GRINTEN et al., 2022).

Os sintomas da forma perdedora de sal costumam aparecer entre o 8º e o 15º dia de vida, com episódios de perda de sal que podem ser fatais se não forem tratados rapidamente. A hiponatremia e a hipercalemia são as complicações mais comuns nesse estágio (SPEISER et al., 2018). Além disso, a doença pode provocar virilização precoce, devido ao aumento dos andrógenos produzidos pelas glândulas adrenais. Isso pode levar ao desenvolvimento precoce de características masculinas, como pubarca precoce e crescimento excessivo (EL-MAOUCHE et al., 2017).

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são essenciais para prevenir complicações graves e controlar os sinais de viralização (LIVADAS et al., 2020). Nesse sentido, a inclusão da HAC nos programas de triagem neonatal, como o teste do pezinho, é uma estratégia crucial para a detecção precoce da doença e intervenção oportuna.

## **BASES GENÉTICAS**

### **Genes envolvidos e mutações**

A 210-HD, enzima fundamental do citocromo p450, é codificada pelo gene CYP21A2 (Citocromo P450 Família 21 Subfamília A Membro 2), localizado no braço curto do cromossomo 6 (banda 6p21.3) na região do antígeno leucocitário humano (HLA) classe III, próximo ao seu pseudogene duplicado CYP21A1P (Citocromo P450 Família 21 Subfamília A Membro 1, Pseudogene), que apresenta 98% de homologia de sequência. Ambos estão presentes no módulo RCCX, além dos genes RP1, RP2, C4A, C4B, TNXA e TNXB, que ficam organizados em repetições tandem, possivelmente derivadas de uma duplicação ancestral de 30 kb, e apresentam alta frequência de recombinação genômica. (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2009)

As principais mutações observadas são grandes deleções e transferências de mutações deletérias do pseudogene para gene ativo (conversão genética), que são facilitadas pela alta homologia entre CYP21A2 e CYP21A1P. p.P30L, IVS2-13A/C>G, deleção de 8 pb, e p.R356W, entre outras, são variantes das mutações no CYP21A2 que derivam do pseudogene, correspondendo a cerca de 70% delas. Também podem surgir novas mutações devido à variabilidade do locus, correspondendo a 1-2% dos casos. Deleções de 30kb podem formar genes quiméricos não funcionais CYP21A1P/CYP21A2. (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2009)

### **Tipo de herança**

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma doença genética que se transmite de pais para filhos. Na maioria dos casos, a HAC é herdada de forma autossômica recessiva, ou seja, para uma pessoa desenvolver a doença, precisa receber duas cópias alteradas do gene, uma de cada pai. Os pais de uma criança com HAC, geralmente, são portadores saudáveis da alteração genética. Eles carregam uma cópia alterada e outra normal do gene, não apresentando sintomas da doença, mas podendo transmiti-la aos filhos. A chance de um casal portador ter um filho com HAC é de 25% em cada gestação. (SPEISER et al., 2018)

A compreensão da herança genética da HAC é fundamental para o diagnóstico precoce, o acompanhamento médico e o planejamento familiar. Através de testes genéticos, é possível identificar a mutação específica em cada paciente, permitindo um tratamento mais preciso e personalizado. Além disso, o aconselhamento genético auxilia as famílias a entenderem o risco de terem outros filhos com a doença e a tomar decisões mais informadas sobre o futuro. (SPEISER et al., 2018)

## Mecanismo molecular

A HAC é causada por mutações em genes que codificam enzimas envolvidas na síntese de hormônios corticais, principalmente o cortisol e a aldosterona. As enzimas mais comumente afetadas são:

**21-hidroxiase:** A deficiência dessa enzima é a causa mais comum de HAC. A 21-hidroxiase é essencial para a conversão de progesterona em 11-desoxicortisol e, posteriormente, em cortisol.

**11 $\beta$ -hidroxilase:** A deficiência dessa enzima também leva à HAC, resultando em um acúmulo de compostos intermediários na síntese de cortisol.

**17 $\alpha$ -hidroxilase:** A deficiência dessa enzima causa uma forma mais rara de HAC, com características clínicas distintas.

## Deficiência de Cortisol e Seus Impactos

A falta de cortisol, um hormônio essencial para o metabolismo e resposta ao estresse, provoca um desequilíbrio hormonal. O organismo, ao perceber essa deficiência, tenta compensar aumentando a produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. Esse aumento de ACTH estimula as glândulas adrenais a produzir ainda mais hormônios, o que leva ao aumento do tamanho dessas glândulas (hiperplasia adrenal).

## Acúmulo de Precursores e Virilização

Quando ocorre uma deficiência enzimática na produção de cortisol, há um acúmulo de substâncias precursoras nessa via metabólica. Essas substâncias são desviadas para a produção de andrógenos, hormônios sexuais masculinos. Em meninas, o excesso de andrógenos causa a virilização, caracterizada pelo desenvolvimento de características sexuais masculinas, como aumento do clitóris e fusão dos lábios maiores.

## Deficiência de Aldosterona e Distúrbios Eletrolíticos

Em alguns tipos de HAC, além da deficiência de cortisol, ocorre também a deficiência de aldosterona. A aldosterona é responsável por regular o equilíbrio de sódio e potássio no organismo. Sua falta leva à perda de sódio e retenção de potássio, causando desidratação, vômitos, diarreia e, em casos graves, choque.

## Aspectos Genéticos e Moleculares

A HAC é uma doença genética com herança autossômica recessiva, ou seja, a criança precisa herdar uma cópia do gene alterado de cada um dos pais para desenvolver a doença. Os genes mais comumente afetados na HAC são:

CYP21A2: Codifica a enzima 21-hidroxilase, a mais importante na síntese de cortisol e aldosterona.

CYP11B1 (Citocromo P450 Família 11 Subfamília A Membro 1): Codifica a enzima 11 $\beta$ -hidroxilase, também envolvida na síntese de cortisol.

CYP17A1 (Citocromo P450 Família 17 Subfamília A Membro 1): Codifica a enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase, importante para a produção de andrógenos. (SILVA, A. B.; SANTOS, R. M, 2019)

## FISIOPATOLOGIA

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) clássica perdedora de sal é uma condição genética que se manifesta por uma deficiência na produção de cortisol e aldosterona, hormônios essenciais para diversas funções do organismo. Essa deficiência é causada por mutações no gene que codifica a enzima 21-hidroxilase responsável por catalisar etapas cruciais na síntese desses hormônios. A 21-hidroxilase atua como um catalisador, transformando precursores hormonais em cortisol e aldosterona. Quando essa enzima está deficiente, ocorre um acúmulo desses precursores, desencadeando uma série de eventos. A falta de cortisol estimula a hipófise a produzir mais hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), levando ao crescimento das glândulas adrenais em uma tentativa frustrada de aumentar a produção hormonal (SAN MARTÍN et al., 2021).

A deficiência de aldosterona causa uma falha na capacidade do organismo de reter sal e água, pois ela age principalmente nos rins, promovendo a reabsorção de sódio e a excreção de potássio, além de ajudar na retenção de água devido à ação do sódio, mantendo o controle da pressão arterial e do volume circulante. Isso resulta em danos rápidos e graves ao sistema cardiovascular e renal, com distúrbios eletrolíticos graves, como hiponatremia (baixo nível de sódio) e hipercalemia (alto nível de potássio), o que pode causar arritmias cardíacas, risco iminente de choque hipovolêmico e insuficiência renal aguda. Sem tratamento adequado, a falha em compensar a perda de sal pode levar a uma crise adrenal grave, com sintomas como desidratação e hipotensão, que podem ser fatais (MALLAPPA et al., 2022).

Além disso, o excesso de ACTH estimula a produção exacerbada de andrógenos, o que provoca virilização precoce em meninas e sinais de excesso de andrógenos em ambos os sexos, incluindo características sexuais masculinas, como o crescimento excessivo de pelos e o aumento do clitóris nas meninas. Nos meninos, pode ocorrer puberdade precoce. O excesso de andrógenos também pode interferir no ciclo menstrual das mulheres, resultando em distúrbios reprodutivos, como anovulação (ausência de ovulação), infertilidade e um risco aumentado de síndrome dos ovários policísticos (SOP) (GOMES et al., 2019). A produção excessiva de andrógenos interfere no crescimento ósseo e pode levar a baixa estatura devido à aceleração do fechamento das epífises ósseas, afetando o desenvolvimento normal da estatura (NORDENSTRÖM et al., 2022).

O desequilíbrio causado pela deficiência de 21-hidroxilase também pode resultar na síndrome de Cushing secundária, especialmente quando a compensação do sistema hipotalâmico-hipofisário não é mais suficiente para restaurar os níveis de cortisol e os esteroides são administrados de forma inadequada (PARSA et al., 2017). O tratamento contínuo com esteroides deve ser cuidadosamente monitorado, já que o excesso de ACTH pode manter a hiperplasia adrenal e a produção excessiva de andrógenos, complicando ainda mais o manejo da doença.

A gestão clínica da HAC é desafiadora porque o eixo hipotalâmico-hipofisário frequentemente permanece comprometido, mesmo com a reposição hormonal. Isso exige monitoramento contínuo dos níveis de cortisol, eletrólitos e andrógenos. A virilização precoce e as dificuldades reprodutivas, como anovulação e infertilidade, são comuns, especialmente em meninas, e podem prejudicar o desenvolvimento e a fertilidade a longo prazo (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN et al., 2022).

## **SINTOMAS**

### **Sintomas precoces e neonatais**

A HAC com perda de sal se trata de uma emergência médica, apresentando risco de hiponatremia, hipotensão e hipercalemia, podendo tornar-se fatal nas primeiras 2 a 3 semanas de vida, portanto, seu diagnóstico precoce é fundamental. Outras manifestações clínicas da HAC variam de acordo com o sexo do bebê. Os bebês do sexo feminino apresentam, em diversos casos, genitália ambígua, que pode ser identificada inclusive em exames de ultrassom pré-natal. Assim, a genitália externa de bebês do sexo feminino afetadas pela condição podem ser semelhantes a de meninos, incluindo clitoromegalia, testículos bilaterais não descidos, grandes lábios rugosos fundidos e orifício perianal. Em contraste, os bebês masculinos têm boa aparência no nascimento, com desenvolvimento genital externo normal, embora possa ocorrer hiperpigmentação. Entre 10 e 14 dias de vida, os bebês tendem a se alimentar mal e não recuperam peso ao nascer. Antes da implementação da triagem neonatal, os meninos afetados geralmente cursavam com choque advindo da desidratação hiponatrêmica e hipercalemia. (WITCHEL, 2017)

### **Sintomas em crianças e adultos**

Em crianças de ambos os sexos, um dos principais sintomas é a pubarca prematura, ou seja, desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. Também podem apresentar maturação esquelética avançada, velocidade de crescimento linear acelerada e estatura alta. Em meninas, pode ocorrer desenvolvimento da clitoromegalia, enquanto, em meninos, pode haver aumento fálico com testículos de tamanho pré-púbere. Já na idade adulta, podem ocorrer sequelas como prejuízo da função gonadal em homens, tumores de restos adrenais testiculares, falhas gonadais secundárias e disfunção reprodutiva em mulheres. (VAN DER GRINTEN et al., 2022)

## Sinais hormonais e clínicos de virilização

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é marcada por sinais hormonais e clínicos de virilização, devido ao excesso de andrógenos adrenais causado, na maioria dos casos, pela deficiência da enzima 21-hidroxilase. Esse defeito enzimático interrompe a síntese normal de cortisol e aldosterona, levando ao acúmulo de precursores, como a 17-hidroxiprogesterona (17OHP), que são convertidos em andrógenos, como androstenediona e testosterona. Clinicamente, isso pode causar características de virilização, como aumento de pelos, engrossamento da voz e alterações na genitália em meninas. A avaliação e o monitoramento do tratamento incluem biomarcadores como 17OHP, androstenediona e testosterona, sendo fundamental ajustar as doses de glicocorticóides para equilibrar o controle hormonal e minimizar os sinais de virilização. (BACILA et al, 2023)

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce da HAC é essencial para prevenir complicações graves, como crises adrenais, que podem levar ao óbito se não tratadas.

O teste do pezinho desempenha um papel crucial nesse contexto, sendo a principal estratégia de triagem neonatal para a HAC. Ele consiste na coleta de uma amostra de sangue capilar do recém-nascido, geralmente realizada entre o terceiro e o quinto dia de vida. Essa amostra é analisada para determinar os níveis de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), um metabólito que se acumula em casos de deficiência da 21-hidroxilase. Valores elevados de 17-OHP sugerem a presença da doença e justificam a realização de exames confirmatórios adicionais. (D'OLIVEIRA et al; 2024)

A metodologia do teste do pezinho tem se mostrado altamente eficaz na detecção de casos de HAC, permitindo a identificação precoce e a intervenção imediata com reposição hormonal, especialmente de glicocorticoides e mineralocorticoides. Essa abordagem é fundamental para prevenir crises adrenais, corrigir o desequilíbrio hidroeletrólítico e assegurar um desenvolvimento saudável do paciente. Além disso, a triagem neonatal também contribui para reduzir o risco de complicações a longo prazo, como o comprometimento do crescimento e desenvolvimento sexual.

Portanto, a realização sistemática do teste do pezinho não apenas possibilita o diagnóstico precoce da HAC perdedora de sal, mas também desempenha um papel essencial no planejamento terapêutico e no acompanhamento clínico adequado dos pacientes. (GRECSÓ et al; 2020)

O principal biomarcador utilizado na triagem inicial para a forma clássica perdedora de sal da HAC é a 17-hidroxiprogesterona (17OHP), medida em amostras de sangue seco coletadas em cartões de papel filtro (cartões Guthrie). Esse teste, geralmente realizado por imunoenaios, como o radioimunoensaio ou o DELFIA, permite a detecção precoce

de alterações no metabolismo esteroidal. Entretanto, a especificidade dos imunoenaios pode ser comprometida por reatividade cruzada com compostos relacionados, como sulfatos esteroidais. Testes confirmatórios de segunda linha, como a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS), podem melhorar a especificidade e incluir a análise de outros marcadores, como 21-desoxicortisol e proporções esteroidais, por exemplo, (17OHP+androstenediona)/cortisol. (VAN DER GRINTEN et al., 2022)

Além disso, o teste de estimulação com ACTH pode revelar aumentos significativos de 17-OHP e androstenediona após estímulo, confirmando a deficiência de 21-hidroxilase. Outros indicadores incluem hiponatremia, hipercalemia e aumento da atividade de renina plasmática. Esses métodos complementares aumentam a precisão diagnóstica, minimizam falsos positivos, especialmente em prematuros, e auxiliam na estratificação de casos para intervenção precoce. (PODGÓRSKI et al, 2018)

## TRATAMENTO

O tratamento HAC clássica perdedora de sal, visa restaurar o equilíbrio hormonal, prevenir crises adrenais e permitir o desenvolvimento normal do paciente.

Como principais medidas temos a reposição de glicocorticoides, como a hidrocortisona, que é a principal escolha na infância devido ao seu perfil seguro para o crescimento. Ela suprime a secreção excessiva de ACTH e, conseqüentemente, reduz a produção de andrógenos. As doses fisiológicas devem ser ajustadas individualmente para evitar os efeitos colaterais, como obesidade, hipertensão, atraso no crescimento e osteopenia (SPEISER et al., 2018). Em adolescentes e adultos, glicocorticoides de ação mais longa, como prednisona ou dexametasona, podem ser considerados, dependendo das necessidades clínicas (SPEISER et al., 2012).

Além da reposição de glicocorticoides, outra medida principal é a reposição de mineralocorticoides, como por exemplo a fludrocortisona, usada para corrigir a insuficiência de aldosterona nos pacientes com perda de sal. A dose deve ser ajustada com base nos níveis séricos de renina e nos sinais clínicos de desidratação ou desequilíbrios eletrolíticos (hiponatremia e hiperpotassemia). Durante a lactância, a suplementação de sódio (1-2 g/ dia) é recomendada devido à alta necessidade fisiológica nessa fase e ao risco aumentado de crises adrenais (GOMES et al., 2013).

Juntamente com o tratamento, é importante fazer o monitoramento contínuo, que inclui avaliação dos níveis de 17-hidroxiprogesterona, andrógenos, renina plasmática e eletrólitos. Crescimento, peso, desenvolvimento puberal e densidade mineral óssea devem ser acompanhados regularmente para ajustar as doses de medicamentos e prevenir complicações a longo prazo. Nos casos de virilização significativa em meninas, a cirurgia genital reconstrutiva pode ser indicada, geralmente realizada em um centro especializado por uma equipe multidisciplinar. A decisão sobre a cirurgia deve ser individualizada, respeitando a vontade dos pais e, quando possível, a do paciente (SPEISER et al., 2018).

A HAC também tem um impacto psicossocial significativo, especialmente em adolescentes e adultos, devido a questões relacionadas à identidade de gênero, sexualidade e fertilidade, por isso o apoio psicológico é recomendado como parte do manejo multidisciplinar (SPEISER et al., 2012).

## PROGNÓSTICO

Quando diagnosticados e tratados precocemente, os pacientes geralmente apresentam um desenvolvimento adequado e boa qualidade de vida. Contudo, desafios continuam, como a dificuldade em alcançar controle hormonal ideal sem efeitos adversos, complicações metabólicas, e questões de fertilidade. Homens com HAC podem apresentar subfertilidade devido à presença de restos adrenais testiculares, enquanto mulheres podem ter irregularidades menstruais e anovulação. Com os avanços no manejo, muitos desses problemas podem ser minimizados (SPEISER et al., 2018). A transição para a vida adulta é um momento crítico no manejo, pois nessa fase, há maior risco de má adesão ao tratamento e de complicações, como crises adrenais. É muito importante que o cuidado seja transferido de forma cuidadosa para uma equipe especializada em endocrinologia de adultos, garantindo a continuidade do tratamento e a prevenção de complicações a longo prazo (SPEISER et al., 2018).

## REFERÊNCIAS

1. BACILA, Irina Alexandra et al. Biomarkers in congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. V.101, n.4, p. 300-310, Ago. 2023.
2. CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN, Hedi L. et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocrine reviews*, v. 43, n. 1, p. 91-159, 2022.
3. D'OLIVEIRA, Ruane Clemente Costa et al. Hiperplasia adrenal congênita: avanços diagnósticos e terapêuticos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 6, p. 1455-1468, jun. 2024. Acesso em: 9 jan. 2025.
4. EL-MAOUCHE, Diala; ARLT, Wiebke; MERKE, Deborah P. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*, v. 390, n. 10108, p. 2194-2210, 2017.
5. GOMES, Larissa G.; BACHEGA, Tania ASS; MENDONCA, Berenice B. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertility and Sterility*, v. 111, n. 1, p. 7-12, 2019.
6. GOMES LG, MADUREIRA G, MENDONCA BB, BACHEGA TA. Mineralocorticoid replacement during infancy for salt wasting congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):147-52.
7. GRECSÓ, N. et al. Storage stability of five steroids and in dried blood spots for newborn screening and retrospective diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *PLoS (Public Library of Science) One - San Francisco*, v. 15, n. 5, p. 724, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233724>. Acesso em: 9 jan. 2025.

8. HANNAH-SHMOUNI, Fady; CHEN, Wuyan; MERKE, Deborah P. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. [s.l.], v.23, n.2, p. 181-192, Abr/Abr. 2009.
9. LIVADAS, Sarantis; STRATAKIS, Constantine A.; MACUT, Djuro. Congenital Adrenal Hyperplasia, Unresolved Issues and Implications on Clinical Management. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 170, 2020.
10. MALLAPPA, Ashwini; MERKE, Deborah P. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 18, n. 6, p. 337-352, 2022.
11. MERKE, Deborah P. et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 106, n. 5, p. e2063-e2077, 2021.
12. NORDENSTRÖM, Anna; LAJIC, Svetlana; FALHAMMAR, Henrik. Long-term outcomes of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism*, v. 37, n. 4, p. 587-598, 2022.
13. PARSA, Alan A.; NEW, Maria I. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 165, p. 2-11, 2017.
14. PODGÓRSKI, Rafał et al. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochimica Polonica*. V.65, n.1, p. 25-33, Mar. 2018.
15. SAN MARTÍN, P.; EUGENIO RUSSMANN, M. L.; MENDELUK, G.; FIERRO, M. F.; MARINO, R.; PARDES, E. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) in adult males: Clinical presentation, hormone function and the detection of adrenal and testicular adrenal rest tumors (TARTs). *Endocrinology, Diabetes & Nutrition (English Edition)*, Barcelona, v. 68, n. 4, p. 227-235, abr. 2021.
16. SILVA, A. B.; SANTOS, R. M. Diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita: importância da triagem neonatal. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, 95., 2019, Rio de Janeiro. Anais do 95º Congresso Brasileiro de Pediatria. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019. p. 123-125.
17. SPEISER, P. W.; ARLT, W.; AUCHUS, R. J.; BASKIN, L. S.; CONWAY, G. S.; MERKE, D. P.; et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bethesda, v. 103, n. 11, p. 4043-4088, nov. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem> Acesso em: 29 de dezembro de 2024.
18. SPEISER PW, WHITE PC, BACHEGA TA. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood. *Semin Reprod Med*. 2012;30(5):400-9.
19. WITCHEL, Selma Feldman. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal Of Pediatric And Adolescent Gynecology*. V.30, n.5, p. 520-534 Abr. 2017.

## PERGUNTAS

**1. Qual é a enzima cuja deficiência é a principal causa da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) clássica?**

- a) 11 $\beta$ -hidroxilase
- b) 21-hidroxilase
- c) 17 $\alpha$ -hidroxilase
- d) 11-desoxicortisol

**2. Quais são os principais sintomas precoces da HAC perdedora de sal em recém-nascidos?**

- a) Hipertensão, hipernatremia e hipoglicemia
- b) Hiponatremia, hipercalemia e hipotensão
- c) Hipercalcemia, hipoglicemia e hipotensão
- d) Hipernatremia, hipercalemia e hipertensão

**3. Qual é o principal biomarcador utilizado no teste do pezinho para a triagem da HAC?**

- a) Cortisol
- b) Androstenediona
- c) 17-hidroxiprogesterona (17-OHP)
- d) Testosterona

**4. Explique o impacto da deficiência de aldosterona e cortisol na fisiopatologia da HAC perdedora de sal.**

**5. Descreva as principais estratégias de tratamento para pacientes com HAC clássica perdedora de sal.**

# HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - FORMA CLÁSSICA NÃO PERDEDORA DE SAL (VIRILIZANTE SIMPLES)

---

**Lara Cardoso Costa**

**Lucas Gabriel Leonardi**

**Gabriel Marangoni Ribeiro Ferreira**

**Ivana Araújo**

## INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita é um déficit hereditário na síntese de cortisol, o que está relacionado, na maioria dos casos, a uma mutação no gene CYP21A2, responsável pela expressão da enzima 21-hidroxilase. Esse transtorno, que pode se manifestar clinicamente desde o período neonatal, pode ser classificado, com base na intensidade da diminuição da atividade enzimática, em forma clássica (na qual ela é ausente ou severamente reduzida) e forma não clássica (na qual ocorre uma redução menos intensa) (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

A forma clássica pode ser ainda subdividida em perdedora de sal (na qual a atividade enzimática é ausente ou insignificante, o que leva a um déficit

na síntese tanto de cortisol quanto de aldosterona, provocando um desequilíbrio hidroeletrólítico severo, que pode evoluir para hiponatremia, hipercalcemia, acidose e choque) e não perdedora de sal, também denominada virilizante simples (na qual a atividade enzimática também é muito reduzida, mas sem alterações importantes na síntese de aldosterona, de modo que suas manifestações clínicas se concentram no déficit da síntese de cortisol e sua repercussão em outras cascatas bioquímicas) (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022). Este capítulo se destina à discussão sobre a forma virilizante simples.

O déficit na expressão de 21-hidroxilase perverte o mecanismo de feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a uma superprodução de substâncias precursoras do cortisol, metabolizadas então por vias alternativas que culminam na síntese excessiva de andrógenos adrenais e levam ao hiperandrogenismo. Esse quadro pode causar, em mulheres: baixa estatura, alopecia, hirsutismo, dismenorrea,

anovulação, síndrome dos ovários policísticos (SOP) secundária, anormalidades genitais e masculinização social e psicosssexual. Já em homens, pode causar: baixa estatura, alopecia, diminuição da testosterona (por feedback negativo das gonadotrofinas supressoras de androstenediona), produção reduzida de espermatozóides e tumor de restos adrenais testiculares (TART) (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2021).

O aparecimento de manifestações clínicas logo após o nascimento, sobretudo na hiperplasia adrenal congênita clássica, faz com que o diagnóstico seja realizado rapidamente na maior parte dos casos, a partir da triagem neonatal de 21-hidroxilase, sendo também indicada a avaliação dos níveis de cortisol e do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Após o diagnóstico bioquímico, podem ser realizados testes genéticos para avaliar a existência de mutações no gene CYP21A2 (CERA *et al.*, 2022).

O prognóstico da maioria dos pacientes é bom, desde que o tratamento seja iniciado prontamente, que consiste na reposição hormonal de cortisol com anti-inflamatórios glicocorticóides, como prednisona, prednisolona, metilprednisolona e hidrocortisona, sendo esta última associada a melhores resultados no longo prazo (WHITTLE; FALHAMMAR, 2019). Nas seções seguintes, cada um desses aspectos da doença será abordado mais profundamente.

## **BASES GENÉTICAS**

O gene CYP21A2 expressa a 21-hidroxilase, uma enzima do citocromo P450 de 495 aminoácidos. Mutações de CYP21A2 correspondem a mais de 90% dos casos de hiperplasia adrenal congênita. Ele está localizado no braço curto do cromossomo 6 (banda 6p21.3), na região do antígeno leucocitário humano (HLA) classe III, distando cerca de 30 kb do pseudogene CYP21A1, com o qual compartilha uma homologia de sequência de 98%, mas que é incapaz de expressar uma proteína funcional por conta de cerca de 10 mutações deletérias. Ambos os genes são organizados em tandem com os genes C4A e C4B, responsáveis pela expressão do fator C4 do sistema complemento, sendo essa unidade C4/CYP21 flanqueada pelos genes STK19 no lado telomérico e TNXB no lado centromérico, formando o chamado módulo RCCX (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

O alto grau de homologia entre CYP21A2 e CYP21A1 permite eventos de recombinação intergênica que resultam na transferência de sequências deletérias do pseudogene para o gene ativo, o que corresponde à aproximadamente 70% das mutações da 21-hidroxilase causadoras de doenças. Dentre as mutações conhecidas relacionadas à recombinação entre esses genes, as mais comuns são: p.P30L, IVS2-13A/C>G, deleção de 8bp, p.I172N, cluster de exon 6 (p.I236N, p.V237E e p.M239K), p.V281L, p.Leu307fs, p.Q318X, p.R356W e p.P453S. Cerca de 30% das demais doenças relacionadas a mutações de CYP21A2 são decorrentes de genes quiméricos CYP21A1/CYP21A2, geralmente originados por desalinhamentos durante a meiose. Há 9 variações quiméricas conhecidas do gene CYP21A1/CYP21A2, nomeadas como CH-1 a CH-9 (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

As diferentes mutações de CYP21A2 afetam a atividade da 21-hidroxilase em diferentes níveis de gravidade, de modo que é possível estabelecer certa correlação entre genótipo e fenótipo. Essas mutações podem ser classificadas em 4 grupos: 0 (no qual a atividade enzimática está totalmente abolida, característica da forma perdedora de sal, associado às mutações: deleção de 30 kb, deleção de 8 pb, cluster de exon 6, p.Q318X, p.R356W e p.Leu307fs), A (no qual a atividade enzimática é inferior a 1%, também característica da forma perdedora de sal, associado à mutação IVS2-13A/C>G), B (no qual a atividade enzimática é de 1 a 2%, característica da forma virilizante simples, associado às mutações: p.I172N e p.I77T) e C (no qual a atividade enzimática é de 20 a 60%, característica das formas não clássicas, associado às mutações: p.V281L, p.R339H, p.P453S e p.P30L) (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

No Brasil, as mutações mais frequentes são: p.V281L (26,6%) e IVS2-13A/C>G (21,1%). A mutação p.I172N, uma das associadas à forma virilizante simples, possui uma frequência de 7,5%. Mutações em outros genes também são capazes de provocar a hiperplasia adrenal congênita, embora com frequência reduzida. O gene CYP11B1 (responsável pela expressão de 11 $\beta$ -hidroxilase), localizado na banda 8q24.3, está associado de 5 a 8% dos casos da doença. O gene CYP17A1 (responsável pela expressão de 17 $\alpha$ -hidroxilase), localizado na banda 10q24.32, está associado de 1% dos casos da doença. Há ainda outras formas mais raras, com frequência desconhecida (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

## FISIOPATOLOGIA

A hiperplasia adrenal congênita é uma patologia que apresenta um déficit hereditário na síntese do cortisol, normalmente sendo causada pela falta da enzima 21-hidroxilase devido à mutação no gene CYP21A2. Então, com a diminuição da síntese do cortisol haverá algumas complicações como a perda da inibição do feedback negativo do cortisol, aumento do hormônio liberador de corticotrofina hipotalâmico (CRH) e aumento da secreção do hormônio adrenocorticotrófico pituitário (ACTH). Além disso, a diminuição da atividade da enzima 21-hidroxilase irá aumentar as concentrações de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e progesterona (WITCHEL, 2017).

Primeiramente, é necessário entender como é a síntese do colesterol sem nenhuma alteração, ela começa com a enzima CYP11A1 convertendo colesterol em pregnenolona com o auxílio da proteína reguladora aguda esteroideogênica (StAR) que atua no influxo de colesterol. Assim que o colesterol se torna pregnenolona, esta pode seguir dois caminhos, um que acontece na zona glomerulosa e outro na zona fasciculada. Na zona glomerulosa, a pregnenolona convertida em progesterona pela 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 codificada por HSD3B2, enquanto na zona fasciculada ela é convertida em 17-hidroxipregnenolona pela enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase codificada pela CYP17A1 (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

Na zona glomerulosa, a progesterona é convertida em desoxicorticosterona pela 21-hidroxilase codificada pela CYP21A2, após isso a desoxicorticosterona se torna aldosterona pela ação da aldosterona sintase codificada pela CYP11B2. Na zona fasciculada, a 17-hidroxipregnenolona é convertida por duas enzimas que levam para vias diferentes, a 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 que converte em 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e a 17 $\alpha$ -hidroxilase em dehidroepiandrosterona (DHEA). Continuando a formação do cortisol, o 17-OHP é transformado em cortisol pela 11 $\beta$ -hidroxilase (WITCHEL, 2017).

Então, como já dito anteriormente, a pessoa com hiperplasia adrenal congênita apresentará uma mutação no gene CYP21A2 que codifica a enzima 21-hidroxilase, havendo uma diminuição da atividade dessa enzima. A forma virilizante ou clássica não perdedora de sal tem menor ação dessa enzima, mas tem quantidade suficiente para produzir aldosterona, que a forma clássica perdedora de sal ou não virilizante não tem, e continua sem produzir cortisol. Sendo assim, as principais manifestações clínicas estão relacionadas com as concentrações elevadas dos substratos próximos à enzima, progesterona e o 17-OHP, outro fator é o aumento do fluxo pela via alternativa ou backdoor que está relacionado com o excesso de andrógeno (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

Na via alternativa, a progesterona ou o 17-OHP são reduzidos para 5 $\alpha$ -hidroprogesterona e novamente é reduzido se tornando alopregnanolona, após se tornar alopregnanolona a CYP17A1 vai convertê-lo em hidroxilopregnanolona e então em androsterona que é um metabólito inativo da androstenediona e da testosterona. Além disso, os andrógenos também são gerados pela via clássica por meio da conversação de 17-OHP em androstenediona (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

## SINTOMAS

A deficiência da enzima 21-hidroxilase interfere na síntese normal de glicocorticoides e mineralocorticoides, resultando no acúmulo de precursores hormonais que são desviados para a via dos andrógenos, causando manifestações clínicas distintas em meninos e meninas. Os sintomas podem variar em intensidade, dependendo do grau de deficiência enzimática e do nível de exposição aos andrógenos durante o desenvolvimento fetal (BARRA; SILVA, 2022).

Em recém-nascidos do sexo feminino, os sinais mais característicos da HAC clássica virilizante simples incluem a presença de genitália ambígua, frequentemente identificada no exame físico logo após o nascimento. A virilização varia em grau, indo desde clitoromegalia discreta até a fusão quase completa dos grandes lábios, resultando em um aspecto escrotal. O único orifício perineal, comum nesses casos, pode refletir a fusão entre a uretra e a vagina, formando um seio urogenital. Apesar dessas alterações externas, a genitália interna feminina, composta pelo útero, trompas de falópio e vagina superior, desenvolve-se normalmente, já que as estruturas de Müller não são impactadas pela produção excessiva de andrógenos. Em alguns casos, o diagnóstico de ambiguidade genital pode ser antecipado por achados suspeitos em ultrassonografias realizadas no período pré-natal (WITCHEL, 2017).

Em bebês do sexo masculino, a HAC clássica virilizante simples geralmente não apresenta alterações na genitália externa, o que dificulta a identificação precoce da condição. Esses recém-nascidos apresentam genitália externa normal, sem ambiguidade, e podem parecer saudáveis no período neonatal imediato. Contudo, sinais clínicos relacionados ao excesso de andrógenos podem surgir mais tarde, como o crescimento acelerado, aumento do tamanho do pênis e o desenvolvimento de características sexuais secundárias antes da idade adequada. Ainda que os testículos permaneçam de tamanho pré-púbere, o aumento do falo é um indicativo do desbalanço hormonal (WITCHEL, 2017).

Em ambos os sexos, o excesso de andrógenos no período pós-natal pode levar a características como pubarca prematura, que se manifesta com o surgimento precoce de pelos pubianos, axilares e odor apócrino. Outros sinais incluem aceleração do crescimento linear, maturação esquelética avançada e baixa estatura final na vida adulta, causada pela fusão precoce das epífises ósseas. Em meninas, a progressão da clitoromegalia pode ser observada, enquanto nos meninos o aumento fálico pode se tornar evidente, acompanhado por sinais adicionais de puberdade precoce (WITCHEL, 2017).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pré-natal é possível quando ambos os pais possuem mutações no gene CYP21A2, geralmente identificado após um filho com a condição (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022). Métodos invasivos, como análise de hormônios no líquido amniótico ou amostragem de vilosidades coriônicas, são utilizados, mas devem ser realizados apenas se os resultados influenciarem no manejo ou tratamento (SALOMON *et al.*, 2019). A amostragem de vilosidades coriônicas, disponível a partir da 10<sup>a</sup> semana gestacional, permite acesso mais precoce ao DNA fetal em comparação à amniocentese, realizada entre as semanas 12-14, ambos os procedimentos têm um pequeno risco de perda fetal (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

O DNA fetal livre pode ser isolado do plasma materno e desaparece após o parto, evitando interferências em gestações subsequentes, a tipagem sexual fetal por PCR pode ser realizada entre as semanas 6-9, auxiliando no uso direcionado de Dex para evitar tratar fetos masculinos desnecessariamente (DONDORP; DE WERT, 2019). Embora a identificação de mutações no gene CYP21A2 por sequenciamento de DNA livre seja desafiadora devido à presença de mutações no pseudogene CYP21A1P, o sequenciamento direcionado pode identificar SNPs flanqueando o CYP21A2 e determinar os alelos herdados pelo feto. Apesar de promissora, essa técnica é cara, requer recursos especializados (DONDORP; DE WERT, *et al.*, 2019).

O diagnóstico genético pré-implantação (PGD) é usado em famílias com risco de condições genéticas graves, permitindo a implantação de embriões sem o distúrbio, o procedimento exige fertilização in vitro e, preferencialmente, uma biópsia do trofotoderma

do blastocisto no 5º a 6º dia, sem comprometer a massa celular que formará o feto (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022). Quando o primeiro corpo polar do oócito é analisado, o diagnóstico ocorre antes da fertilização, mas limita a avaliação ao material genético materno, o procedimento não aumenta o risco de anomalias fetais, mas danos ao embrião durante o processo podem ser letais (MELIN *et al.*, 2020).

O diagnóstico da deficiência de 21-hidroxilase clássica é feito ao nascer, com sinais clínicos e confirmação por exames como 17-hidroxiprogesterona e, se necessário, teste com corticotropina, avaliam-se também os níveis de cortisol e RAA. Além disso, lactentes com triagem positiva devem ser encaminhados a um endocrinologista pediátrico, se disponível (NUNES NETO *et al.*, 2023).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) identifica precocemente doenças em recém-nascidos assintomáticos para garantir diagnóstico, tratamento e acompanhamento pelo SUS. O teste do pezinho, principal exame do programa, detecta seis doenças, dentre elas a hiperplasia adrenal congênita, que podem causar danos graves ou até morte se não tratadas a tempo (NUNES NETO *et al.*, 2023). A triagem permite diagnosticar a forma clássica virilizante simples, corrigir o sexo social em meninas com virilização genital e iniciar reposição hormonal para prevenir pseudo-puberdade precoce e baixa estatura (WITCHEL *et al.*, 2019).

Na HAC clássica, a deficiência enzimática eleva a 17-hidroxiprogesterona, que ultrapassa 50 ng/mL nos pacientes sintomáticos, o diagnóstico é feito pela dosagem desta enzima, mas o uso de corticosteróides maternos no final da gestação pode reduzir seus níveis na triagem neonatal, a androstenediona e testosterona também estão aumentadas nestes casos (MORAIS *et al.*, 2020).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento principal da deficiência de 21-hidroxilase é a reposição de glicocorticóides e, quando necessário, de aldosterona, doses suprafisiológicas são usadas para suprimir ACTH e andrógenos, mas é crucial equilibrar as doses para evitar crises renais por deficiência ou efeitos adversos, como baixa estatura e obesidade, por excesso (MERKE *et al.*, 2021). A terapia atual ainda apresenta limitações, levando a maior mortalidade e problemas de saúde devido ao controle inadequado do excesso de andrógenos (BARRA *et al.*, 2022).

A hiperplasia adrenal congênita clássica é tratada com hidrocorticóides orais e corticóides minerais, a hidrocortisona, por sua meia-vida curta, reduz os efeitos colaterais associados a hidrocorticóides mais potentes, como prednisona e dexametasona, já o acetato de abiraterona, um inibidor 450c17, mostrou eficácia em normalizar a androstenediona em mulheres com HAC clássica de difícil controle (NUNES NETO *et al.*, 2023).

A reposição de mineralocorticóides na HAC clássica é feita com fludrocortisona, administrada a todos os recém-nascidos diagnosticados, mesmo antes da hiponatremia, neonatos e crianças pequenas requerem doses maiores (100-200 µg/dia), devido à resistência relativa e aos efeitos da 17-hidroxiprogesterona elevada (BONFIG *et al.*, 2018). O tratamento inclui monitoramento frequente de eletrólitos, renina plasmática e PA, com ajuste gradual das doses para evitar hipertensão, bebês também necessitam de suplementação de NaCl (1-2 g/dia), salvo em casos de altas doses de fludrocortisona (0,1 mg equivale a 1 mg de hidrocortisona, permitindo ajuste da dose desta última em crianças pequenas) (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

Crianças devem ser monitoradas regularmente: a cada 3 meses até 18 meses e, depois, a cada 4 a 6 meses ou com maior frequência após ajustes na dosagem, glicocorticóides de ação prolongada devem ser evitados em crianças em crescimento, exceto em curtos períodos, e sua dose deve ser reduzida rapidamente após alcançar o controle hormonal (ENGBERG *et al.*, 2020).

A puberdade dificulta o controle hormonal, devido a alterações na farmacocinética, exigindo doses maiores de glicocorticóides, contudo, doses superiores a 17 mg/m<sup>2</sup>/dia devem ser usadas com cautela para evitar impacto negativo na altura final. O foco deve ser na menor dose eficaz, priorizando o crescimento em vez de níveis hormonais arbitrários (REISCH *et al.*, 2019).

A transição da adolescência para a assistência médica adulta é desafiadora e requer abordagem multidisciplinar para garantir adesão ao tratamento e evitar crises adrenais, o regime de tratamento deve ser ajustado às necessidades dos adultos, incluindo reavaliação da reposição de MC (ENGBERG *et al.*, 2020).

Cuidados específicos incluem acompanhamento ginecológico para mulheres com irregularidades menstruais, hirsutismo ou planos de gravidez, e exames regulares em homens para detectar TARTs, ademais, todos os pacientes devem ser orientados sobre riscos de fertilidade reduzida e receber aconselhamento psicossocial e genético (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

## REFERÊNCIAS

BARRA, C. B.; SILVA, I. N. Management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children and adolescents. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 32, p. e-32209, 2022.

BARRA, C. B. et al. Pharmacogenomic markers of glucocorticoid response in congenital adrenal hyperplasia. **PLoS One**, v. 17, n. 12, p. e0279298, 2022.

BONFIG, W. et al. Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 89, n. 1, p. 7-12, 2018.

- CERA, G. et al. Pregnancy and prenatal management of congenital adrenal hyperplasia. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 20, p. 6156, 2022.
- CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN, H. L. et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. **Endocrine Reviews**, v. 43, n. 1, p. 91-159, 2022.
- CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN, H. L. et al. Management of endocrine disease: gonadal dysfunction in congenital adrenal hyperplasia. **European Journal of Endocrinology**, v. 184, n. 3, p. R85-R97, 2021.
- DONDORP, W.; DE WERT, G. Refining the ethics of preimplantation genetic diagnosis: A plea for contextualized proportionality. **Bioethics**, v. 33, n. 2, p. 294-301, 2019.
- ENGBERG, H. et al. Identity, sexuality, and parenthood in women with congenital adrenal hyperplasia. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 33, n. 5, p. 470-476, 2020.
- HANNAH-SHMOUNI, F.; CHEN, W.; MERKE, D. P. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 46, n. 2, p. 435-458, 2017.
- MELIN, J. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of hydrocortisone therapy in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 4, p. e1729-e1740, 2020.
- MERKE, D. P. et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 5, p. e2063-e2077, 2021.
- MORAIS, L. R. et al. A importância da triagem neonatal como diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10814-10825, 2020.
- NUNES NETO, S. T.; BHERING, C. A.; OURIQUES, N. S. Hiperplasia Adrenal Congênita. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 4, p. e12771, 2023.
- REISCH, N. Revisão de problemas de saúde em pacientes adultos com hiperplasia adrenal congênita clássica devido à deficiência de 21-hidroxilase. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, n. 2-3, p. 171-177, 2019.
- SALOMON, L. J. et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 54, n. 4, p. 442-451, 2019.
- WITCHEL, S. F. Congenital adrenal hyperplasia. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 30, n. 5, p. 520-534, 2017.
- WITCHEL, S. F. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: beyond 17-hydroxyprogesterone concentrations. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 3, p. 257-259, 2019.
- WHITTLE, E.; FALHAMMAR, H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 6, p. 1227-1245, 2019.

## PERGUNTAS

**1. Qual é a principal causa da hiperplasia adrenal congênita clássica não perdedora de sal?**

- a) Deficiência de 17-hidroxiase
- b) Mutação no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxiase
- c) Deficiência de aldosterona
- d) Superprodução de cortisol

**2. Qual é a principal manifestação clínica da hiperplasia adrenal congênita clássica virilizante simples em recém-nascidos do sexo feminino?**

- a) Pubarca precoce
- b) Aumento do tamanho do pênis
- c) Disfunção renal
- d) Genitália ambígua, com clitoromegalia e fusão dos grandes lábios

**3. Qual é o tratamento inicial recomendado para pacientes com hiperplasia adrenal congênita clássica não perdedora de sal?**

- a) Inibidores de 11 $\beta$ -hidroxiase
- b) Terapia com antibióticos
- c) Reposição hormonal com glicocorticóides e, se necessário, mineralocorticóides
- d) Cirurgia para correção da genitália ambígua

**4. Explique como a mutação no gene CYP21A2 leva ao desenvolvimento da hiperplasia adrenal congênita clássica não perdedora de sal e descreva suas principais consequências hormonais.**

**5. Quais são as principais diferenças entre a forma clássica perdedora de sal e a forma não perdedora de sal (virilizante simples) da hiperplasia adrenal congênita?**

# HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA – FORMA NÃO-CLÁSSICA

---

**Ana Clara Freitas Maiolini**

**Luisa Affonso Adário**

**Maraysa Ribeiro Silva**

**José Antônio Dias Garcia**

## INTRODUÇÃO

A hiperplasia congênita da suprarrenal (HCSR) compreende um grupo de doenças genéticas autossômicas recessivas que afetam a esteroidogênese adrenal, resultando em deficiência na síntese de cortisol. Como consequência, ocorre aumento da produção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), estimulando a hiperplasia do córtex adrenal. A maioria dos casos é causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase (21-OH), sendo a apresentação clínica variável desde formas clássicas graves, diagnosticadas na infância, até as formas não clássicas (HCSRNC), frequentemente subdiagnosticadas e manifestadas tardiamente com sinais de hiperandrogenismo, como hirsutismo e irregularidades menstruais (AZEVEDO et al., 2014; ADRIAANSEN et al., 2022).

A HCSRNC é caracterizada por níveis residuais de atividade enzimática, suficientes para manter a produção basal de glicocorticoides e mineralocorticoides, mas acompanhados de produção excessiva de andrógenos adrenais. Apesar de, em geral, os níveis basais de cortisol serem normais, a resposta ao estresse pode ser insuficiente em alguns pacientes, o que reforça a necessidade de um plano terapêutico individualizado. Adicionalmente, o manejo da HCSRNC enfrenta desafios relacionados ao impacto potencial do tratamento com glicocorticoides em doses supranormais sobre a saúde óssea e metabólica, além dos efeitos adversos do excesso de andrógenos não tratado (ADRIAANSEN et al., 2022).

Dessa forma, a compreensão dos aspectos genéticos, clínicos e terapêuticos da HCSRNC é essencial para a elaboração de abordagens clínicas eficazes, particularmente em pediatria, endocrinologia e saúde reprodutiva, áreas que frequentemente lidam com essa condição (AZEVEDO et al., 2014).

## **BASES GENÉTICAS DA HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRA-RENAL NA FORMA NÃO CLÁSSICA**

A Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC) é um distúrbio genético autossômico recessivo causado principalmente por mutações no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase, essencial para a síntese de cortisol. Esse gene está localizado na região do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6, próximo ao pseudogene CYP21A1P, que frequentemente participa de recombinações genéticas, levando a deleções ou conversões gênicas. Essas alterações resultam em uma atividade residual enzimática variável, característica central da forma não clássica da HCSR (JHA; TURCU, 2021; ADRIAANSEN et al., 2022).

Pacientes com HCSRNC geralmente possuem uma combinação heterozigótica composta de mutações no CYP21A2, com um alelo contendo uma variante branda, como V281L, e outro apresentando uma mutação mais severa. Essa configuração permite a preservação de 20-60% da atividade enzimática, o que é suficiente para evitar sintomas graves de insuficiência adrenal, mas resulta em hiperandrogenismo devido ao desvio da produção de precursores esteroidais para a via dos andrógenos (AZEVEDO et al., 2014; JHA; TURCU, 2021).

Além disso, existe uma correlação significativa entre o genótipo e o fenótipo, especialmente em casos extremos. Enquanto mutações como P30L e I172N estão associadas a apresentações mais leves, outras, como grandes deleções ou mutações de sentido trocado, podem ocasionar uma apresentação clínica mais grave, incluindo a forma virilizante simples da HCSR. A variabilidade clínica dentro das mutações intermediárias demonstra a complexidade dos mecanismos genéticos subjacentes (JHA; TURCU, 2021).

A genotipagem do CYP21A2 não apenas confirma o diagnóstico em casos duvidosos, mas também desempenha um papel importante no aconselhamento genético. Em casais onde um ou ambos os parceiros têm HCSRNC, o risco de transmissão de formas clássicas da doença pode ser estimado com maior precisão. Essa informação é essencial para orientar decisões reprodutivas e monitoramento pré-natal, especialmente em populações com alta prevalência de HCSR, como judeus asquenazes e hispânicos (AZEVEDO et al., 2014; JHA; TURCU, 2021).

## **FISIOPATOLOGIA**

A Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC) é causada por alterações no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase. Essa enzima desempenha um papel essencial na produção de cortisol, ajudando a converter a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-desoxicortisol, um precursor direto do cortisol. Quando a atividade da 21-hidroxilase é parcialmente comprometida, como na HCSRNC, o corpo não consegue produzir cortisol de maneira eficiente. Para compensar, a hipófise libera mais hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), estimulando as glândulas suprarrenais (JHA; TURCU, 2021; ADRIAANSEN et al., 2022).

Como o caminho normal de produção de cortisol está “bloqueado”, os precursores acumulados (como a 17-OHP) são desviados para a produção de andrógenos, como androstenediona e testosterona. Esse excesso de andrógenos é o que causa os sintomas característicos da HCSRNC. Porém, diferentemente da forma clássica da doença, na HCSRNC a atividade residual da 21-hidroxilase ainda é suficiente para manter os níveis basais de cortisol e aldosterona próximos ao normal, o que evita crises graves de insuficiência adrenal (AZEVEDO et al., 2014; JHA; TURCU, 2021).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da HCSRNC variam muito de pessoa para pessoa, dependendo do grau de atividade enzimática residual. Nas mulheres, o excesso de andrógenos pode levar a:

- **Acne e pele oleosa**, devido à estimulação excessiva das glândulas sebáceas;
- **Hirsutismo**, ou seja, crescimento de pelos em áreas típicas de padrão masculino, como rosto e tórax;
- **Irregularidades menstruais**, como ciclos longos (oligomenorreia) ou ausência de menstruação (amenorreia);
- **Infertilidade**, causada pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.
- Nas crianças, os sinais mais comuns incluem:
- **Pubarca precoce**, ou seja, o aparecimento antecipado de pelos pubianos;
- **Aceleração da idade óssea**, que pode impactar o crescimento a longo prazo.

Nos homens, os sintomas costumam ser mais leves ou até ausentes, já que a produção testicular de andrógenos supera a adrenal, mascarando o efeito do excesso hormonal. Muitos homens só descobrem que possuem HCSRNC ao realizar testes genéticos para investigar a condição em familiares ou durante avaliações de infertilidade (JHA; TURCU, 2021).

Ao comparado com outras patologias, a HCSRNC muitas vezes é confundida com a síndrome dos ovários policísticos (SOP), pois ambas compartilham sintomas como hirsutismo, acne e ciclos menstruais irregulares. No entanto, mulheres com HCSRNC geralmente apresentam menor frequência de irregularidades menstruais e maior predisposição genética documentada. Testes laboratoriais, como a dosagem de 17-OHP, são fundamentais para diferenciar essas condições (ADRIAANSEN et al., 2022; AZEVEDO et al., 2014).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC) é realizado através da combinação de avaliação clínica e exames laboratoriais. O principal exame para triagem é a dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em amostras coletadas pela manhã, no início da fase folicular, para mulheres. Em casos de valores limítrofes, é indicado o teste de estímulo com ACTH, no qual um aumento significativo de 17-OHP confirma o diagnóstico. Além disso, testes genéticos para identificação de mutações no gene **CYP21A2** podem ser realizados para confirmar o diagnóstico e ajudar no aconselhamento genético, especialmente em casos de sobreposição com outras condições, como a síndrome dos ovários policísticos (ADRIAANSEN et al., 2022; JHA; TURCU, 2021).

## TRATAMENTO

O manejo da HCSRNC é individualizado e depende da gravidade dos sintomas. Em pacientes assintomáticos, o tratamento muitas vezes não é necessário. Em mulheres com hiperandrogenismo, contraceptivos orais combinados são a terapia de primeira linha, pois ajudam a regular os ciclos menstruais e reduzem os níveis de andrógenos. Quando o hirsutismo ou acne são severos, pode-se adicionar antiandrógenos, como a espironolactona. Glicocorticoides em doses baixas podem ser usados em casos específicos, como crianças com pubarca precoce ou mulheres com infertilidade, para suprimir os níveis de ACTH e reduzir a produção de andrógenos (AZEVEDO et al., 2014; JHA; TURCU, 2021).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico da HCSRNC é geralmente favorável, especialmente quando os sintomas são bem manejados. A maioria dos pacientes mantém níveis normais de cortisol e aldosterona em condições basais, o que minimiza o risco de crises adrenais. Mulheres tratadas podem alcançar uma qualidade de vida semelhante à de indivíduos saudáveis, incluindo fertilidade preservada, quando manejadas adequadamente. Apesar disso, o acompanhamento regular é essencial para prevenir complicações de longo prazo, como efeitos adversos de medicamentos ou exacerbações de sintomas (ADRIAANSEN et al., 2022; AZEVEDO et al., 2014).

## REFERENCIAS

ADRIAANSEN, B. P. H. et al. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, art. 1064024, 2022.

AZEVEDO, T. et al. Hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica – aspectos relevantes para a prática clínica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v. 9, n. 1, p. 59-64, 2014.

JHA, S.; TURCU, A. F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia: what do endocrinologists need to know? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 50, n. 1, p. 151-165, 2021.

## PERGUNTAS

**1- Quais são as principais mutações genéticas responsáveis pela Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC)?**

- a) Mutação no gene CYP21A1P
- b) Mutações no gene CYP21A2, como V281L e P30L
- c) Deleções no gene CYP21A2 apenas
- d) Mutações no gene CYP21A2 e alterações no gene HLA

**2- Qual é a importância da genotipagem do gene CYP21A2 no diagnóstico e aconselhamento genético da HCSRNC?**

- a) Confirmar o diagnóstico em casos duvidosos e orientar sobre o risco de transmissão das formas clássicas
- b) Determinar o tipo exato de mutação presente no gene
- c) Evitar a formação de variantes genéticas graves
- d) Ajudar a prevenir a manifestação de sintomas de insuficiência adrenal

**3- Descreva as manifestações clínicas da Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC), diferenciando os sintomas mais comuns em mulheres, crianças e homens. Como as variações na atividade enzimática residual influenciam a apresentação clínica da doença?**

**4- Explique os principais métodos diagnósticos para a Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC), destacando a importância da dosagem de 17-hidroxiprogesterona e do teste de estímulo com ACTH. Discuta como esses exames ajudam a diferenciar a HCSRNC de outras condições com sintomas semelhantes, como a síndrome dos ovários policísticos. 5- Qual é a abordagem terapêutica inicial para mulheres com hiperandrogenismo devido à Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC)?**

- a) Uso de glicocorticoides em doses baixas
- b) Contraceptivos orais combinados
- c) Antiandrógenos como a espironolactona
- d) Observação sem tratamento

**5- Qual é a abordagem terapêutica inicial para mulheres com hiperandrogenismo devido à Hiperplasia Congênita da Supra-Renal na forma não clássica (HCSRNC)?**

- a) Uso de glicocorticoides em doses baixas
- b) Contraceptivos orais combinados
- c) Antiandrógenos como a espironolactona
- d) Observação sem tratamento

## DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

---

**Maria Clara Garcia de Oliveira**

**Maria Laura Pereira dos Reis**

**Maria Luiza Valeriano Duarte**

**Gersika Bitencourt Santos Barros**

### INTRODUÇÃO

A deficiência de biotinidase é uma doença onde ocorre um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, em que a atividade catalítica da biotinidase é diminuída ou ausente. A biotinidase é uma enzima responsável pela capacidade de obtenção da vitamina biotina a partir dos alimentos, ela tem sua atividade catalítica diminuída ou ausente. (Ministério da Saúde, 2018). Casos parciais da doença são passíveis de ter poucos ou nenhum sintoma, diferente dos casos profundos, em que caso o tratamento não seja iniciado de maneira efetiva e rápida, há a chance de ocasionar no coma ou na morte. (Saleem et al., 2023). A falta dessa enzima pode gerar uma grande variedade de manifestação de sintomas, como por

exemplo a alopecia, hipotonia, convulsões, retardo do desenvolvimento, lesões cutâneas eritematosas, conjuntivite, perda auditiva e visual, além de morte precoce em casos extremos (Oz et al., 2021).

Na deficiência de biotinidase, ocorre um acúmulo de ácido láctico e alanina decorrente da atividade precária da carboxilase mitocondrial que gera o funcionamento deficiente da piruvato carboxilase. Desde o ano de 1982, os indivíduos afetados pela patologia foram classificados como deficiência profunda (possuem menos de 10% da atividade enzimática sérica média normal) ou deficiência parcial (possuem atividade sérica média normal de 10-30%) (Canda et al., 2020).

Ao que se refere a prevalência da doença, estudos indicaram raridade, com uma incidência de 1:40.000 a 1:60.000 nascimentos no mundo. Alguns países apresentam um maior predomínio em razão da taxa de consanguinidade ser alta, tendo como exemplo a Arábia Saudita e a Turquia (Canda et al., 2020). No Brasil,

dados de uma pesquisa realizada em 2018 apontou uma incidência aproximada de 1:60.000 nascidos vivos em uma população de cerca de 207 milhões de habitantes (Ministério da Saúde, 2018).

## BASES GENÉTICAS

A deficiência de biotinidase é herdada por um padrão de herança autossômico recessivo, sendo necessário, portanto, que ambos os genitores sejam portadores do alelo recessivo para que o indivíduo tenha a doença. Esse padrão de herança está contido no gene *BTD*, que fica localizado no cromossomo 3p25 (Saleem et al., 2023). Esse gene possui um comprimento de 1629 pares de bases, contido em quatro exons. Os tipos de mutações possíveis de serem encontradas são: nonsense, missense, deleções de nucleotídeos simples e múltiplos, deleções/inserções, alélicas compostas e mutações de sítio de splicing crípticas (Canda et al., 2020).

Nesse tipo de deficiência, a biotina, que faz parte do grupo de vitaminas denominadas hidrossolúveis do complexo B, não é capaz de ser liberada a partir da biocitina e de biotinilpeptídeos (que podem ser encontrados em alguns alimentos, como por exemplo ovos, carne, leite e nozes). A biotina atua como cofator para várias enzimas carboxilases, essenciais na produção de ácidos graxos, no processamento de isoleucina e valina e na gliconeogênese. Em indivíduos com deficiência de biotinidase, há uma incapacidade de reutilizar a biotina endógena ou de aproveitar a biotina presente nas proteínas alimentares. Como resultado, ocorre sua excreção pela urina, predominantemente na forma de biocitina, levando a uma redução gradual de seus níveis no organismo (Ministério da Saúde, 2018).

No que tange as mutações já foram identificadas mais de 200 tipos, mas as mais identificadas são: c.98-104delinsTCC, p.Q456H, p.R538C e mutação complexa p.D444H/A171T (Canda et al., 2020). Em um estudo feito na América, foi identificado que a mutação mais prevalente em crianças que foram identificadas como sintomáticas era a c.98-104del7ins3, apresentando uma taxa de 35%. (Oz et al., 2021).

Ao que se refere sobre a relação entre as variantes e os sintomas que podem ser apresentados, percebe-se o vínculo da mutação c.1270G > com os pacientes que manifestam sintomas cutâneos. Já as mutações c.410G > A e c.38\_44delGCGCTGinsTCC foram associadas aos pacientes que apontaram sintomas neurológicos. As mutações mais recente encontradas na deficiência de biotinidase são: c.190G > A (p.Glu64Lys), c.249 + 5G > T, c.228delA (p.Val77) e c.682A > G (p.Ile228Val) (Yılmaz et al., 2024).

Por ser uma deficiência com inúmeros tipos de mutações e com consideráveis consequências sintomáticas, quando um paciente com a deficiência de biotinidase é identificado, o aconselhamento genético torna-se essencial. Para identificar familiares que possam estar em risco, é importante medir a atividade da enzima biotinidase e realizar análises genéticas moleculares (Canda et al., 2020).

## FISIOPATOLOGIA

A biotina, também conhecida como vitamina B7 ou vitamina H, é um coenzima essencial das carboxilases, enzimas envolvidas em processos metabólicos importantes, como o catabolismo de aminoácidos, o metabolismo de ácidos graxos e a gliconeogênese. (Kannan et al., 2023). Essa vitamina hidrossolúvel é obtida, sobretudo, por meio da alimentação, pela produção da microbiota intestinal e pela reciclagem após o uso pelo organismo. Para que seja aproveitada, a biotina precisa ser absorvida adequadamente no intestino pela ação da biotinidase (BTD) (Azevedo et al., 2022).

A biotinidase (BTD) é uma enzima capaz de fragmentar e de reciclar a biotina de fontes ligadas à biocitina e à proteína da dieta, resultando na liberação de biotina e lisina (Kannan et al., 2023). Além disso, a BTD apresenta atividades de biotinil-hidrolase e biotinil-transferase, sendo uma glicoproteína com isoformas que decorrem de variações no grau de sialilação (Wolf, 2016). Com relação à sua função como biotinil-transferase, a BTD transfere a biotina para a histona da biocitina sob condições fisiológicas (Kannan et al., 2023).

A deficiência de biotinidase é uma distúrbio metabólico autossômico recessivo raro que, por apresentar um metabolismo insuficiente da biotina, não recicla adequadamente a biotina de proteínas alimentares ou carboxilase endógenas (Kannan et al., 2023). Como consequência, observa-se uma deficiência de piruvato carboxilase que leva ao acúmulo de ácido láctico e alanina, enquanto a redução da atividade da propionil-CoA carboxilase provoca o acúmulo de propionato, 3-OH propionato e metilcitrato. De forma semelhante, a deficiência da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase resulta no acúmulo de 3-metilcrotonilglicina e 3-hidroxiisolerato, enquanto que a acetil-CoA carboxilase também é comprometida (Canda et al., 2020).

O gene BTD é responsável por regular a síntese da enzima BTD e é o único gene associado à deficiência de BTD. Portanto, a mutação no gene BTD resulta na deficiência profunda e parcial de BTD, classificação com base no nível de BTD presente no soro (Kannan et al., 2023). A parcial (DPaB) é quando há uma atividade sérica da biotinidase que está entre 10%-30% e a profunda (DPB), quando essa atividade está inferior a 10%. O diagnóstico é estabelecido por meio do teste do pezinho, com um valor da atividade da biotinidase inferior a 60 nanomol por minuto por decilitro (Azevedo et al., 2022).

Na deficiência de biotinidase profunda, a criança não realiza a reciclagem da biotina endógena, o que causa a deficiência múltipla de carboxilase (MCD). Agora, em relação à deficiência parcial de biotinidase, os pacientes geralmente são assintomáticos com os sintomas aparecendo apenas em condições de estresse, como em jejum ou infecções virais (Kannan et al., 2023).

Pacientes com deficiência de biotinidase possuem, portanto, razões que podem causar problemas neurológicos, pois a biotina é importante para o desenvolvimento do sistema nervoso central humano e como a biotinidase (BTD) que está presente em partes do cérebro, como o núcleo vermelho, os núcleos do tronco encefálico auditivo inferior e as células de Purkinje cerebelares, são as razões de causar problemas neurológicos entre pacientes com deficiência de biotinidase (BTD) (Kannan et al., 2023).

## SINTOMAS

A deficiência de biotinidase (BTD) é uma condição metabólica rara, capaz de se manifestar com uma ampla variedade de sintomas. No entanto, indivíduos que são diagnosticados antes de desenvolverem sintomas, por exemplo, por meio da triagem neonatal e que recebem tratamento com biotina podem apresentar um desenvolvimento normal (Wolf, 2016).

A maioria dos sintomas de deficiência de biotinidase (BTD) torna-se evidente entre 1 semana de vida e 10 anos, com uma idade média de início em cerca de 3,5 meses. As crianças não tratadas podem manifestar sintomas neurológicos e sinais clínicos, como convulsões, ataxia, hipotonia, perda auditiva, problemas de visão e atraso no desenvolvimento (Kannan et al., 2023).

As manifestações cutâneas incluem erupções, eczema, alopecia, conjuntivite, infecções virais e fúngicas, sobretudo, devido à disfunção imunológica (SALEEM; SIMPSON, 2020). Em casos graves, podem ser observadas crostas, liquenificação e lesões abertas com potencial de evolução para infecções secundárias. Além disso, anormalidades no metabolismo lipídico e na composição da pele podem contribuir para essas manifestações em pacientes com BTD (Canda et al., 2020).

É evidente que esses sintomas são reversíveis com detecção precoce e quando tratados com suplementos, porém, as alterações na visão, a perda auditiva e o atraso no desenvolvimento são irreversíveis. Além disso, a descompensação metabólica, o coma e a morte podem ocorrer se os pacientes não forem tratados (SALEEM; SIMPSON, 2020).

Em pacientes com deficiência de biotinidase (BTD), também há um comprometimento do sistema imunológico, o que diminui a imunidade celular e humoral. Desse modo, crianças com BTD são mais susceptíveis a infecções por *Candida* e bacterianas. Além disso, a deficiência de BTD pode estar associada à malformação fetal (Kannan et al., 2023).

De acordo com a classificação, pacientes com deficiência de biotinidase (DBT) profunda desenvolvem manifestações em idade precoce, sendo as mais comuns convulsões e hipotonia. Sem tratamento adequado, esses pacientes podem evoluir para descompensação metabólica, coma ou até mesmo morte (Canda et al., 2020).

Já a deficiência de biotinidase parcial pode se apresentar da infância à idade adulta com os sintomas que variam de reações cutâneas menores a reações neurológicas maiores, como convulsões, hipotonia e atraso no desenvolvimento. No entanto, esses pacientes com deficiência de biotinidase parcial, geralmente, são assintomáticos, podendo apresentar sintomas durante períodos de estresse ou, em alguns casos, podem nunca apresentá-lo (SALEEM; SIMPSON, 2020).

Portanto, a deficiência de biotinidase (BTD) impede a reciclagem de biotina, o que envolve as principais carboxilases dependentes dessa vitamina e leva ao acúmulo de metabólitos neurotóxicos e epileptogênicos. Dessa forma, os baixos níveis de biotina, a presença de metabólitos tóxicos e a hiperamonemia podem estar envolvidos em diversas anormalidades neurológicas no paciente (Canda et al., 2020).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Deficiência de Biotinidase é realizado por meio de exames laboratoriais, sendo fundamental avaliar o grau de atividade enzimática após a suspeita clínica. Felizmente, no Brasil, o Teste do Pezinho oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) inclui a triagem para essa condição. Esse exame é capaz de identificar quase todos os casos de deficiência, tanto na forma profunda quanto na forma parcial, ainda no período neonatal. (Alves et al, 2021).

O diagnóstico da Deficiência de Biotinidase baseia-se na determinação da atividade da enzima biotinidase. Essa condição pode ser inicialmente suspeitada na triagem neonatal e confirmada por meio da dosagem sérica quantitativa da enzima. Métodos alternativos, como a análise em leucócitos de sangue periférico ou em culturas de fibroblastos obtidas por biópsia de pele, são hoje menos comuns. Um dos testes mais amplamente utilizados na triagem neonatal é o método colorimétrico, que mede a capacidade da enzima de liberar o substrato artificial N-biotinil-p-aminobenzoato. (Lara et al., 2014).

O diagnóstico também pode ser confirmado pelo sequenciamento do gene BTD, método que permite a identificação de cerca de 99% dos casos de Deficiência de Biotinidase. Nos casos em que é detectada apenas uma mutação patogênica ou nenhuma mutação patogênica, recomenda-se a realização de uma análise complementar para investigar possíveis deleções ou duplicações no gene. (Alves et al., 2021).

Apesar de ser um método mais oneroso, o estudo molecular para identificação de mutações no gene BTD é atualmente reconhecido como o padrão-ouro para o diagnóstico da Deficiência de Biotinidase (DB). Esse método oferece maior precisão na confirmação diagnóstica, permitindo a detecção de mutações específicas associadas à condição e contribuindo para um manejo clínico mais personalizado. Além disso, a análise molecular é particularmente útil em casos de triagem inconclusiva ou quando há necessidade de diferenciação entre as formas profunda e parcial da DB. (Lara et al., 2014).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Entre os erros inatos do metabolismo identificados pelo Teste do Pezinho, a Deficiência de Biotinidase destaca-se como uma das condições com tratamento mais simples e eficaz. O manejo terapêutico consiste na reposição de biotina por via oral, em doses previamente estabelecidas para cada caso. Estudos indicam que, ao longo do tratamento, a necessidade de biotina tende a diminuir com o aumento da idade, possibilitando ajustes na dosagem. Quando iniciado precocemente, o tratamento não apenas previne complicações associadas à doença, mas também garante um desenvolvimento neuropsicomotor adequado. (Alves et al., 2021).

A biotina é administrada via oral em doses que variam de 5 a 20 mg por dia para o tratamento, independentemente da idade do paciente. Ademais, o único método eficaz para monitorar a adequação da dose administrada é a dosagem de ácidos orgânicos na urina, que se normaliza quando a suplementação é suficiente. Embora haja consenso quanto ao tratamento da Deficiência Parcial de Biotinidase (DPB), há divergências em relação à Deficiência Profunda de Biotinidase. Ainda assim, recomenda-se o tratamento em ambas as formas da condição. (Lara et al., 2014).

Felizmente, não há relatos de efeitos colaterais associados ao tratamento com biotina, tornando-o seguro. No entanto, o uso de altas doses de biotina pode interferir nos resultados de exames laboratoriais que utilizam a reação biotina-estreptavidina em sua metodologia. Por essa razão, é recomendável que os laboratórios informem sobre a necessidade de suspensão do uso da biotina 72 horas antes da coleta de sangue. A interferência é especialmente relevante em exames hormonais, como aqueles destinados à avaliação da função tireoidiana. A conscientização sobre esse efeito é essencial para garantir a precisão diagnóstica e evitar interpretações errôneas. (Carvalho, 2021)

Diversos estudos têm demonstrado resultados clínicos excelentes no tratamento de indivíduos com Deficiência de Biotinidase (DB), tanto na forma profunda quanto na parcial. No caso da DB parcial, embora os sintomas sejam geralmente menos severos, a recomendação é tratar todas as crianças diagnosticadas para prevenir o surgimento de manifestações clínicas ao longo da vida. Dessa forma, a abordagem precoce e contínua garante a manutenção da saúde e do desenvolvimento adequado, reduzindo o risco de complicações futuras. (Carvalho, 2021)

## REFERÊNCIAS

ALVES, Bruna Leite Moreira et al. Manual acadêmico de neonatologia. Editora CRV, 2021. ISBN 6525113881, 9786525113883

AZEVEDO, Tamara Miranda de et al. Alterações auditivas e deficiência de biotinidase: revisão integrativa da literatura. Revista CEFAC, v. 24, p. e0621, 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Deficiência de Biotinidase. Brasil, 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt\\_da\\_deficiencia\\_de\\_biotinidase-1.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_da_deficiencia_de_biotinidase-1.pdf)

CANDA, Ebru; KALKAN UÇAR, Sema; ÇOKER, Mahmut. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics, v. 11, p. 127-133, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7211084/>.

KANNAN, Balachander et al. A Rare Biotinidase Deficiency in the Pediatrics Population: Genotype–Phenotype Analysis. Journal of Pediatric Genetics, v. 12, n. 01, p. 001-015, 2023.

LARA, Marilis Tissot et al. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. Rev Med Minas Gerais. Belo Horizonte, v.24, n.3, p. 5-7, Dez/Ago. 2014. DOI: 10.5935/2238-3182.20140107

OZ, Ozlem et al. BTD gene mutations in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. JCPSP-JOURNAL OF THE COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS PAKISTAN, v. 31, n. 7, 2021. Disponível em: <https://jcpsp.pk/article-detail/btd-gene-mutations-in-biotinidase-deficiency-genotypephenotype-correlation>.

SALEEM, Hira; SIMPSON, Brittany. Biotinidase Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560607/>.

WOLF, Barry. Biotinidase deficiency and our champagne legacy. Gene, v. 589, n. 2, p. 142-150, 2016.

YILMAZ, Begüm et al. Evaluation of clinical, laboratory, and molecular genetic features of patients with biotinidase deficiency. European Journal of Pediatrics, v. 183, n. 3, p. 1341-1351, 2024.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-023-05376-4>.

## PERGUNTAS

### 1. A deficiência de biotinidase é causada por:

- a) Uma mutação no gene localizado no cromossomo 21.
- b) Uma herança autossômica dominante no gene BTD.
- c) Um erro inato do metabolismo, com herança autossômica recessiva no gene BTD.
- d) Uma mutação apenas em genes mitocondriais.

**2. Quais são os sintomas mais comuns em crianças não tratadas com deficiência profunda de biotinidase?**

- a) Perda de peso, febre alta e palidez.
- b) Convulsões, hipotonia e atraso no desenvolvimento.
- c) Anemia severa, icterícia e dermatite.
- d) Problemas renais, desidratação e vômitos.

**3. Sobre o diagnóstico da deficiência de biotinidase, é correto afirmar que:**

- a) O diagnóstico só pode ser confirmado na idade adulta.
- b) O Teste do Pezinho é capaz de identificar tanto a forma profunda quanto a parcial.
- c) A análise molecular não é recomendada para confirmação diagnóstica.
- d) Os sintomas são suficientes para um diagnóstico definitivo.

**4. Explique a relação entre a deficiência de biotinidase e os sintomas neurológicos observados nos pacientes.**

**5. Discuta a importância do diagnóstico precoce e do tratamento na deficiência de biotinidase.**

# ACONSELHAMENTO GENÉTICO E PERSPECTIVAS FUTURAS

---

**Isabela Bueno Oliveira**

**Sabrina Fagundes Luiz**

**Vitor Abrahão Pereira**

**Alessandra Danziger**

## INTRODUÇÃO

O aconselhamento genético consiste na prática de orientar e oferecer suporte a pessoas e famílias subjugadas a doenças hereditárias e genéticas ou que apresentam risco de desenvolvê-las, através de ferramentas da genética médica. Este processo visa o esclarecimento de dúvidas relacionadas à natureza dessas condições, do risco de transmissão entre gerações, das opções de diagnóstico e tratamento disponíveis, e das implicações para a saúde e o bem-estar (NUSSBAUM, MCINNES e HUNTINGTON, 2016).

Com o intuito de obter uma abordagem ampla, o aconselhamento genético engloba conhecimentos médicos, psicológicos, éticos e sociais. Com esse propósito, o contato periódico com a

família otimiza o processo, uma vez que permite a avaliação e o suporte adequado e atualizado conforme as necessidades evoluem. Para tanto, os profissionais envolvidos comumente são médicos. Todavia, em alguns países, como nos Estados Unidos, o aconselhamento é realizado por aconselhadore genéticos ou geneticistas enfermeiros, os quais não só são frequentemente responsáveis pelo primeiro contato com o paciente e familiares, como também participam ativamente do campo de testes genéticos (NUSSBAUM, MCINNES e HUNTINGTON, 2016).

Dessa forma, objetiva-se a compreensão dos indivíduos frente a sua situação de forma abrangente, permitindo decisões conscientes em relação ao manejo, ao planejamento e à prevenção diante das condições genéticas reconhecidas. Com essa abordagem, o aconselhamento genético promove uma melhor qualidade de vida e um cuidado mais personalizado, contribuindo significativamente para a saúde pública e o bem-estar das famílias (NUSSBAUM, MCINNES e HUNTINGTON, 2016).

## Processo do aconselhamento genético

O processo de aconselhamento genético é composto por etapas estruturadas que buscam identificar, compreender e manejar condições genéticas em indivíduos e famílias. Ele se inicia com a coleta de informações detalhadas, incluindo os históricos familiar e clínico. A análise da história familiar permite avaliar o impacto das variantes genéticas na saúde e estratificar o risco do paciente em categorias como alto, médio ou moderado, considerando fatores genéticos e ambientais compartilhados. Essas informações são fundamentais para orientar o diagnóstico e a avaliação de risco. Já os dados clínicos, complementados por um exame físico detalhado, ajudam a identificar sinais específicos que possam indicar a presença de doenças genéticas (NUSSBAUM, MCINNES e HUNTINGTON, 2016).

Exames complementares, como análises laboratoriais, radiológicas e estudos de cariótipo, também fazem parte do processo do aconselhamento genético e são essenciais para confirmar hipóteses diagnósticas. Com o avanço da biologia molecular, tornou-se possível realizar testes genéticos mais precisos, investigando genes específicos relacionados a diversas condições hereditárias. O diagnóstico e a avaliação de risco podem ser realizados com base em princípios mendelianos em distúrbios monogênicos ou mediante cálculos mais complexos em casos de penetrância reduzida e variabilidade de expressão, utilizando-se, quando necessário, probabilidades condicionadas para maior precisão (NETTO et al., 2019).

Após o diagnóstico, o foco se volta para a educação, o plano de ação e o apoio psicológico. Pacientes e famílias são informados de forma clara sobre as condições genéticas, opções de tratamento e estratégias preventivas, possibilitando decisões conscientes e bem embasadas. O plano de ação inclui medidas práticas, como monitoramento contínuo e intervenções terapêuticas, adaptando-se às dinâmicas familiares e aos avanços científicos. Além disso, o apoio emocional é essencial para ajudar as famílias a lidarem com os desafios associados às condições genéticas, tornando o aconselhamento genético uma abordagem multidimensional e contínua que promove a saúde e o bem-estar (NUSSBAUM, MCINNES e HUNTINGTON, 2016).

## TECNOLOGIAS E FERRAMENTAS GENÔMICAS

### Reação em cadeia da polimerase (PCR)

PCR (Polymerase Chain Reaction em inglês) é uma técnica de biologia molecular usada para multiplicar uma certa sequência de DNA. É um processo rápido e muito sensível, que pode gerar milhões ou bilhões de cópias de uma sequência de DNA em alvo, a partir de uma quantidade muito pequena de material genético (Yang et al., 2022).

## DNA Sequencing

As descobertas científicas recentes, resultantes da aplicação das tecnologias de sequenciamento de DNA de última geração, mostram o impacto tremendo dessas plataformas paralelas gigantescas na área da genética. Esses novos métodos ampliaram as análises, que eram antes limitadas só a protocolos específicos para preparação de DNA, agora a uma escala genômica muito maior, ao mesmo tempo amplificando a resolução das leituras, atingindo a exatidão de base única. O sequenciamento de RNA também mudou, pois agora ele realiza análises completas em cDNA, assim como métodos baseados na análise serial da expressão gênica (Sage) e mesmo na identificação de RNA com codificação. O sequenciamento da última geração, ainda mais, fez para cima aplicações inovadoras, tais como sequenciamento do DNA antigo amplamente aumentando a amplitude da análise metagenômica de amostras de várias origens ambientais. Juntas, estas tecnologias apresentam um potencial de melhoria extraordinário sobre a pesquisa genética e biológica, bem como uma riqueza muito grande para a nossa compreensão fundamental da biologia (Evrony et al., 2021).

## O chip de DNA (microarray)

Microarrays são uma nova ferramenta de análise que permitem a detecção, paralela e simultânea, de milhares de sondas diferentes em um projeto de experimento. Os microarrays, às vezes também chamados de “chips de DNA”, são amplamente usados para análises de expressão gênica, genotipagem de indivíduos monoclonais, detecção de mutações pontuais e SNPs (Singulares polimorfismos de nucleotídeos), bem como em muitas outras aplicações genômicas ou transcriptômicas. Neste capítulo, apresentamos noções gerais sobre os processos comuns para fabricar microarrays, como a escolha de um material de base, imobilização, hibridação e detecção de cadeias marcadas em DNA. Também nos mostra que estas reflexões acerca dos arrays de DNA podem igualmente suportar outras análises mais complexas, como baseadas no sítio enzimático sobre modelos fixados. Esta característica confere aos microarranjos de DNA o potencial de serem usados como matrizes para a execução de experimentos de PCR e transcrição em grande escala. (Schaudy et al., 2022.)

## ASPECTOS PSICOLÓGICOS E ÉTICOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O objetivo primordial do aconselhamento é ajudar os indivíduos a interpretar informações genéticas, identificar riscos e compreender os eventos futuros relacionados a condições hereditárias. Além disso, essa consulta desempenha um papel vital no bem-estar geral do paciente, promovendo decisões informadas e estratégias de prevenção. No entanto, é importante reconhecer que o processo pode gerar impactos emocionais e sociais significativos, especialmente diante de diagnósticos inesperados. Esses impactos incluem ansiedade, depressão, discriminação e isolamento social, exigindo atenção especial às questões éticas envolvidas (DE LIMA et al., 2024).

A ética ocupa um lugar central no aconselhamento genético, pois os profissionais devem equilibrar a prestação de informações detalhadas com o respeito aos valores, crenças e escolhas dos pacientes. A confidencialidade é fundamental nesse contexto, garantindo que as informações genéticas compartilhadas permaneçam restritas e protegidas (DE LIMA et al. 2024). Estudos mostram que a violação da privacidade genética pode levar a discriminação, preconceito e estigmatização social, afetando diretamente a vida dos indivíduos e suas famílias. Portanto, o aconselhamento genético deve ser conduzido sob um código ético rigoroso, respeitando o direito à privacidade, autonomia e neutralidade. Segundo a literatura, o papel do médico geneticista é atuar como um facilitador de informações, oferecendo prognósticos, opções de tratamento e estratégias de prevenção sem impor julgamentos ou preferências pessoais (BRANDÃO et al., 2024).

Outro aspecto crítico do aconselhamento genético é a proteção da privacidade das informações compartilhadas. A confidencialidade é garantida pelo Código de Ética Médica, mas os desafios ainda persistem na prática. A quebra de privacidade pode ter consequências graves, como a discriminação genética no ambiente de trabalho ou na obtenção de seguros de saúde. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a implementação de legislações mais robustas e a conscientização dos profissionais sobre a importância da confidencialidade genética são medidas cruciais para evitar esses problemas e proteger os direitos dos pacientes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O impacto psicológico do aconselhamento genético não pode ser subestimado, especialmente em casos de diagnósticos que envolvem risco elevado de doenças graves ou incuráveis. Estudos mostram que muitos pacientes enfrentam níveis elevados de estresse emocional, ansiedade e, em alguns casos, transtornos depressivos após receberem informações genéticas. Além disso, os impactos sociais, como exclusão e discriminação, são frequentemente relatados, principalmente em contextos onde a conscientização pública sobre genética é limitada. Por isso, o apoio emocional, aliado a uma abordagem ética e sensível, é essencial para garantir que o processo de aconselhamento atenda às necessidades dos pacientes de forma integral (BRANDÃO et al., 2024).

O aconselhamento genético é, portanto, uma prática de saúde indispensável, que combina conhecimento científico e sensibilidade humana para atender às necessidades dos pacientes e suas famílias. Além de oferecer informações detalhadas e personalizadas, o processo deve priorizar a ética, a privacidade e a neutralidade, promovendo a autonomia dos envolvidos. Com o avanço da genética e da biotecnologia, torna-se ainda mais urgente o fortalecimento das bases éticas e a criação de regulamentações específicas que protejam os pacientes contra abusos e discriminações. Dessa forma, o aconselhamento genético pode cumprir plenamente sua missão de proporcionar bem-estar, qualidade de vida e empoderamento às pessoas que buscam suas orientações ( JAMAL, SCHUPMANN e BERKMAN, 2020).

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO BRASIL

O atual aconselhamento genético no Brasil tem como pilar a aprovação das Diretrizes para Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras, de 2014, em que foi elaborada a tentativa de regulamentar práticas que visam o cuidado com pessoas portadoras dessas doenças. Dentre tais práticas está o processo de aconselhamento. É importante ressaltar, que nem todas as doenças raras são de origem genética, porém, como 80% são, a diretriz citada é relevante nesse capítulo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Em contrapartida, há uma desconfiança quanto a funcionalidade das políticas públicas realizadas em prol do aconselhamento genético e do investimento do Governo Federal na área (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA).

As Doenças Raras, como a Distrofia muscular de Duchenne, compreendem condições médicas variadas de origem genética ou não que afetam um número reduzido de pessoas, quando comparadas com doenças mais prevalentes. Estima-se a existência de mais de 5.000 tipos diferentes dessas doenças e o acometimento de 3,5 a 5,9% da população mundial. A partir desse conceito, estabeleceu-se a portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, instituindo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A partir da aprovação das Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras em 2014, o aconselhamento genético foi adotado como uma ferramenta do manejo dessas doenças. Nesse contexto, o aconselhamento é recomendado para pessoas com doenças genéticas raras já diagnosticadas, assim como seus familiares; gestantes ou casais com suspeita de doença genética rara durante a gestação em andamento, que ainda não foram encaminhados para o aconselhamento genético; indivíduos, casais e gestantes cujo questionamento seja o risco individual ou para filhos futuros devido à presença de uma doença genética rara na família. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Uma vez indicado o aconselhamento genético, uma equipe multidisciplinar é composta por médicos geneticistas e/ou profissionais da saúde com graduação na área da saúde e pós-graduação (mestrado ou doutorado) em Genética Humana, ou com especialização em Biologia Molecular Humana ou Citogenética Humana, reconhecidos pela Sociedade Brasileira de Genética ou título de especialista em Genética, concedido pelo Conselho Federal de Biologia. É igualmente necessário que o profissional comprove, no mínimo, 800 horas de experiência prática ou estágio supervisionado em Aconselhamento Genético. Determina-se, ainda, a proibição de uma postura coercitiva ou diretiva por parte do profissional responsável pelo aconselhamento sobre os indivíduos envolvidos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

No entanto, uma audiência pública da Subcomissão de Direitos das Pessoas com Doenças Raras realizada em 2023, aponta a necessidade de maior investimento em triagem de mutações genéticas, bem como em aconselhamento genético. Ademais, a então

presidente da subcomissão, Mara Gabrielli, apontou o déficit no número de geneticistas atuantes no Brasil e a concentração dos mesmos nas regiões Sudeste e Sul, fazendo-se necessários o investimento na formação de especialistas e a descentralização do seu território de atuação. (BRASIL, 2023)

Portanto, fica evidente a iniciativa de implementação de aconselhamento genético no Brasil por meio da Portaria n 199, que estipulou atenção integral à saúde das pessoas com doença rara na Rede de Atenção à Saúde (RAS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Contudo, na prática, esse projeto parece imaturo, ao considerar-se o número escasso de centros de referência habilitados e suas limitações estruturais e financeiras, que se contrapõem à demanda de serviço. Por conseguinte, a percepção de especialistas da Genética sobre o aconselhamento genético nacional pode tender à insatisfação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA, 2021).

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

A análise da necessidade brasileira de investimentos na área de Serviços de Aconselhamento Genético demonstra uma distribuição desigual desses serviços entre as regiões do país, refletindo desigualdades regionais e sociais. Um levantamento realizado identificou 65 serviços no Brasil, dos quais 43 eram exclusivamente Serviços de Genética e apenas 22 ofereciam também o aconselhamento genético. A região Sudeste concentrava a maioria dos Serviços de Aconselhamento Genético (59,1%), enquanto as regiões Centro-Oeste e Nordeste representavam apenas 9% cada. Notavelmente, não foram encontrados Serviços de Aconselhamento Genético na região Norte, evidenciando a carência de infraestrutura e o acesso limitado a esses serviços em áreas mais remotas (DA SILVA, 2020).

Esses dados indicam que o acesso ao aconselhamento genético é limitado e fortemente concentrado em regiões com maior densidade populacional e infraestrutura mais desenvolvida. É essencial que haja maior divulgação sobre a importância desses serviços, acompanhada de uma expansão regionalmente equilibrada para atender às necessidades da população brasileira. (DA SILVA, 2020).

A situação é agravada pela falta de políticas públicas robustas que promovam o acesso equitativo ao aconselhamento genético. Estudos recentes destacam que barreiras econômicas, sociais e culturais dificultam ainda mais o acesso a essas consultas. Famílias de baixa renda e populações de regiões rurais ou remotas frequentemente enfrentam desafios logísticos, como a distância de centros especializados, falta de transporte público adequado e os custos associados à viagem e à estadia. Além disso, o desconhecimento sobre a existência e a relevância do aconselhamento genético é um fator que contribui para a subutilização desses serviços, mesmo quando eles estão disponíveis (MURAD, 2023).

Outro aspecto fundamental é a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no aconselhamento genético. Um atendimento que combine médicos geneticistas, psicólogos, assistentes sociais e outros profissionais da saúde é essencial para abordar as complexidades clínicas, psicológicas e sociais envolvidas. A integração de diferentes áreas do conhecimento pode não apenas melhorar a qualidade do serviço, mas também aumentar a confiança e a satisfação dos pacientes, promovendo um maior engajamento nas recomendações de manejo e prevenção (DA SILVA, 2020).

Uma pesquisa realizada buscou mapear as dificuldades de acesso das famílias de portadores de doenças genéticas aos serviços de aconselhamento genético. Os resultados destacaram as barreiras significativas enfrentadas por essas famílias, como a ausência de informações sobre os serviços, dificuldades financeiras e a falta de profissionais especializados na região. Tais achados reforçam a necessidade de investimentos em infraestrutura e recursos humanos, bem como o desenvolvimento de políticas públicas que incentivem a formação de profissionais e a criação de centros regionais de aconselhamento genético (MURAD, 2020).

Para o futuro, é crucial que se ampliem as iniciativas públicas e privadas voltadas à universalização do acesso ao aconselhamento genético no Brasil. Isso inclui não apenas a construção de novas unidades, mas também o fortalecimento das existentes por meio de investimentos em tecnologias de diagnóstico avançadas e capacitação de equipes multidisciplinares. Além disso, é fundamental desenvolver campanhas de conscientização para informar a população sobre a importância e os benefícios do aconselhamento genético, promovendo uma maior procura por esses serviços e reduzindo as desigualdades no acesso à saúde genética (DA SILVA e SANTIAGO, 2019).

## REFERÊNCIAS

BRANDÃO, Victor da Cruz Encinas et al. Os aspectos éticos envolvendo o aconselhamento genético. In: Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Aconselhamento Genético. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/aconselhamento-genetico>. Acesso em: 16 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes de atenção integral à pessoa com doenças raras no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_integral\\_pessoa\\_doencas\\_raras\\_SUS.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf). Acesso em: 16 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS (PNAIPDR). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educucomunicacao-em-doencas-raras/pnaipdr>. Acesso em: 16 jan. 2025.

BRASIL. Senado Federal. Brasil precisa investir no aconselhamento genético, aponta audiência. Senado Notícias, 14 nov. 2023. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2023/11/14/brasil-precisa-investir-no-aconselhamento-genetico-aponta-audiencia>. Acesso em: 16 jan. 2025.

DA SILVA, Miguel Etcheverria. Aconselhamento genético: acesso das famílias de portadores de doenças congênitas. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 17196-17209, 2020.

DA SILVA, Thaís Aimê Alves; SANTIAGO, Eneida Silveira. A importância da incorporação do serviço social no serviço de aconselhamento genético–SAG UEL. Simpósio de Humanização em Saúde, n. XII, p. 4-4, 2019.

DE LIMA, Nadly Melo et al. Desafios do aconselhamento genético e a responsabilidade do enfermeiro nessa prática. *Brazilian Trends in Biological and Medical Sciences*, v. 1, n. 1, p. 15-26, 2024.

Evrony GD, Hinch AG, Luo C. Applications of single-cell DNA sequencing. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, v. 22, p. 171-197, 2021. doi: 10.1146/annurev-genom-111320-090436.

JAMAL, Leila; SCHUPMANN, Will; BERKMAN, Benjamin E. An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. *Journal of Genetic Counseling*, v. 29, n. 5, p. 718-727, 2020.

MURAD, André. Aconselhamento genético: dificuldades e limitações. *Mário Penna Journal*, v. 1, n. 2, p. 32-42, 2023.

NETTO, Regina Célia Mingroni et al. Aconselhamento genético: será que eu preciso?. *Genética na Escola*, v. 14, n. 1, p. 34-43, 2019.

NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. *Genética médica de Thompson & Thompson*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Capítulo 16.

Schaudy E, Hölz K, Lietard J, Somoza MM. Simple synthesis of massively parallel RNA microarrays via enzymatic conversion from DNA microarrays. *Nat Commun*, v. 13, n. 1, p. 3772, 2022. doi: 10.1038/s41467-022-31370-9.

Yang Z, Shen B, Yue L, Miao Y, Hu Y, Ouyang R. Application of nanomaterials to enhance polymerase chain reaction. *Molecules*, v. 27, n. 24, p. 8854, 2022. doi: 10.3390/molecules27248854.

## PERGUNTAS

### 1. Qual é o objetivo principal do aconselhamento genético?

- a) Diagnosticar todas as doenças hereditárias em um paciente.
- b) Garantir que doenças genéticas sejam eliminadas por completo.
- c) Esclarecer dúvidas, avaliar riscos e oferecer suporte para decisões conscientes relacionadas a condições genéticas.
- d) Realizar exclusivamente exames laboratoriais avançados.

### 2. Qual tecnologia genômica permite a amplificação de sequências específicas de DNA de forma rápida e sensível?

- a) Sequenciamento de RNA
- b) Reação em cadeia da polimerase (PCR)
- c) Chip de DNA (microarray)
- d) Análise de cariótipo

**3. Qual é a principal responsabilidade ética do profissional no processo de aconselhamento genético?**

- a) Garantir que os pacientes sigam as recomendações médicas à risca.
- b) Compartilhar informações genéticas com instituições de pesquisa.
- c) Respeitar os valores, crenças e escolhas individuais dos pacientes.
- d) Realizar diagnósticos apenas com base em testes laboratoriais avançados.

**4. Explique como o aconselhamento genético contribui para a saúde pública e o bem-estar das famílias.**

**5. Quais são os principais desafios para a implementação de serviços de aconselhamento genético no Brasil?**

## CAPÍTULO 2: FENILCETONÚRIA

### 01- Resposta correta: d) Dopamina e serotonina

**Explicação:** A fenilcetonúria (PKU) é causada pela deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, responsável por converter a fenilalanina em tirosina. A tirosina é precursora da dopamina, e sua redução leva a menor síntese desse neurotransmissor. Além disso, a alta concentração de fenilalanina no cérebro prejudica o transporte do triptofano, necessário para a produção de serotonina. Assim, tanto a dopamina quanto a serotonina têm sua produção reduzida, afetando funções neurológicas e cognitivas.

### 02-Resposta correta: Fígado, rins e pâncreas

**Explicação:** A fenilalanina hidroxilase (PAH) é altamente expressa no fígado, órgão onde ocorre a principal conversão da fenilalanina em tirosina. Também há expressão nos rins e no pâncreas, mas em menor grau. A deficiência dessa enzima no fígado leva ao acúmulo de fenilalanina no organismo, resultando nas complicações da fenilcetonúria.

### 03-Resposta correta: b) Fenilalanina hidroxilase

**Explicação:** A fenilalanina hidroxilase (PAH) catalisa a conversão da fenilalanina em tirosina. Quando essa enzima está ausente ou deficiente, a fenilalanina se acumula no organismo, causando toxicidade ao sistema nervoso central e comprometendo o desenvolvimento cognitivo. Nenhuma das outras enzimas listadas desempenha essa função.

### 04-Resposta correta: b) Palidez e cabelo claro devido à redução de melanina

**Explicação:** A tirosina é um precursor da melanina, o pigmento responsável pela coloração da pele, cabelos e olhos. Como na fenilcetonúria há deficiência de conversão de fenilalanina em tirosina, a produção de melanina é reduzida, levando a palidez e cabelos claros. Os outros sintomas listados não estão diretamente relacionados à PKU.

### 05-Resposta correta: B) Acompanhamento periódico com nutricionista e exames laboratoriais regulares para monitoramento dos níveis de fenilalanina.

**Explicação:** O controle da fenilcetonúria exige uma dieta rigorosa com restrição de fenilalanina para evitar complicações neurológicas. Por isso, é essencial o acompanhamento com um nutricionista para garantir uma alimentação equilibrada. Além disso, exames laboratoriais frequentes são necessários para monitorar os níveis de fenilalanina no sangue. Nenhuma das outras opções oferece um plano de acompanhamento adequado.

### CAPÍTULO 3: HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

01) Resposta correta: b) Tireoidite de Hashimoto

02) Resposta correta: a) Fatores transcricionais FOXE1, NKX2.1 e PAX-8

03) Resposta correta: c) A triagem utiliza a dosagem de TSH em amostras de sangue coletadas em papel filtro

04) Resposta esperada: A triagem neonatal do hipotireoidismo congênito é essencial porque permite a detecção precoce da doença, garantindo a instituição do tratamento com levotiroxina antes de 14 dias de vida. Isso é crucial para evitar prejuízos ao desenvolvimento neurológico, cognitivo e físico da criança. A ausência de tratamento pode levar a sequelas irreversíveis, como retardo mental, atraso no crescimento, comprometimento da maturação óssea e, em casos graves, cretinismo.

05) Resposta esperada: O hipotireoidismo congênito pode ocorrer devido a disgenesia tireoidiana, defeitos na biossíntese hormonal (dishormonogênese) ou resistência ao hormônio tireoidiano. Esses mecanismos levam à deficiência na produção de T3 e T4, resultando em metabolismo reduzido, atraso na maturação óssea e prejuízo no desenvolvimento neurológico. As manifestações clínicas incluem icterícia neonatal prolongada, letargia, choro rouco, constipação, macroglossia, hipotonia, hérnia umbilical e atraso na maturação óssea.

### CAPÍTULO 4: DOENÇA FALCIFORME

01- b) Formação de polímeros em baixa oxigenação

**Explicação:** A hemoglobina S (HbS) sofre uma mutação na cadeia beta da globina, tornando-se propensa à polimerização quando a oxigenação está baixa. Esses polímeros alteram a forma dos glóbulos vermelhos, tornando-os rígidos e em formato de foice. Como resultado, essas células se acumulam nos vasos sanguíneos, dificultando a circulação e causando crises vaso-oclusivas dolorosas, além de danos aos órgãos. As outras opções não estão relacionadas diretamente à causa da obstrução dos vasos.

02-b) Eletroforese de hemoglobina

**Explicação:** A eletroforese de hemoglobina permite identificar e quantificar os diferentes tipos de hemoglobina no sangue, diferenciando a hemoglobina normal (HbA) da hemoglobina falciforme (HbS). Esse exame é essencial para confirmar o diagnóstico. O hemograma completo pode sugerir anemia, mas não identifica a presença da HbS. O teste de Coombs direto detecta hemólise autoimune, não sendo específico para a doença falciforme, e a gasometria arterial avalia trocas gasosas, sem relação com a identificação da HbS.

**03-c) Pneumocócica e meningocócica.**

**Explicação:** Pacientes com doença falciforme apresentam um alto risco de infecções graves porque a destruição progressiva do baço (autoesplenectomia) compromete a resposta imunológica contra bactérias encapsuladas. O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *Neisseria meningitidis* (meningococo) são algumas das principais bactérias responsáveis por infecções graves nesses pacientes, tornando as vacinas pneumocócica e meningocócica fundamentais na prevenção de complicações.

**04-Explicação:** A hidroxiureia é um fármaco utilizado no tratamento da doença falciforme porque aumenta a produção de hemoglobina fetal (HbF). A HbF não sofre polimerização como a HbS, reduzindo a formação de hemácias falciformes. Com isso, há menor ocorrência de crises vaso-oclusivas, diminuição da necessidade de transfusões sanguíneas e uma melhora geral na qualidade de vida dos pacientes.

**05- Explicação:** A doença falciforme provoca destruição repetida das hemácias no baço, levando à autoesplenectomia (perda funcional do baço). Como o baço é essencial na defesa contra bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, os pacientes tornam-se mais suscetíveis a infecções graves, incluindo sepse e pneumonia. Além disso, a anemia hemolítica e o estado inflamatório crônico também contribuem para um sistema imunológico comprometido.

**CAPÍTULO 5: TALASSEMIAS**

**01-Explicação:** A alfa-talassemia menor é caracterizada pela deleção de um gene alfa, resultando em uma condição assintomática ou com poucos sinais, como microcitose leve. O portador silencioso não apresenta alterações significativas na produção de hemoglobina e, por isso, não necessita de tratamento. Já a alfa-talassemia maior ocorre devido à deleção de quatro genes alfa, resultando na produção de hemoglobina Bart's, uma hemoglobina defeituosa formada por cadeias gama-globina. Esta condição é grave, frequentemente fatal, pois leva à hidropsia fetal. Pacientes com alfa-talassemia maior raramente sobrevivem ao nascimento e, em casos raros, a condição é diagnosticada durante o pré-natal, especialmente em famílias com histórico da doença.

**02-Explicação:** Na beta-talassemia, a produção insuficiente de globina beta leva ao acúmulo de cadeias de globina alfa nas células precursoras eritróides na medula óssea. Essas cadeias alfa não formam tetrâmeros viáveis, se acumulam nos precursores das células vermelhas e causam danos oxidativos à membrana celular. Esse acúmulo resulta em uma eritropoiese ineficaz, o que

contribui para a anemia grave devido à destruição das células vermelhas imaturas e à redução na produção de hemácias maduras. Como resposta à hipóxia tecidual, há uma produção excessiva de eritropoietina, o que leva à expansão da medula óssea eritróide e ao aumento do baço, resultando em esplenomegalia.

**03- Resposta correta: b) Anemia grave, fadiga, irritabilidade e hepatoesplenomegalia**

**Explicação:** A talassemia beta maior (ou anemia de Cooley) é a forma mais grave da talassemia beta. Ela se caracteriza por uma deficiência na produção da cadeia beta da hemoglobina, levando a anemia grave desde a infância. Essa anemia severa causa fadiga e irritabilidade devido à falta de oxigênio nos tecidos. Além disso, a destruição excessiva das hemácias leva a um aumento do baço e do fígado (hepatoesplenomegalia) devido ao esforço desses órgãos para eliminar as células defeituosas. As outras alternativas mencionam sintomas que podem estar presentes, mas não são as manifestações principais da doença.

**04-Resposta correta: c) Transfusões sanguíneas regulares**

**Explicação:** Pacientes com talassemia beta maior necessitam de transfusões sanguíneas frequentes para corrigir a anemia severa. No entanto, cada unidade de sangue contém ferro, e o organismo não possui um mecanismo eficiente para eliminar o excesso desse metal. Como resultado, há um acúmulo progressivo de ferro, levando à sobrecarga férrica, que pode causar danos ao coração, fígado e outros órgãos. O aumento da absorção de ferro devido à anemia (alternativa d) também contribui, mas o principal fator é a transfusão crônica.

**05-Resposta correta: b) Baixa sensibilidade para a  $\beta$ -talassemia maior**

**Explicação:** O teste do pezinho detecta principalmente doenças da hemoglobina, como a doença falciforme, mas tem baixa sensibilidade para a  $\beta$ -talassemia maior. Isso ocorre porque os recém-nascidos ainda apresentam altos níveis de hemoglobina fetal (HbF), e a redução da hemoglobina beta só se torna evidente meses após o nascimento. Dessa forma, o teste pode não identificar corretamente a talassemia beta maior, sendo necessário o acompanhamento clínico e exames adicionais, como a eletroforese de hemoglobina.

## **CAPÍTULO 06: OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS: HbS E HbC**

**01-** O teste do pezinho é fundamental para a detecção precoce de hemoglobinopatias como HbS e HbC, permitindo o início imediato do acompanhamento médico e prevenindo complicações graves, como crises vaso-oclusivas e infecções recorrentes. Os principais métodos laboratoriais utilizados na triagem neonatal são a eletroforese de hemoglobinas e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), ambos eficazes para identificar variantes anormais da hemoglobina.

**02-** A mutação no gene HBB leva à produção da hemoglobina S (HbS), que sob condições adversas, como hipóxia e desidratação, sofre polimerização dentro das hemácias, resultando na deformação das células vermelhas para um formato de folha. Essas células escavadas e frágeis provocam anemia hemolítica crônica e obstruções vaso-oclusivas, causando isquemia tecidual, dor intensa, maior risco de infecções, necrose e complicações crônicas em órgãos como rins, pulmões e baço.

**03- Letra C**

**04- Letra C**

**05- Letra B**

## **CAPÍTULO 07:**

**01-Resposta correta: b) Substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 26 da cadeia beta**

**Explicação:** A hemoglobina E (HbE) resulta de uma mutação pontual no gene da cadeia beta da globina, onde o ácido glutâmico é substituído por lisina na posição 26. Essa mutação afeta a expressão do RNA mensageiro, reduzindo a produção da cadeia beta da globina e levando a uma anemia microcítica leve.

**02-Resposta correta: b) Noroeste da Índia, Paquistão e Irã**

**Explicação:** A HbD é mais prevalente em regiões do noroeste da Índia, Paquistão e Irã. Em particular, a variante HbD-Punjab é a mais comum e pode ser clinicamente significativa quando combinada com outras hemoglobinopatias, como a HbS.

**03-Resposta correta: c) Autossômica recessiva**

**Explicação:** A hemoglobinopatia HbE segue um padrão de herança autossômico recessivo, o que significa que um indivíduo precisa herdar duas cópias do gene mutado (uma de cada progenitor) para apresentar sintomas clínicos. Indivíduos heterozigotos (com apenas uma cópia mutada) geralmente são assintomáticos ou apresentam uma anemia muito leve.

**04-Resposta correta: d) Todas as alternativas anteriores**

**Explicação:** O diagnóstico dessas hemoglobinopatias pode ser feito por diversos métodos: Eletroforese de hemoglobina: separa os diferentes tipos de hemoglobina com base em sua mobilidade eletroforética. Cromatografia líquida de alta performance (HPLC): um método mais sensível e específico para a identificação e quantificação das frações de hemoglobina. Análise molecular (PCR): pode identificar mutações genéticas específicas e confirmar o diagnóstico.

**05-Resposta correta: b) Anemia leve a moderada**

**Explicação:** Indivíduos homocigotos para HbE apresentam uma anemia microcítica e hipocrômica leve a moderada devido à menor produção da cadeia beta da globina e à instabilidade da hemoglobina E. No entanto, a condição geralmente não leva a complicações graves, a menos que esteja associada a outras hemoglobinopatias, como a beta-talassemia.

**06-Resposta:** Indivíduos heterocigotos para HbD ou HbE geralmente não apresentam sintomas. Em casos homocigotos de HbE, pode haver anemia leve a moderada. Se HbD ou HbE estiverem combinadas com outras hemoglobinopatias, como HbS ou beta-talassemia, os sintomas podem incluir anemia grave, icterícia, esplenomegalia e crises vaso-oclusivas.

**07-Resposta:** Ambas seguem um padrão autossômico recessivo. Indivíduos heterocigotos (com uma cópia do gene mutado) são geralmente assintomáticos, enquanto homocigotos (com duas cópias do gene mutado) podem apresentar sintomas da doença.

**08-Resposta:** O diagnóstico pode ser feito por eletroforese de hemoglobina, cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e análise molecular (PCR). A eletroforese permite a separação das hemoglobinas com base em sua carga elétrica, o HPLC proporciona uma identificação mais precisa das variantes, e a PCR confirma mutações genéticas específicas.

**09-Resposta:** Indivíduos assintomáticos geralmente não necessitam de tratamento. Para aqueles com sintomas mais graves, o manejo pode incluir: Suplementação de ácido fólico para apoiar a produção de glóbulos vermelhos. Transfusões sanguíneas em casos de anemia grave. Cuidados para prevenir infecções, especialmente em pacientes com esplenomegalia. Em combinações com outras hemoglobinopatias (como HbS), o tratamento pode incluir hidratação, controle da dor e suporte nutricional.

**10-Resposta:** A mutação na HbE ativa um sítio de splicing anormal no RNA mensageiro, reduzindo a produção da cadeia beta da globina. Isso causa uma menor estabilidade da hemoglobina, levando a anemia microcítica e hipocrômica. Além disso, a HbE tem uma menor afinidade pelo oxigênio e pode formar agregados em situações de estresse oxidativo, contribuindo para alterações funcionais nos glóbulos vermelhos.

## CAPÍTULO 08: FIBROSE CÍSTICA

**01-Resposta correta: b) Transportar íons de cloro e bicarbonato através da membrana celular, sendo sua falha responsável pelo acúmulo de muco espesso nas vias aéreas.**

**Explicação:** A proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) regula o transporte de íons de cloro e bicarbonato na membrana apical das células epiteliais. Na fibrose cística, mutações no gene CFTR levam à diminuição ou ausência da função dessa proteína, resultando em secreções espessas e viscosas, especialmente nas vias respiratórias e no trato gastrointestinal. Isso favorece infecções pulmonares crônicas, bronquiectasias e insuficiência pancreática

**02-Resposta:** O teste do suor é amplamente utilizado para o diagnóstico da fibrose cística porque mede diretamente a concentração de cloreto no suor, um marcador da disfunção do CFTR. Pacientes com fibrose cística apresentam valores de cloreto  $\geq 60$  mmol/L em duas ocasiões distintas, devido à falha na reabsorção de íons cloreto nos ductos sudoríparos. Quando os níveis estão entre 30 e 59 mmol/L, exames genéticos são recomendados para identificar mutações no gene CFTR.

**Explicação:** Como a fibrose cística resulta na disfunção da proteína CFTR, a capacidade de reabsorver cloreto no suor é reduzida, resultando em uma concentração anormalmente alta desse íon. Esse teste é altamente sensível e específico, permitindo o diagnóstico precoce e possibilitando a implementação de terapias antes que ocorra dano pulmonar significativo

**03-Resposta correta: b) Tosse crônica produtiva, infecções respiratórias frequentes e bronquiectasias.**

**Explicação:** A fibrose cística afeta principalmente o sistema respiratório, levando ao acúmulo de muco espesso nas vias aéreas, o que dificulta a eliminação de patógenos e favorece infecções bacterianas crônicas, como aquelas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Com o tempo, essas infecções e a inflamação contínua resultam em bronquiectasias (dilatação anormal dos brônquios), tosse persistente e declínio progressivo da função pulmonar

**04-Resposta:** A fibrose cística compromete a função pancreática devido ao acúmulo de muco nos ductos pancreáticos, impedindo a liberação de enzimas digestivas. Isso leva à insuficiência pancreática exócrina, resultando em má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), desnutrição e diarreia crônica. Além disso, o acúmulo de bile espessa pode causar doença hepática, enquanto a obstrução intestinal distal (DIOS) é uma complicação frequente, causada pelo acúmulo de fezes e secreções espessas no íleo terminal.

**Explicação:** A deficiência no CFTR compromete a secreção de bicarbonato e cloro, resultando em fluidos digestivos mais viscosos. Isso não apenas prejudica a digestão e a absorção de nutrientes, mas também leva a complicações gastrointestinais severas, como insuficiência pancreática, cirrose hepática e obstrução intestinal.

**05-Resposta correta: b) Moduladores do CFTR, como elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.**

**Explicação:** Os moduladores do CFTR representam um grande avanço no tratamento da fibrose cística, pois atuam corrigindo defeitos específicos da proteína CFTR. Medicamentos como elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor ajudam a restaurar a função da proteína mutada, melhorando a hidratação das secreções e reduzindo a progressão da doença. Estudos indicam que esses tratamentos melhoram significativamente a função pulmonar, reduzem as exacerbações respiratórias e melhoram a qualidade de vida dos pacientes

## **CAPÍTULO 09: HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - FORMA CLÁSSICA PERDEDORA DE SAL**

### **01- Resposta: b) 21-hidroxilase**

**Explicação:** A deficiência de 21-hidroxilase é responsável por 90-99% dos casos de HAC clássica.

### **02- Resposta: b) Hiponatremia, hipercalemia e hipotensão**

**Explicação:** Esses são os sintomas característicos causados pela deficiência de aldosterona e cortisol.

### **03- Resposta: c) 17-hidroxiprogesterona (17-OHP)**

**Explicação:** Níveis elevados de 17-OHP indicam deficiência de 21-hidroxilase, característica da HAC.

**04- Resposta:** A deficiência de aldosterona compromete a reabsorção de sódio e a excreção de potássio nos rins, levando à hiponatremia, hipercalemia, desidratação e risco de choque hipovolêmico. Já a falta de cortisol, essencial para o metabolismo e a resposta ao estresse, resulta em aumento compensatório do ACTH pela hipófise, o que estimula a produção excessiva de andrógenos e causa virilização. Esses desequilíbrios podem provocar complicações graves, como crises adrenais e distúrbios no crescimento e desenvolvimento.

**05- Resposta:** O tratamento inclui reposição de glicocorticoides, como hidrocortisona, para suprimir o ACTH e reduzir a produção de andrógenos. A reposição de mineralocorticoides, como fludrocortisona, é fundamental para corrigir a insuficiência de aldosterona, e a suplementação de sódio é recomendada em lactentes. O monitoramento contínuo dos níveis hormonais (17-OHP, andrógenos, renina) e dos eletrólitos é essencial para ajustar o tratamento.

Em casos de virilização significativa, pode ser indicada cirurgia reconstrutiva. O manejo psicossocial e o acompanhamento multidisciplinar também são importantes para melhorar a qualidade de vida e abordar questões relacionadas à identidade de gênero, sexualidade e fertilidade.

## **CAPÍTULO 10- HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - FORMA CLÁSSICA NÃO PERDEDORA DE SAL (VIRILIZANTE SIMPLES)**

**01-Resposta correta: b) Mutação no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase.**

**Explicação:** A hiperplasia adrenal congênita (HAC) clássica não perdedora de sal é causada, na maioria dos casos, por mutações no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase. Essa enzima é essencial para a conversão da progesterona e da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em aldosterona e cortisol, respectivamente. Quando a 21-hidroxilase está deficiente, há um acúmulo de precursores que são desviados para a via de produção de andrógenos, resultando em virilização.

**02-Resposta correta: d) Genitália ambígua, com clitoromegalia e fusão dos grandes lábios.**

**Explicação:** A HAC clássica virilizante simples ocorre devido ao excesso de andrógenos durante o desenvolvimento fetal, resultando em virilização das genitálias femininas. Isso leva a clitoromegalia (aumento do clitóris) e fusão dos grandes lábios, podendo causar ambiguidade genital.

**03-Resposta correta: c) Reposição hormonal com glicocorticoides e, se necessário, mineralocorticoides.**

**Explicação:** O tratamento da HAC visa corrigir a deficiência de cortisol e controlar a produção excessiva de andrógenos. Os glicocorticoides (como hidrocortisona) são administrados para reduzir a secreção de ACTH, que estimula a produção adrenal de andrógenos. Na forma não perdedora de sal, a produção de aldosterona geralmente é suficiente, mas em alguns casos pode ser necessária a reposição com fludrocortisona (mineralocorticoide).

**04-Resposta:** A mutação no gene CYP21A2 causa deficiência parcial ou completa da enzima 21-hidroxilase, essencial para a síntese de cortisol e aldosterona. Na forma não perdedora de sal, a deficiência enzimática é parcial, permitindo alguma produção de aldosterona suficiente para evitar a perda excessiva de sódio.

**05- Resposta:** A principal diferença entre essas duas formas está na síntese de aldosterona. Na forma clássica perdedora de sal, a atividade da 21-hidroxilase é totalmente ou quase totalmente ausente, o que leva à falha na produção de aldosterona. Isso resulta em desequilíbrio hidroeletrólítico, com risco de hiponatremia e hipercalemia, entre outros distúrbios. Já na forma não perdedora de sal (virilizante simples), a atividade da enzima 21-hidroxilase é

reduzida, mas suficiente para permitir a produção de aldosterona, o que evita os problemas hidroeletrólíticos graves. As manifestações clínicas nesta forma estão mais relacionadas ao acúmulo de andrógenos, resultando em virilização e hiperandrogenismo, sem os riscos de desequilíbrio hidroeletrólítico observados na forma perdedora de sal.

## CAPÍTULO 11:

**01-Resposta correta: b) Mutações no gene CYP21A2, como V281L e P30L.**

**Explicação:** A HCSRNC é causada por mutações no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase, responsável pela síntese de cortisol e aldosterona. As mutações V281L e P30L são as mais comuns na forma não clássica, pois resultam em uma deficiência parcial da enzima, permitindo alguma produção de cortisol e aldosterona, mas levando a um leve excesso de andrógenos.

**02-Resposta correta: a) Confirmar o diagnóstico em casos duvidosos e orientar sobre o risco de transmissão das formas clássicas.**

**Explicação:** A genotipagem do CYP21A2 permite a identificação das mutações específicas que causam a HCSRNC, auxiliando na confirmação diagnóstica quando os testes hormonais são inconclusivos. Além disso, é essencial no aconselhamento genético, pois indivíduos com HCSRNC podem ser portadores de mutações que, se herdadas por ambos os pais, podem resultar na forma clássica perdedora de sal em descendentes.

**03-Resposta:** A HCSRNC apresenta sintomas variados conforme o sexo e a idade, sendo influenciada pelo grau de atividade residual da 21-hidroxilase. Em mulheres, o excesso de andrógenos leva a acne, hirsutismo, pele oleosa, irregularidades menstruais e, em casos graves, infertilidade. Em crianças, a pubarca precoce e a aceleração da maturação óssea podem resultar em crescimento inicial acelerado, mas baixa estatura final. Nos homens, a condição geralmente é assintomática, pois a produção testicular de andrógenos compensa o excesso adrenal, sendo muitas vezes diagnosticada apenas na investigação de infertilidade. Pacientes com mutações mais graves apresentam sintomas mais evidentes, enquanto aqueles com mutações mais leves podem ser assintomáticos.

**04-Resposta:** O diagnóstico da HCSRNC combina avaliação clínica e exames laboratoriais. O primeiro exame é a dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), que está elevada na HCSRNC, mas em menor grau do que na forma clássica. Se os níveis forem inconclusivos, o teste de estímulo com ACTH é realizado para avaliar o aumento da 17-OHP após a administração

do hormônio, confirmando o diagnóstico. A genotipagem do CYP21A2 pode auxiliar na confirmação e no aconselhamento genético. A HCSRNC pode ser confundida com a síndrome dos ovários policísticos (SOP), pois ambas causam hiperandrogenismo e irregularidades menstruais, mas apenas a HCSRNC apresenta níveis elevados de 17-OHP, sendo esse um critério diagnóstico diferencial essencial

**05- Resposta correta: a) Uso de glicocorticoides em doses baixas.**

**Explicação:** O tratamento da HCSRNC depende da gravidade dos sintomas. Para mulheres com hiperandrogenismo significativo, a terapia inicial inclui doses baixas de glicocorticoides (como dexametasona ou hidrocortisona) para suprimir a produção excessiva de andrógenos pelas adrenais. Isso reduz sintomas como hirsutismo, acne e irregularidades menstruais.

## CAPÍTULO 12: DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

**01- Resposta: c)** Um erro inato do metabolismo, com herança autossômica recessiva no gene *BTBD*.

**02- Resposta: b)** Convulsões, hipotonia e atraso no desenvolvimento.

**03- Resposta: b)** O Teste do Pezinho é capaz de identificar tanto a forma profunda quanto a parcial.

**04- Resposta:** A biotinidase é essencial para reciclar a biotina, que atua como cofator de várias enzimas carboxilases envolvidas no metabolismo de ácidos graxos, aminoácidos e gliconeogênese. Na deficiência de biotinidase, a incapacidade de reutilizar a biotina resulta em deficiência de carboxilases, levando ao acúmulo de metabólitos neurotóxicos, como ácido lático, propionato e metilcitrato. Esses metabólitos, juntamente com níveis reduzidos de biotina, comprometem o metabolismo energético do sistema nervoso central, causando sintomas como convulsões, hipotonia e atraso no desenvolvimento. Além disso, a biotinidase está presente em áreas cerebrais como o núcleo vermelho e as células de Purkinje, diretamente associadas ao desenvolvimento neurológico.

**05- Resposta:** O diagnóstico precoce da deficiência de biotinidase, especialmente por meio da triagem neonatal (Teste do Pezinho), é crucial para prevenir complicações graves, como atraso no desenvolvimento, perda auditiva e visual, convulsões e até mesmo morte. Quando identificado precocemente, o tratamento com suplementação de biotina é simples, eficaz e pode garantir um desenvolvimento neuropsicomotor adequado, prevenindo a evolução de sintomas clínicos. Além disso, a suplementação contínua evita o acúmulo de metabólitos tóxicos e as consequências metabólicas da deficiência enzimática. A ausência de efeitos colaterais significativos no tratamento reforça sua importância para o manejo dessa condição metabólica rara.

## CAPÍTULO 13: ACONSELHAMENTO GENÉTICO E PERSPECTIVAS FUTURAS

**01- Resposta:** c) Esclarecer dúvidas, avaliar riscos e oferecer suporte para decisões conscientes relacionadas a condições genéticas.

**02- Resposta:** b) Reação em cadeia da polimerase (PCR)

**03- Resposta:** c) Respeitar os valores, crenças e escolhas individuais dos pacientes.

**04- Resposta:** O aconselhamento genético contribui para a saúde pública e o bem-estar das famílias ao oferecer informações detalhadas sobre condições genéticas, opções de diagnóstico, tratamento e prevenção, permitindo decisões conscientes e personalizadas. Essa prática promove uma melhor qualidade de vida, otimiza o planejamento familiar e previne complicações associadas a condições hereditárias. Além disso, contribui para a educação em saúde e reduz o impacto emocional e social que diagnósticos genéticos podem causar, por meio do apoio psicológico e da neutralidade ética dos profissionais.

**05- Resposta:** Os principais desafios incluem a concentração dos serviços nas regiões Sudeste e Sul, dificultando o acesso de populações das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Há também barreiras econômicas, sociais e logísticas, como custos elevados, ausência de transporte público adequado e falta de informações sobre esses serviços. Além disso, o número de geneticistas atuantes no país é insuficiente, sendo necessária a formação de mais profissionais especializados e a descentralização do atendimento. Por fim, limitações estruturais e financeiras dos centros existentes agravam a situação, tornando o acesso ao aconselhamento genético desigual e insuficiente para a demanda nacional.

**DANIELLY BERALDO DOS SANTOS SILVA:** Biotecnologista, Nutricionista, mestre em Biologia Geral, Doutora em Genética e Melhoramento Animal. Atualmente é professora e pesquisadora da UNIFENAS, com experiência na área de genética e biologia molecular, atuando principalmente nos seguintes temas: marcadores moleculares, expressão gênica, genômica funcional e redes biológicas.

**LARISSA FRANCISQUINI TOSTES:** Estudante do quinto período de Medicina, pela Universidade Edson Antonio Vellano (UNIFENAS), campus Alfenas. Atuou como coordenadora científica da Liga Acadêmica de Pediatria e como monitora da disciplina de Vigilância e Educação em Saúde. Atualmente participa ativamente como membro da Liga de Pediatria, do projeto Medicina de Rua e da Liga de Saúde da Família, demonstrando seu compromisso com a atenção primária e o cuidado voltado à população em situação de vulnerabilidade. Sua atuação é marcada pelo interesse em produção científica, educação em saúde e iniciativas que promovem uma medicina mais humana, acessível e integrada à realidade social.

**GIOVANNA DIAS BRAGA:** Estudante do quinto período de Medicina na Universidade Edson Antônio Vellano (Unifenas), campus Alfenas. Foi monitora remunerada das disciplinas de Bioquímica I e II, além de atuar como monitora de Urgência e Emergência I e II. Atuou como coordenadora de marketing da Liga Acadêmica de Genética Médica e integrou a diretoria do Congresso Médico Acadêmico de 2025 (COMAD). Participa ativamente da Liga Acadêmica de Urgência e Emergência (Univida), da Liga Acadêmica Multidisciplinar para Estudo da Ciência (LAMEC) e da Liga de Pediatria (LIP). Sua trajetória acadêmica é marcada pelo engajamento em atividades de ensino, pesquisa e extensão, com ênfase na formação integral, na produção científica e na difusão do conhecimento médico. Faz parte do projeto de extensão Lar São Vicente de Paulo.

**LUISA AFFONSO ADARIO:** Estudante do quinto período de Medicina na Universidade Edson Antônio Vellano (Unifenas), campus Alfenas. Atuou como coordenadora de marketing da Liga Acadêmica de Genética Médica e foi monitora das disciplinas de Fisiologia I e Urgência e Emergência I e II. Atualmente, integra a diretoria científica da Liga de Pediatria e da Liga de Primeiros Socorros, além de atuar como monitora da disciplina de Urgência e Emergência I e II. Participa ativamente dos projetos de extensão Medicina de Rua e Lar São Vicente de Paulo, voltados, respectivamente, ao atendimento de populações em situação de vulnerabilidade social e ao cuidado com idosos institucionalizados. Sua trajetória é marcada pelo compromisso com a formação acadêmica e o cuidado humanizado.

A Genética Aplicada ao

# Teste do Pezinho

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

A Genética Aplicada ao

# Teste do Pezinho

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)