

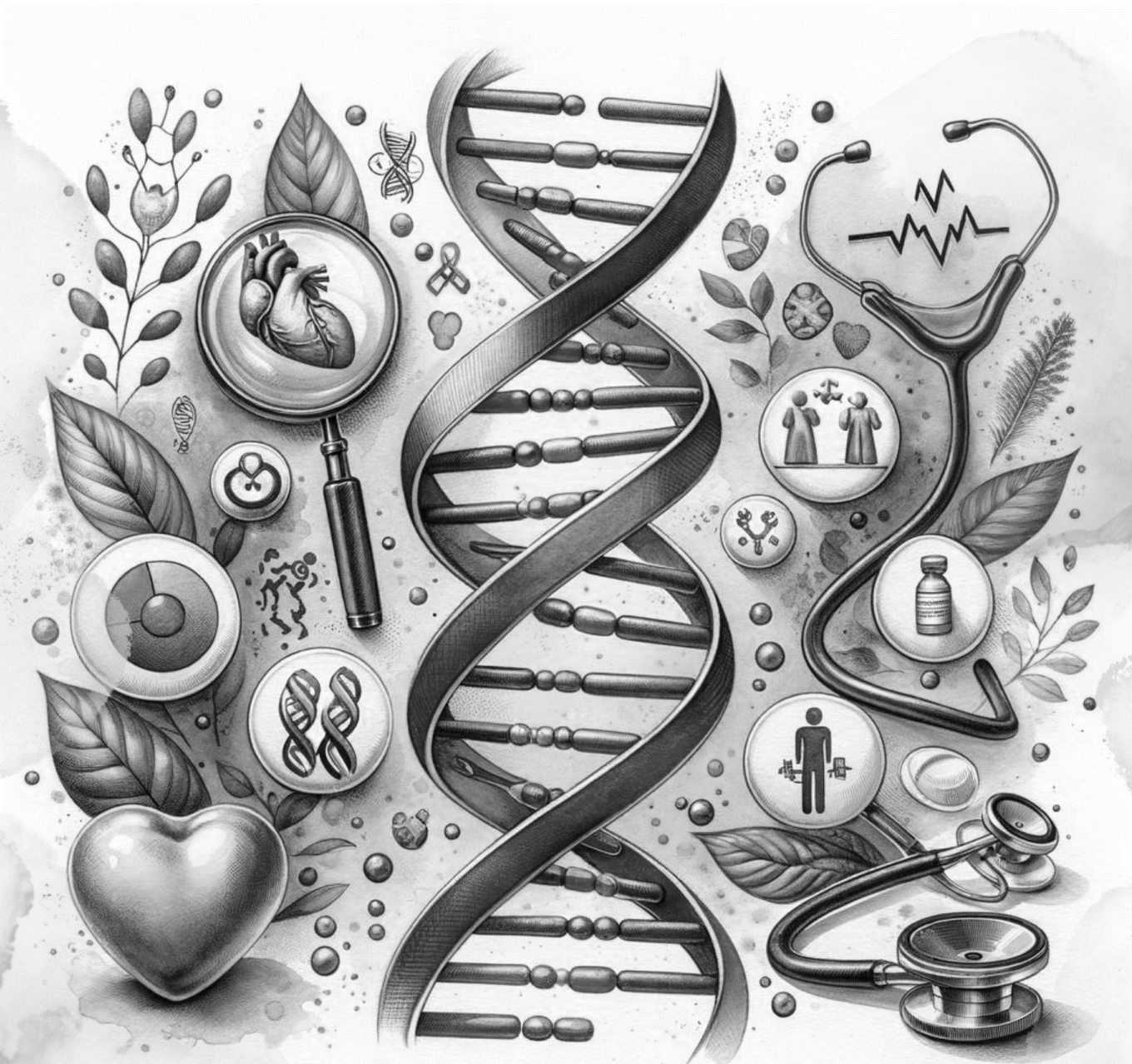
TÓPICOS DE GENÉTICA MÉDICA VOLTADOS PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO
ORGANIZADOR



TÓPICOS DE GENÉTICA MÉDICA VOLTADOS PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO
ORGANIZADOR





2024 - Editora Ampla

Copyright da Edição © Editora Ampla

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Juliana Ferreira

Revisão: Os autores

Tópicos de genética médica voltados para a atenção primária à saúde está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito aos criadores. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Ampla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Ampla.

ISBN: 978-65-5381-187-4

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-0

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil

contato@amplaeditora.com.br

www.amplaeditora.com.br



2024

CONSELHO EDITORIAL

Adilson Tadeu Basquerote – Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí

Alexander Josef Sá Tobias da Costa – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará

Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará

Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará

Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia

Caio Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe

Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista

Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande

Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires

Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas

Caroline Barbosa Vieira – Universidade Estadual do Rio Grande do Sul

Christiano Henrique Rezende – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará

Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí

Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande

Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba

Denilson Paulo Souza dos Santos – Universidade Estadual Paulista

Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais

Dinara das Graças Carvalho Costa – Universidade Estadual da Paraíba

Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande

Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano

Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí

Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará

Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador

Fábio Ronaldo da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará

Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas

Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará

Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura

Glécia Morgana da Silva Marinho – Pontifícia Universidad Católica Argentina Santa Maria de Buenos Aires (UCA)

Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande

Hugo José Coelho Corrêa de Azevedo – Fundação Oswaldo Cruz

Igor Lima Soares – Universidade Federal do Ceará

Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande

Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso

Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas

Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará

Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas

João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina

João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas

João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo

Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba

Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife

Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará

Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis

Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia

Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos

Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador

Lara Luiza Oliveira Amaral – Universidade Estadual de Campinas

Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lisiane Silva das Neves – Universidade Federal do Rio Grande

Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará

Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário

Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão

Luís Miguel Silva Vieira – Universidade da Madeira

Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central

Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande

Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa

Marcelo Henrique Torres de Medeiros – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará

Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz

Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia

Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí

Maria José de Holanda Leite – Universidade Federal de Alagoas

Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas

Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Michele Antunes – Universidade Feevale

Michele Aparecida Cerqueira Rodrigues – Logos University International

Miguel Ysrrael Ramírez-Sánchez – Universidade Autónoma do Estado do México

Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais

Natan Galves Santana – Universidade Paranaense

Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso

Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia

Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão

Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos

Ramôn da Silva Santos – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará

Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras

Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns

Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília

Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará

Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande

Rubia Katia Azevedo Montenegro – Universidade Estadual Vale do Acaraú

Sabryna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais

Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará

Selma Maria da Silva Andrade – Universidade Norte do Paraná

Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia

Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria

Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca

Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus

Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Thiago Sebastião Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Tiago Silveira Machado – Universidade de Pernambuco

Valvenarg Pereira da Silva – Universidade do Estado de Mato Grosso

Vinícius Queiroz Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba

Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras

Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology

Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande

Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima

William Roslindo Paranhos – Universidade Federal de Santa Catarina

Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande

Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz

Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



2024 - Editora Ampla

Copyright da Edição © Editora Ampla

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Juliana Ferreira

Revisão: Os autores

Catálogo na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

T674

Tópicos de genética médica voltados para a atenção primária à saúde /
Organização de Carlos Henrique Paiva Grangeiro. – Campina Grande/PB:
Ampla, 2024.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-187-4

DOI 10.51859/ampla.tgm874.1124-0

1. Genética médica. 2. Atenção primária à saúde. 3. Cromossomopatias. 4.
Exames médicos. 5. Síndromes. I. Grangeiro, Carlos Henrique Paiva
(Organizador). II. Título.

CDD 616.042

Índice para catálogo sistemático

I. Genética médica

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil

contato@amplaeditora.com.br

www.amplaeditora.com.br



2024

ORGANIZADOR

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará. Residência Médica em Genética Médica pelo Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade da São Paulo. Título de especialista em Genética Médica pela Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica. Doutor em Ciências (Genética) pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade da São Paulo. Membro titular da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM). Diretor de Atividades Regionais da SBGM 2023-2025. Médico geneticista do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará. Professor do curso de medicina do Centro Unichristus.

AUTORES

Ana Rebeca Nojosa Aires

Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal do Ceará.

Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes

Médica formada pela Universidade Estadual do Ceará. Residência em Genética Médica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP/SP.

Antonia Eloisa de Oliveira Barrozo

Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal do Ceará.

Artur Gil Bezerra Soares

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

Médico geneticista do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará.
Professor do curso de Medicina da Unichristus
Doutor em Genética pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP/SP
Título de Especialista em Genética Médica pela Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica
Especialista em Pedagogia Universitária pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Diretor de Atividades Regionais da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (2023 - 2025)

Cauã Pimenta do Nascimento

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Ceará.

Esaú Lima Brasilino de Freitas

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Ceará.

Francisco Adriano Brito Aguiar Júnior

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Ceará.

Gilberto de Barros Freitas Junior

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Ceará.

Guilherme Nobre Nogueira

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Ceará.

Ianca Macêdo Costa

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Ingrid Costa Almeida Batista

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Isabel Camila Araújo Barroso

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

João Jayme Guerra Pereira

Nutricionista pela Universidade de Fortaleza. Acadêmico de Medicina da Universidade de Fortaleza

João Paulo Batista Neto

Acadêmico de Medicina da Universidade de Fortaleza

Josimar Junior Alves Fontes

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Larissa Maria Dantas Alves

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Letícia Bernardine Silva Arruda

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Lia Gondim Araújo de Freitas

Mestre em Planejamento e Políticas Públicas pela Universidade Estadual do Ceará.
Acadêmica de Medicina da Universidade de Fortaleza.

Luana Maria Ramalho Castro Siqueira

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Lucas Macedo Lopes

Bacharel em Direito e Mestre em Direito Constitucional, com área de concentração em Direito Constitucional Público e Teoria Política, pela Universidade de Fortaleza. Advogado (OAB/CE nº 30.890). Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Lysandra de Paiva Pinheiro Teixeira Lima

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Marcela Olímpio Vasconcelos Carneiro

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Maria Camila Timbó Rocha

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Miguel Oliver Menezes de Moraes teles

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Nadiejda Mendonça Aguiar Nobre

Médica pela Universidade de Fortaleza. Ginecologista e obstetra pela Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC-UFC).
Ano adicional Endoscopia Ginecológica MEAC-UFC. Título de especialista pela FEBRASGO.

Nathascha Cavalcante Timbó

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Nicole Mota Picanço

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Pedro Brito Nogueira de Sousa

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Pedro Felipe Austregésilo de Alencar

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Renata Viana Rodrigues

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Rodolfo Basílio Madeira Neto

Acadêmico de Medicina da Universidade de Fortaleza.

Rodrigo Veras Araujo Santos

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Ruan Braga Santiago

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Ruan Christian Braga Uchoa

Acadêmico de Medicina da Universidade de Fortaleza.

Tatiana Mozer Joaquim

Bióloga pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Mestre e Doutora em Genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP - USP). Professora da Universidade Paulista (UNIP) *campus* Sorocaba. Especialista em Citogenética clássica e molecular e Citogenômica Humana.

Thais Rodrigues Mendes Carneiro

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Tiago Siqueira de Albuquerque

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus.

Virna Almeida Coutinho

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Christus.

Vitor Alexandrino de Sá Cavalcante Ponte

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Christus

*À minha família, em especial, ao seu
mais novo membro, o Caduzito!!!*

APRESENTAÇÃO

A Genética Médica é uma especialidade reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) desde 1983 e, em 1986, foi fundada a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM). O médico geneticista realiza avaliação clínica, diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético de indivíduos e de famílias com condições genéticas, assim como suporte e consultoria para outras especialidades e demais profissionais da saúde. Além disso, esse profissional tem assumido um papel fundamental no cuidado das pessoas com doenças raras, uma vez que 80% delas têm causa genética. Ressalta-se que a maioria dos médicos brasileiros não recebeu, e ainda não recebe, formação em Genética Médica, antigamente descrita como Genética Clínica, uma vez que a grande maioria dos cursos de medicina tem na sua grade curricular apenas a disciplina de genética básica/biologia molecular. Além disso, os avanços da medicina genômica têm permitido maior acesso aos exames genéticos, incremento diagnóstico e, por conseguinte, maior responsabilidade dos profissionais na solicitação e interpretação desses exames. Por tudo isso, foram elaborados capítulos, na forma de tópicos, com os principais temas de Genética Médica que são fundamentais para o médico da atenção primária, já que eles compõem a primeira porta de acesso ao sistema único de saúde (SUS). Esses capítulos foram escritos, na sua maioria, por alunos do curso de medicina, participantes de ligas acadêmicas, que tiveram contato com a prática da Genética Médica.

PREFÁCIO

Os Tópicos em Genética Médica voltados para a Atenção Primária à Saúde surgiram com o desejo de completar lacunas e encurtar jornadas.

Na formação médica atual há uma grande deficiência no ensino da Genética Médica, pois os cursos de medicina oferecem, muitas vezes, apenas a disciplina de Genética Geral ou Biologia/genética molecular, focada na compreensão de mecanismos intrínsecos da informação genética. Outras vezes, é explorada a Genética Humana, ensinando como alterações nos mecanismos moleculares podem causar uma doença ou fenótipo. E como fica o cuidado da pessoa e da sua família com uma doença ou condição genética? Esse é o papel da Genética Médica.

A grande maioria das doenças/condições genéticas são raras, isto é, pouco frequentes, e para oferecer cuidados específicos, precisamos conhecê-las, diagnosticá-las. Dessa forma, esse livro busca encurtar a longa jornada vivenciada pelas pessoas com doenças raras. Para isso, pensamos no elo inicial e mais importante dessa caminhada: os profissionais da atenção primária.

Para isto, foram elaborados 34 capítulos (passos) sucintos e práticos, que tentam dar uma visão geral das diferentes subáreas da Genética Médica. Em cada capítulo foram selecionados pontos importantes que devem guiar o generalista sobre cada um dos temas considerados relevantes.

Baseado na premissa de que uma trajetória não é construída sozinha, esse livro contou com a participação de mais de 30 autores e coautores, a maioria alunos de graduação de medicina e participantes de ligas acadêmicas de Genética, supervisionados por profissionais da área.

Esperamos que o livro contribua para o fortalecimento da relação entre os profissionais e os seus pacientes com doenças genéticas raras e que essa dura caminhada seja transformada numa bela e proveitosa viagem!

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

Médico geneticista

SUMÁRIO

PARTE 1 - CROMOSSOMOPATIAS.....	15
CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO ÀS CROMOSSOMOPATIAS.....	16
CAPÍTULO II - O EXAME CITOGENÉTICO - QUANDO SOLICITAR?.....	25
CAPÍTULO III - SÍNDROME DE DOWN: ASPECTOS GERAIS.....	29
CAPÍTULO IV - SÍNDROME DE DOWN: SEGUIMENTO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.....	34
CAPÍTULO V - SÍNDROME DE DOWN NA IDADE ADULTA.....	41
CAPÍTULO VI - SÍNDROME DE DOWN: PRINCIPAIS CARDIOPATIAS.....	46
CAPÍTULO VII - SÍNDROME DE DOWN: PRINCIPAIS OFTALMOPATIAS.....	52
CAPÍTULO VIII - SÍNDROME DE DOWN: PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS.....	57
CAPÍTULO IX - SÍNDROME DE TURNER.....	65
CAPÍTULO X - SÍNDROME DE KLINEFELTER.....	69
PARTE 2 – O EXAME DISMORFOLÓGICO.....	73
CAPÍTULO XI - PROPEDEÚTICA PARA O PACIENTE COM DISMORFIAS.....	74
CAPÍTULO XII - O EXAME DISMORFOLÓGICO – O QUE É?.....	79
CAPÍTULO XIII - O EXAME DISMORFOLÓGICO DE CRÂNIO E FACE.....	83
CAPÍTULO XIV - O EXAME DISMORFOLÓGICO DOS MEMBROS.....	89
PARTE 3 – DOENÇAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS.....	95
CAPÍTULO XV - ERROS INATOS DO METABOLISMO.....	96
CAPÍTULO XVI - INTRODUÇÃO AO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL BIOLÓGICO.....	101
CAPÍTULO XVII - TESTE DO PEZINHO ALTERADO: O QUE FAZER?.....	106
PARTE 4 – A IMPORTÂNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR.....	115
CAPÍTULO XVIII - COMO CONSTRUIR HEREDOGRAMAS.....	116
CAPÍTULO XIX - COMO RECONHECER OS PRINCIPAIS PADRÕES DE HERANÇA?.....	121
CAPÍTULO XX - SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO A CÂNCER.....	127
CAPÍTULO XXI - SÍNDROME DE DOWN E CONDIÇÕES ONCOLÓGICAS.....	131
CAPÍTULO XXII - O QUE SÃO DOENÇAS RARAS E ULTRARRARAS ?.....	137
PARTE 5 – A COGNIÇÃO E AS ALTERAÇÕES DO COMPORTAMENTO.....	143
CAPÍTULO XXIII - ATRASO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR.....	144
CAPÍTULO XXIV - DEFICIÊNCIA INTELECTUAL.....	148
CAPÍTULO XXV - O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	154
CAPÍTULO XXVI - A DOENÇA DE ALZHEIMER PRECOCE.....	160
PARTE 6 – ALGUMAS SÍNDROMES FREQUENTES.....	165
CAPÍTULO XXVII - SÍNDROME DE MARFAN: DIAGNÓSTICO.....	166
CAPÍTULO XXVIII - SÍNDROME DE MARFAN: MANEJO CLÍNICO.....	171
CAPÍTULO XXIX - SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS: VISÃO GERAL E SUBTIPOS.....	181
CAPÍTULO XXX - SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS DO TIPO HIPERMOBILIDADE.....	190

CAPÍTULO XXXI - NEUROFIBROMATOSE DO TIPO 1	196
CAPÍTULO XXXII - FRAQUEZA MUSCULAR NA INFÂNCIA: Distrofia muscular de Duchenne	204
PARTE 7 – GENÉTICA REPRODUTIVA	210
CAPÍTULO XXXIII - INFERTILIDADE CONJUGAL: DEFINIÇÕES E INVESTIGAÇÃO	211
CAPÍTULO XXXIV - INFERTILIDADE POR FATOR FEMININO	217

PARTE 1 – CROMOSSOMOPATIAS



CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO ÀS CROMOSSOMOPATIAS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-1

Tatiana Mozer Joaquim
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. As cromossomopatias, ou distúrbios cromossômicos, correspondem a alterações no número ou na estrutura dos cromossomos associadas a condições clínicas.
2. As alterações cromossômicas respondem por várias síndrome genéticas associadas a malformações congênitas e à deficiência intelectual. Além disso, estão presentes em mais da metade dos casos de aborto espontâneo do 1º trimestre.
3. As cromossomopatias podem ser subdivididas em alterações numéricas (poliploidia e aneuploidias), estruturais e mixoploidias (mosaicismo e quimerismo).
4. As alterações estruturais cromossômicas são subdivididas em equilibradas (translocações e inversões) e não-equilibradas (deleções, duplicações, cromossomo em anel e isocromossomo).
5. As aneuploidias são as cromossomopatias mais frequentes e são caracterizadas pela perda (monossomia) ou ganho (trissomia) de um ou mais cromossomos, sem envolver um conjunto haploide de 23 cromossomos.
6. As aneuploidias podem ser subdivididas nas aneuploidia de autossomos (principalmente do 13, 18 e 21) e dos cromossomos sexuais (síndrome de Turner e Klinefelter).

1. INTRODUÇÃO

Uma célula diploide humana é constituída por 46 cromossomos oriundos da fecundação (união) entre o ovócito ($n = 23$) e o espermatozoide ($n = 23$). As nossas células podem sofrer dois tipos diferentes de divisão: a mitose e a meiose. A primeira, é responsável pelo reparo tecidual e crescimento, já a segunda, para a produção de células germinativas (gametas).

O número correto de cromossomos é essencial para a fisiologia celular. Por isso, mecanismos de regulação do ciclo celular e reparo mantêm a constância do número e da estrutura dos cromossomos. Se esses mecanismos falharem, surgirá uma anomalia (alteração) cromossômica que pode ser responsável por diferentes manifestações clínicas.

Este capítulo objetiva uma compreensão geral das anomalias cromossômicas e a sua classificação. Nos próximos capítulos detalharemos os aspectos clínicos associados às principais síndromes cromossômicas.

2. IMPACTO CLÍNICO

As alterações cromossômicas, sejam elas numéricas ou estruturais, constituem uma importante categoria de doenças genéticas. Elas são responsáveis por grande parte das perdas gestacionais, malformações congênitas e outros achados menos específicos, como o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e a deficiência intelectual (DI). Anomalias cromossômicas específicas são responsáveis por centenas de síndromes identificáveis que, quando analisadas em conjunto, costumam ser mais comuns do que todos os distúrbios mendelianos monogênicos. Elas estão presentes em quase 1% de todos os nativos, em cerca de 2% de todas as gestações em mulheres com mais de 35 anos e em praticamente metade dos abortos espontâneos de primeiro trimestre (Quadro 1).

Além de seu importante papel no universo das doenças constitucionais, as anomalias cromossômicas mostram-se igualmente relevantes em diversas doenças hematológicas, tais como as leucemias, linfomas e mielomas. Nestes casos, o estudo dos cromossomos permite não apenas o diagnóstico preciso, mas também contribui com o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, classificação, estratificação, tratamento específico e monitoramento. Na suspeita de leucemia mieloide crônica (LMC), por exemplo, é importante analisar a presença do cromossomo Filadélfia, resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22, para a conclusão diagnóstica e condução terapêutica.

Quadro 1 – A relevância clínica das cromossomopatias.

RELEVÂNCIA CLÍNICA
50% dos abortamentos precoces espontâneos;
5% dos natimortos;
0,5% dos nativos (1 em cada 150 nascidos vivos);
10% das anomalias congênitas;
Importante impacto na deficiência intelectual, abortamentos de repetição e infertilidade

3. ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS NUMÉRICAS

As alterações cromossômicas numéricas surgem a partir da fusão de gametas que carregam um número anormal de cromossomos. Tais alterações ocorrem principalmente devido a erros durante a divisão meiótica denominados de não-disjunção. As alterações numéricas podem ser classificadas em aneuploidias, quando ocorre a presença ou ausência de um ou mais cromossomos de um determinado par, e poliploidias, quando um ou mais conjuntos cromossômicos inteiros originam células triploides (3n), tetraploides (4n), pentaploides (5n), etc.

As alterações numéricas serão discutidas nesses dois principais grupos: aneuploidias e poliploidias, com as suas principais manifestações fenotípicas.

3.1. Aneuploidias

As aneuploidias são o tipo mais comum e clinicamente significativo das anomalias cromossômicas. Elas ocorrem em, pelo menos, 5% de todas as gestações reconhecidas e podem estar relacionadas tanto aos autossomos quanto aos cromossomos sexuais, sendo as trissomias e as monossomias, as mais frequentemente encontradas em pacientes que passam pela investigação citogenética.

A trissomia pode ocorrer em qualquer um dos 24 pares de cromossomos humanos, contudo a presença de um cromossomo inteiro a mais, raramente é compatível com a vida. Sem dúvida, a trissomia mais comum, entre os nascidos vivos, é a trissomia do cromossomo 21 (cariótipo 47,XX ou XY,+21) também conhecida como síndrome de Down. Outras trissomias observadas em nativos são as do cromossomo 18 (síndrome de Edwards) e 13 (síndrome de Patau). É notório que estes 3 autossomos (13, 18 e 21) sejam os três cromossomos com menor número de genes associados e, por conseguinte, as trissomias relacionadas aos autossomos viáveis na espécie humana. A síndrome de Warkany (trissomia do cromossomo 8) e a trissomia do cromossomo 9 são bem mais raras e quase sempre associada a mosaïcismo cromossômico.

Dentre as trissomias relacionadas aos cromossomos sexuais estão a síndrome de Klinefelter (47,XXY), a do duplo Y (47,XYY) e a do triplo X (47,XXX), todas com sinais clínicos já bem estabelecidos. A síndrome de Klinefelter será abordado no capítulo 10.

A monossomia, por sua vez, é um grupo de aneuploidias bem menos frequente, já que a falta de um cromossomo inteiro é quase sempre letal para humanos. Uma importante exceção

a essa regra é a monossomia do X, (45,X) observada nas pacientes com síndrome de Turner. Presume-se que a ausência total do X em mulheres, seja compatível com a vida devido ao mecanismo de inativação, que ocorre em um dos cromossomos do par sexual, ainda durante os primeiros estágios do desenvolvimento embrionário, de maneira a obter-se a compensação de dose.

A maioria das aneuploidias está associada ao fenômeno de não-disjunção meiótica, que se refere a separação inadequada dos pares cromossômicos durante os processos de divisão celular. As consequências da não-disjunção durante a meiose I e a meiose II são diferentes. Caso a não-disjunção ocorra durante a meiose I, uma das células receberá dois cromossomos homólogos e a outra nenhum. Dessa forma, observa-se a formação de gametas com excesso ou falta de cromossomos. Ao passo que, se a não-disjunção ocorrer durante a segunda etapa da divisão meiótica (meiose II), na qual espera-se a separação das cromátides irmãs, nos depararemos com a possibilidade de formação de gametas normais, sem nenhuma alteração no número de cromossomos, ou aneuploides, podendo ser classificados como trissômicos ($2n+1$) ou monossômicos ($2n-1$).

Destaca-se que a ocorrência das não-disjunções cromossômicas aumenta consideravelmente em mulheres com idade superior aos 35 anos, assim, a idade materna está intimamente relacionada ao aumento do risco de nascimento de recém-nascidos com aneuploidias dos autossomos 13, 18 e 21.

3.2. Poliploidia

Embora muito comum em espécies vegetais como trigo, algodão, aveia, batatas e cana-de-açúcar, entre outros cultivares, a presença de mais de dois complementos cromossômicos euploides, é observada de maneira bem menos frequente em material clínico.

A triploidia ($3n$), 69,XXX, 69,XXY ou 69,YYY, é uma das alterações cromossômicas mais frequentes em abortamentos espontâneos do 1º trimestre (7,5%). Um estudo clássico de Jacobs e colaboradores de 1982 apontou que gestações triploides podiam ser observadas em 1% a 2% de todas as gestações, porém um estudo de coorte dinamarquês evidenciou uma incidência bem menor, de 183 triploidias num total de 1,5 milhões de gestações.

Poucas gestações evoluem até o 2º trimestre e a sobrevivência no 3º trimestre é rara e invariavelmente leva a complicações intrauterinas ou morte neonatal. Ao nascimento, os achados clínicos mais frequentes são sindactilia cutânea, principalmente de 3º e 4º quirodáctilos, restrição de crescimento assimétrico e holoprosencefalia.

O mecanismo causador da triploidia ainda é pouco conhecido, porém a não-disjunção não é um mecanismo. Dessa forma, a idade materna avançada não está associada a esta cromossomopatia. Dois tipos principais de triploidia são descritos: a digínica e a diândrica.

Quadro 2 – As principais diferenças entre a triploidia de origem digínica e diândrica.

	CARIÓTIPO	GENOMA	MECANISMO	PLACENTA/FETO
Digínica	69,XXX 69,XXY	2 conjuntos maternos e 1 conjunto paterno de cromossomos	incorporação do 2º corpúsculo polar no ovócito fertilizado	Placenta muito pequena e sem alteração cística RCIU assimétrica grave com hipoplasia adrenal Maior probabilidade de sobrevivência até o 2º trimestre
Diândrica	69,XXX, 69,XXY 69,YYY	2 conjuntos paternos e um conjunto materno de cromossomos	fertilização de 1 ovócito por 2 espermatozoides simultaneamente	Placenta grande e com vilosidades císticas Achados de mola hidatiforme parcial (90%) RCIU simétrico com anomalias estruturais (DFTN)

Em relação aos tetraploides (4n), observa-se sempre as mesmas constituições cariotípica: 92,XXXX ou 92,XXYY. A ausência de cariótipos 92,XXYY ou 92,XYYY sugere que a tetraploidia seja resultado de uma falha na clivagem (separação) durante a primeira divisão celular (endomitose). Ela quase sempre resulta em aborto espontâneo, porém há descrições de raros casos de nativos.

3.3. Mixoploidia

A mixoploidia é um termo utilizado para explicar a presença de mais de um tipo de linhagem celular ou de formas distintas de genoma em um único organismo. Ela pode ser o resultado de dois diferentes fenômenos biológicos: o quimerismo e o mosaicismo.

No quimerismo, as subpopulações celulares são oriundas da fusão de duas ou mais fontes distintas em um único organismo. Ele pode ser artificial, como ocorre nos transplantes heterólogos, ou natural, como ocorre no quimerismo tetragamético (fusão de gêmeos) ou microquimerismo (células fetais circulantes no sangue materno durante a gestação).

No mosaicismo genético, as subpopulações celulares têm origem a partir de um único organismo (zigoto). Ele pode ocorrer tanto para “mutações” cromossômicas, como para

pontuais e pode ser diferenciado em germinativo ou somático. O mosaicismo pode ser responsável por expressividade variável de um fenótipo.

O mosaicismo germinativo ocorre na presença de duas ou mais linhagens celulares restritas ao tecido germinativo de um dos genitores. Dessa forma, esse genitor não manifestará a condição ou doença genética, mas seus filhos poderão herdar um gameta alterado e expressar aquela condição. Ele deve ser suspeitado quando um casal normal tem mais de um filho com uma determinada condição hereditária (pais normais com dois ou mais filhos com osteogênese imperfeita, por exemplo).

O mosaicismo somático ocorre na presença de duas ou mais linhagens celulares restritas às células somáticas, isto é, aquelas constituintes do organismo, mas que não participam do tecido germinativo. Esse mecanismo explica, por exemplo, a síndrome de Down por mosaicismo. O zigoto que dará origem ao indivíduo adulto é citogeneticamente normal (46,XX ou XY), mas durante as divisões mitóticas pode sofrer uma alteração na separação dos cromossomos, dando origem a duas linhagens diferentes: uma normal (46,XX ou XY) e outra aneuploide (47,XX,+21 ou 47,XY,+21).

Evidências recentes sugerem que a ocorrência do mosaicismo seja muito mais comum do que a sua própria identificação. Prova disso, é a alta variação cariotípica diagnosticada em pacientes com Síndrome de Turner (ST). Acredita-se que cerca de 50% das pacientes com ST sejam, na verdade, mosaicos, apresentando células alteradas (45,X) e células normais (46,XX). Em alguns casos, o mosaicismo pode englobar até mais do que dois tipos de linhagens celulares anormais (45,X/47,XXX/46,XX).

4. ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ESTRUTURAIS

As alterações cromossômicas estruturais são resultantes de quebras seguida da reconstituição anormal dos cromossomos. Estas, podem acometer qualquer região ao longo da estrutura cromossômica e podem ser classificadas como alterações herdadas, quando ocorrem em linhagens de células germinativas ou alterações “*de novo*” quando resultantes de erros durante a divisão celular pós-zigótica. As alterações estruturais, podem, ainda, ser caracterizadas como equilibradas ou não equilibradas, dependendo se ocorre ou não, a presença ou ausência de material genético adicional.

Estima-se que os rearranjos cromossômicos estruturais estejam presentes em aproximadamente 1 a cada 500 nativos. Por estarem intimamente relacionados com mudanças na sequência ou funcionalidade dos genes, tais rearranjos resultam quase sempre em alterações fenotípicas importantes. Mesmo as alterações equilibradas, são consideradas

cl clinicamente relevantes, uma vez que podem estar associadas com a formação de gametas alterados, aumentando o risco de surgimento de embriões parcialmente trissômicos ou monossômicos para as próximas gerações.

As quebras cromossômicas podem ser induzidas por agentes externos, químicos ou físicos, como a radiação ionizante e a luz ultravioleta, mas também podem ser consequência do próprio metabolismo celular. O estudo da correlação entre a alteração estrutural e as manifestações clínicas, permite a obtenção de informações importantes para o diagnóstico de síndromes conhecidamente relacionadas a alterações na estrutura dos cromossomos, ou o prognóstico de casais com histórico de perdas gestacionais e infertilidade.

As principais alterações estruturais nos cromossomos incluem as translocações, as inversões, as deleções, as duplicações, os isocromossomos e os cromossomos em anel.

4.1. Translocação

As translocações caracterizam-se pela troca de material genético entre cromossomos não homólogos. Dentre as aberrações estruturais é a que mais se destaca, pois ocorre com frequência aproximada de 0,5% em humanos. Existem dois tipos básicos de translocações: recíprocas e robertsonianas. As recíprocas são aquelas em que dois cromossomos distintos têm seu material genético mutuamente trocado, enquanto as robertsonianas ocorrem quando dois cromossomos acrocêntricos (homólogos ou não) se fundem próximo ao centrômero, incluindo a perda dos braços curtos. Vale frisar que 3% a 4% dos casos de síndrome de Down têm a sua etiologia relacionada a translocações robertsonianas, resultando na presença de três cópias do braço longo do cromossomo 21.

4.2. Inversão

As inversões ocorrem quando o cromossomo sofre duas quebras e é reconstituído com o segmento entre as quebras invertido. Estas podem ser paracêntricas, quando não incluem o centrômero ou pericêntricas, quando há o envolvimento do centrômero na formação do rearranjo. Sabe-se, atualmente, que muitos genes são regulados de forma dependente da sua localização no genoma, assim, quando as posições gênicas são alteradas em virtude de uma inversão cromossômica, a expressão de genes envolvidos no rearranjo pode ser alterada, devido a um fenômeno conhecido como efeito de posição.

A inversão pericêntrica envolvendo a região heterocromática do cromossomo 9 é alteração estrutural mais recorrente em humanos, atingindo cerca de 2% dos indivíduos testados. Devido à sua alta incidência na população geral e ausência alterações fenotípicas

específicas em seus portadores, este achado é considerado um polimorfismo, ou seja, uma variante da normalidade.

4.3. Deleção

As deleções envolvem a perda de um segmento cromossômico resultando em uma monossomia parcial. Elas podem ser do tipo terminal, quando uma única quebra leva a perda de um seguimento cromossômico terminal, ou intersticial, quando há a perda de um seguimento intermediário devido a ocorrência de duas quebras cromossômicas. As consequências clínicas desse evento dependem do tamanho da região afetada e da função dos genes nela contidos. A ocorrência desse rearranjo pode levar a efeitos fenotípicos graves, principalmente relacionados ao desequilíbrio na quantidade de produtos gênicos, e a haploinsuficiência que ocorre quando uma única cópia do gene não é suficiente para produzir o fenótipo selvagem.

4.4. Duplicação

As duplicações, ou também chamadas trissomias parciais, são observadas quando um mesmo segmento cromossômico aparece mais de uma vez. Tais alterações podem ser classificadas como em tandem, quando o seguimento duplicado ocorre imediatamente após ao seguimento original, ou como deslocada, quando a região duplicada localizada a certa distância da região original. Muito embora existam vários relatos de duplicação na literatura, o mecanismo desse acontecimento ainda necessita ser mais bem esclarecido. Em geral, esses casos são vistos como menos prejudiciais que as deleções, pelo fato de apresentarem manifestações fenotípicas mais atenuadas.

4.5. Cromossomo em anel

A formação de um cromossomo em anel é uma alteração cromossômica estrutural que surge quando ocorrem quebras nas duas extremidades do cromossomo (braço curto e braço longo), seguida da fusão dos segmentos adjacentes, formando uma estrutura circular de modo a lembrar um anel. Por envolver a perda das regiões teloméricas, os cromossomos em anel são estruturas bastante instáveis e, quase sempre, estão associados a alterações fenotípicas graves. Atualmente, já foram descritos anéis de todos os cromossomos, sendo os mais frequentemente relatados os anéis do cromossomo 13 e do cromossomo 18.

4.6. Isocromossomos

Os isocromossomos surgem a partir de um rearranjo que ocorre pela divisão transversal do centrômero, produzindo cromossomos anômalos que são caracterizados pela presença de dois braços curtos (p) ou dois braços longos (q), formando uma imagem espelhada. Portadores dessa condição, apresentam ao mesmo tempo, monossomia e trissomia parcial dos braços cromossômicos envolvidos no rearranjo. O isocromossomo mais comumente identificado é o do braço longo do cromossomo X, i(Xq), identificado em aproximadamente 15% das pacientes com síndrome de Turner.

BIBLIOGRAFIA

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine**. 8. ed. Filadélfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2021.

JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J. **Medical Genetics**. 5 ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.

PIERCE, B.A. **Genética: um enfoque conceitual**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SNUSTAD, D.P; SIMMONS, M.J. **Fundamentos de genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

FIRTH, H. V.; HURST, J. A. Oxford Desk Reference: **Clinical genetics and genomics**. 2 ed. New York: Oxford University Press, 2017

CAPÍTULO II

O EXAME CITOGENÉTICO - QUANDO SOLICITAR?

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-2

Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. O exame citogenético (cariótipo) avalia o número e a estrutura dos cromossomos a partir da microscopia óptica.
2. Alguns tipos diferentes de amostra podem ser utilizados para a realização do cariótipo. A amostra coletada depende do período do desenvolvimento (pré ou pós-natal), da finalidade do diagnóstico (constitucional ou adquirido) e da indicação clínica.
3. O exame citogenético está indicado para a investigação da suspeita de cromossomopatia, como nos casos associados a malformações congênicas múltiplas, atipia de genitália, desenvolvimento sexual anormal, entre outras.
4. O médico generalista deve compreender as principais indicações da realização do exame citogenético na prática clínica.

1. INTRODUÇÃO

A citogenética clínica é o estudo dos cromossomos (estrutura e herança) aplicada à prática médica. As anomalias cromossômicas representam mudanças no número ou na estrutura dos cromossomos visíveis microscopicamente e que podem ser responsáveis por uma série de condições clínicas denominadas anomalias cromossômicas ou cromossomopatias (capítulo 1).

As alterações cromossômicas podem ser identificadas por meio da citogenética convencional cujo principal exame é o cariótipo (exame citogenético). Esse teste é realizado a partir de uma cultura de células que possibilita a observação dos cromossomos no seu estado máximo de condensação (metáfase) e posterior coloração dos cromossomos (bandamento). O tamanho dessas alterações é superior a 5-10Mb.

2. OBTENÇÃO DO CARIÓTIPO

Para que as células possam ser avaliadas elas devem proliferar em cultura. Vários tipos de tecidos humanos podem ser usados para preparação dos cromossomos para posterior análise do cariótipo. A amostra coletada depende do período do desenvolvimento (pré ou pós-natal), da finalidade do diagnóstico (constitucional ou adquirido) e da indicação clínica.

O cariótipo humano pode ser determinado a partir de diferentes tipos celulares, entretanto para qualquer tecido que se opte por utilizar, este deve ter suas células estimuladas a crescer em cultura. O tempo de cultura depende do material que está sendo utilizado. Os linfócitos obtidos a partir de sangue periférico, de cordão umbilical ou da medula crescem sem aderir a nenhuma superfície, flutuando livres no meio de cultura, são as chamadas "cultura de suspensão", que normalmente são de 48 a 72 horas. Já as células epiteliais, fibroblastos, amnióticos ou células de tumores sólidos, precisam de uma superfície para aderir e conseguirem se dividir, são chamadas "culturas de camada única", que tem um período mais longo, levando de 10 a 15 dias para se multiplicarem.

As células mais comumente usadas no exame citogenético são os linfócitos T, obtidos a partir do sangue periférico. Para isso, uma amostra de sangue é coletada e, após a lise das hemácias, é adicionada uma substância estimuladora da proliferação linfocitária (fitohemaglutinina). Após 48 a 72 horas, é adicionada colchicina, uma substância que impede a formação do fuso mitótico, parando a divisão celular na fase de metáfase. Logo após, é adicionada uma solução hipotônica, responsável pela destruição das membranas celulares e exposição dos cromossomos. Por fim, eles são fixados em lâminas de vidro e corados a partir de técnicas específicas (bandeamento) dependendo para qual finalidade está sendo realizada. A técnica de bandeamento mais comumente realizada utiliza o corante Giemsa, por isso, muitas vezes a solicitação do exame consta cariótipo constitucional com banda G.

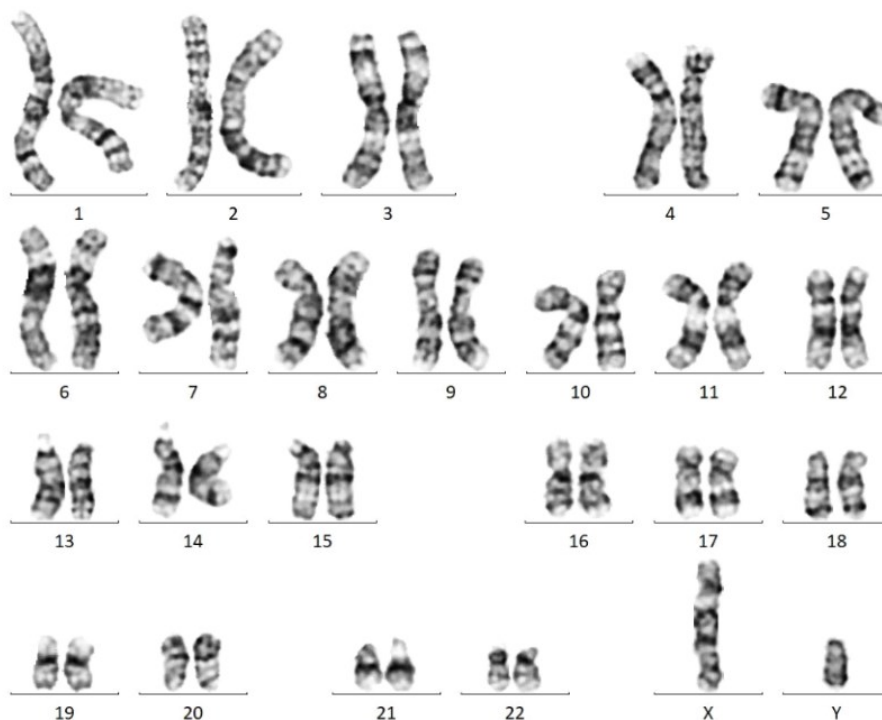
3. O CARIÓTIPO HUMANO

Cariótipo é o nome que se dá ao conjunto de cromossomos metafásicos organizados por tamanho e morfologia. O ser humano possui células com 46 cromossomos ($2n$), com exceção das células sexuais que são haploides (n). Desses, 22 pares são autossomos (do 1 ao 22) e um par de cromossomos sexuais (X e Y).

Os cromossomos são classicamente distinguidos com base no seu tamanho, posição do centrômero e padrão de bandas. O centrômero pode estar no meio, fora do centro ou próximo a uma extremidade - classificando os cromossomos como metacêntrico, submetacêntrico e

acrocêntrico, respectivamente. Até a década de 70, os cromossomos eram corados com corantes com afinidade por cromatina, entretanto, com esse tipo de coloração só era possível identificar aneuploidias, as alterações estruturais dificilmente eram distinguidas, dificultando também cada elemento do par cromossômico, ou mesmo o próprio par. Para solucionar esses problemas, várias técnicas de coloração foram desenvolvidas. O mais rotineiramente utilizado em laboratórios de citogenética é o bandeamento G com resolução de 400 a 550 bandas, que produz bandas escuras e claras, permitindo a identificação de cada par cromossômico. Também permite a detecção de deleções e duplicações maiores que 5 a 10 Mb.

Figura 1 - Cariograma normal para o sexo masculino (bandeamento G).



Para que o desenvolvimento ocorra de maneira correta e um indivíduo seja fenotipicamente viável e normal, é necessário estabilidade no número e na estrutura dos cromossomos. As consequências que uma anomalia cromossômica vai gerar em um fenótipo depende de fatores como: o desequilíbrio resultante nas partes envolvidas no genoma, quais genes estão contidos na região afetada, a probabilidade de se transmitir para próximas gerações.

4. INDICAÇÕES CLÍNICAS PARA SOLICITAÇÃO DE EXAME CITOGENÉTICO

A análise cromossômica é indicada como procedimento diagnóstico de rotina para algumas condições que o médico se depara na prática clínica, são elas:

- 1) Alterações do crescimento e desenvolvimento: Déficit no crescimento, baixa estatura, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfismos, malformações múltiplas, genitália atípica e deficiência intelectual.
- 2) Natimorto e morte neonatal: A incidência de anomalias cromossômicas é consideravelmente mais alta entre natimortos (cerca de 10%) do que entre nativos (em torno de 0,7%). Esse percentual também é elevado entre as crianças que morrem no período neonatal. Sendo indicado o exame do cariótipo para todos os casos de perdas fetais e natimortos sem uma definição diagnóstica clara.
- 3) Problemas de fertilidade: O exame é indicado para casais com história de infertilidade e abortamentos recorrentes (≥ 2). Também indicado para mulheres com história de amenorreia primária.
- 4) História familiar: diagnóstico ou suspeita de anomalias cromossômicas em um familiar de primeiro grau.

BIBLIOGRAFIA

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3ªed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

BRUNONI, D. PEREZ, A. B.A. **Guia de Genética Médica**. Barueri, SP: Manole, 2013.

GARDNER, R.J. SUTHERLAND, G.R. Shaffer, L.G. **Chromosome abnormalities and genetic counseling**. 4. ed. Oxford monographs on medical genetics.

MALUF, S.W.; RIEGEL, M. **Citogenética Humana**. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine**. 8. ed. Filadélfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2021.

CAPÍTULO III

SÍNDROME DE DOWN: ASPECTOS GERAIS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-3

Nathascha Timbó Cavalcante
Josimar Junior Alves Fontes
Marcela Olímpio Vasconcelos Carneiro
Pedro Felipe Austregésilo de Alencar
Thais Rodrigues Mendes Carneiro
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A síndrome de Down (SD) é uma condição humana associada à trissomia do cromossomo 21 (T21). Ela é a cromossomopatia mais frequente em todo o mundo e a causa genética mais comum de deficiência intelectual.
2. O diagnóstico da SD é clínico, a partir do reconhecimento das suas principais características (fenótipo).
3. O cariótipo é realizado para a determinação da etiologia da SD e, conseqüente, aconselhamento genético dos genitores.
4. A etiologia da SD está associada a três principais alterações citogenéticas: trissomia livre, translocação robertsoniana e mosaïcismo.
5. O seguimento da SD deve ser multidisciplinar e ao longo da vida, pois visa a detecção e a intervenção precoce das suas principais comorbidades.
6. O médico generalista deve ser capaz de identificar os sinais clínicos que auxiliam no reconhecimento da SD para que o diagnóstico seja o mais precoce possível e o tratamento seja estabelecido prontamente.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) foi descrita pela primeira vez como uma condição médica em 1866 pelo médico inglês John Langdon Down. Ele observou que um grupo de pacientes com *idiotia* (deficiência intelectual) apresentava características faciais típicas que lembravam a

etnia mongol. Por isso, ele considerou que era uma forma diferenciada a qual ele denominou de “*idiotia mongólica*”.

Somente mais de 90 anos após a descrição clínica, mais precisamente em 1958, que o pediatra e geneticista francês Jérôme Lejeune identificou que uma criança com SD apresentava a trissomia do cromossomo 21. Dessa forma, a sua etiologia genética e, mais precisamente, cromossômica foi reconhecida. Por conta do seu trabalho, Lejeune tornou-se chefe da unidade de citogenética do Hospital *Necker-Enfants Malade*, em Paris; primeiro professor de genética da faculdade de medicina de Paris e cotado para o prêmio Nobel.

Em 1961, a partir dos dados citogenéticos e epidemiológicos, um grupo de pesquisadores assinaram uma carta, publicada no periódico *The Lancet*, solicitando que o termo “mongolismo” e os seus derivados fossem abolidos da literatura científica e que as pessoas com essa síndrome fossem descritas como tendo síndrome de Down ou trissomia do cromossomo 21. Em 1965, o diretor geral da Organização Mundial da Saúde (OMS), à pedido da delegação da República Popular da Mongólia, também solicitou o desuso dos termos mongol e mongolismo para reportar as pessoas com síndrome de Down.

Há aproximadamente 50 anos, a grande maioria desses pacientes era institucionalizado e muitos médicos e cientistas acreditavam que as pessoas com SD nunca seriam capazes de alcançar marcos do desenvolvimento capazes de viver em sociedade. Naquela época, a expectativa de vida dessas pessoas atingia a 2ª década de vida.

Atualmente, a SD é considerada uma condição humana geneticamente determinada e a cromossomopatia mais frequente, com uma incidência de 1 a cada 600 a 800 nascimentos. Ela ainda é considerada a principal causa genética de deficiência intelectual. A sobrevida média das pessoas com SD é de 60 a 65 anos.

O médico generalista deve compreender que o maior impacto na vida das pessoas com SD é o diagnóstico precoce, uma vez que o fácil reconhecimento clínico, na grande maioria dos casos, permitirá antever as principais comorbidades associadas à síndrome, assim como o iniciar precocemente as terapias de estimulação e de reabilitação, capazes de promover máximo do potencial dessas pessoas.

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da síndrome de Down é clínico, a partir do reconhecimento das suas características clínicas (fenótipo) durante o exame físico. Por isso, ela é considerada uma síndrome de reconhecimento clínico por meio da identificação da *gestalt*, processo pelo qual os

médicos geneticistas transformam a sua percepção clínica (combinação de dismorfismos faciais específicos) em hipóteses diagnósticas.

O exame citogenético ou cariótipo, por sua vez, é solicitado para o aconselhamento genético dos pais, mas pode ser necessário para o diagnóstico naqueles pacientes com poucas manifestações clínicas da síndrome.

Ainda em relação ao exame citogenético, é importante ressaltar que o cariótipo (genótipo) não se correlaciona com as características clínicas (fenótipo). Na verdade, a(s) causa(s) para os achados fenotípicos da SD ainda não é(são) totalmente compreendida(s). Duas hipóteses tentam explicar não só como essas características surgem, mas também porque algumas características são observadas em outras cromossomopatias ou porque indivíduos sem cromossomopatias podem apresentar malformações observadas na SD.

Essas duas hipóteses são o efeito da dosagem gênica, no qual o aumento da expressão de genes localizados no cromossomo 21 levariam diretamente às características clínicas e a redução da estabilidade ou homeostase genômica, na qual a instabilidade do genoma levaria, de forma indireta, ao surgimento das malformações.

3. FENÓTIPO

O fenótipo da SD é variável e não existem critérios clínicos definidores, porém o diagnóstico se baseia na avaliação desse conjunto de sinais e/ou malformações. O quadro abaixo resume essas principais características.

Quadro 1 – Principais características clínicas da síndrome de Down.

Cabeça	Crânio	Braquicefalia (região occipital plana)
	Cabelos	Finos, lisos e esparsos
	Olhos	Fenda palpebral oblíqua para cima e epicanto
	Nariz	Pequeno e com raiz nasal baixa
	Boca	Protrusão da língua e palato ogival (alto)
	Orelhas	Pequenas e com implantação baixa
Pescoço	Pescoço curto e com excesso de pele	
Tórax	Coração	Cardiopatia de fluxo (principalmente)
Abdome	Parede abdominal	Diástase (afastamento dos músculos retos abdominais) ou hérnia
Sistema Locomotor	Superior	Prega palmar de transição, braquidactilia e clinodactilia do 5º quirodáctilo

	Inferior	Aumento da distância entre o 1º e o 2º pododáctilos
Sistema articular	Frouxidão articular	
Neurológico	Hipotonia, atraso do neurodesenvolvimento/deficiência intelectual e quadro demencial precoce	
Pele	<i>Cútis marmorata</i> , vitiligo e alopecia areata	

4. ETIOLOGIA

As três principais etiologias da SD são:

Trissomia simples: considerado o tipo mais comum, sendo observado em cerca de 95% das pessoas com SD. É caracterizada pela presença de um cromossomo 21 extra, quase sempre de origem materna e associado a um erro na divisão meiótica denominado de não-disjunção. Dessa forma, o risco de recorrência está relacionado à idade materna avançada. O resultado do cariótipo é 47, XX + 21 para o sexo feminino e 47, XY + 21 para o sexo masculino;

Translocação: observada em 3 a 4% dos casos. Na sua grande maioria, está associada à translocação robertsoniana, isto é, fusão entre cromossomos acrocêntricos envolvendo o 21. A forma mais comum é a translocação envolvendo os cromossomos 14 e 21. Como é uma alteração estrutural, é obrigatório o cariótipo dos pais para aconselhamento genético e diferenciar as formas “de novo”, das formas herdadas, pois os pais podem ter cariótipo com translocação equilibrada. Exemplos de cariótipos: 46,XX,t(14;21)(q10;q10) para o sexo feminino e 46,XY,t(14;21)(q10;q10) para o sexo masculino;

Mosaicismo: considerado a forma mais rara, presente em 1 a 2% dos casos de síndrome de Down. É caracterizado pela presença de duas ou mais linhagens celulares diferentes a partir de um único zigoto. Nesses pacientes há uma linhagem com 46 cromossomos e outra com trissomia do 21. O resultado do cariótipo é 47, XX + 21/46, XX para o sexo feminino e 47, XY + 21/46,XY para o sexo masculino (a barra representa o mosaicismo). Nesses pacientes não é necessário cariótipo dos pais, pois o erro de divisão ocorreu nas primeiras divisões mitóticas do embrião.

Obs: Não existe grau para a síndrome de Down.

BIBLIOGRAFIA

ARUMUGAM, A. et al. Down syndrome—A narrative review with a focus on anatomical features. **Clinical anatomy (New York, N.Y.)**, v. 29, n. 5, p. 568–577, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed., 1. reimp. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 60 p. : il.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Genética. **Diretrizes de Atenção à Saúde de Pessoas com Síndrome de Down**. 2020.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

NICOLAIDES, K. H. et al. Teste pré-natal não-invasivo para trissomias fetais em uma população no primeiro trimestre rotineiramente. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 2012. v. 207. p. 304.e1-6.

SILVA, M. de F. M. C.; KLEINHANS, A. C. dos S. Processos cognitivos e plasticidade cerebral na Síndrome de Down. **Rev. Bras. Ed. Esp., Marília**, jan.-abr. 2006, v.12, n.1, p.123- 138.

MADAN, V.; WILLIAMS, J.; LEAR, J. T. Dermatological manifestations of Down's syndrome. **Clinical and experimental dermatology**, v. 31, n. 5, p. 623–629, 2006.

PATTERSON, D.; COSTA, A. C. S. Down syndrome and genetics — a case of linked histories. **Nature reviews. Genetics**, v. 6, n. 2, p. 137–147, 2005.

CIANCI, P.; SELICORNI, A. “Gestalt diagnosis” for children with suspected genetic syndromes. **Italian journal of pediatrics**, v. 41, n. S2, 2015.

BULL, M. J. Down syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 24, p. 2344–2352, 2020.

CAPÍTULO IV

SÍNDROME DE DOWN: SEGUIMENTO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

DOI: 10.51859/amplla.tgm874.1124-4

Artur Gil Bezerra Soares
Ingrid Costa Almeida Batista
Maria Camila Timbó Rocha
Miguel Oliver Menezes de Moraes Teles
Josimar Junior Alves Fontes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. Crianças e adolescentes com síndrome de Down (SD) apresentam risco aumentado de comorbidades multissistêmicas e os cuidados globais de saúde específicos voltados para esses órgãos e aparelhos permitem a vigilância e a diminuição do risco de agravamentos, e dessa forma, aumentam a expectativa e a qualidade de vida.
2. No período neonatal é importante a comunicação empática do diagnóstico e a importância do aleitamento materno, da estimulação global, do manejo das complicações e tratamentos, e da necessidade de seguimento multiprofissional periódico.
3. É de importância fundamental o estímulo ao autocuidado, à autonomia e à socialização, principalmente na infância e na adolescência.
4. A adolescência é um período de grandes mudanças físicas e psicológicas. Os adolescentes com SD iniciam a puberdade na mesma faixa etária das outras pessoas, porém devido à deficiência intelectual e/ou às alterações comportamentais os adolescentes e seus pais enfrentam um período desafiador. Por isso, os profissionais de saúde devem apoiar e dar orientações sobre mudanças corporais, cuidados íntimos e relacionamentos interpessoais, incluindo as relações sexuais.
5. A avaliação dos adolescentes com SD deve ser anual e deve incluir hemograma e função tireoidiana; audiometria e avaliação oftalmológica; avaliação das atividades escolares e

de lazer; estímulo à atividade física e redução do risco de sobrepeso e obesidade; redução da dependência e discussão sobre sexualidade.

6. As adolescentes com SD tendem a apresentar ciclos menstruais regulares. É importante discutir com a adolescente e a sua família a saúde menstrual (ver o Guia para o cuidado menstrual de pessoas com e sem deficiência) e a possibilidade de interromper a menstruação por meio de contraceptivos orais ou injetáveis.
7. As adolescentes com SD são, na sua grande maioria, férteis, enquanto os adolescentes tendem a ser inférteis, reforçando a importância da orientação sexual para esse grupo.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a alteração cromossômica mais frequente, com uma incidência estimada de 1 a cada 800 recém-nascidos, independente do sexo ou classe social.

As crianças com SD apresentam grande potencial para adquirir diferentes habilidades durante o desenvolvimento neuropsicomotor, mesmo que em idades mais tardias quando comparadas as outras crianças. Isto está associado à neuroplasticidade e, por isso, é imperioso iniciar as terapias de estimulação e reabilitação o mais precocemente possível.

Para que isso ocorra, é necessário a participação de diversos agentes sociais, tais como pais, cuidadores e profissionais de saúde, a fim de proporcionar um ambiente acolhedor, desenvolvedor de potencialidades/funcionalidade e redutor de incapacidades, uma vez que os avanços na área da saúde e da qualidade de vida têm ampliado a expectativa de vida para os 60-65 anos.

2. CUIDADOS COM A SAÚDE DO LACTENTE (ZERO A 2 ANOS)

A comunicação do diagnóstico de SD deve ser eficiente, acolhedora e com a prestação de informações oportunas para aquele momento. Geralmente ela é feita pelo pediatra ou obstetra que devem estar cientes que o momento ideal é após a formação do vínculo mãe-filho, na presença do outro genitor, por meio de comunicação empática, com ênfase nos aspectos positivos do bebê, com a transmissão de informações corretas e atualizadas, além de um ambiente adequado (calmo e acolhedor). É importante reforçar que alguns termos ou expressões são inaceitáveis, tais como: “seu filho(a) tem mongolismo”; “não há nada para ser feito por ele(a)” ou que “terá limitações para o resto da sua vida”.

Após a comunicação inicial diagnóstico é importante orientar sobre o estímulo ao aleitamento materno, à estimulação global e ao seguimento multiprofissional periódico. Além disso, informações oportunas, incluindo as comorbidades associadas à síndrome devem ser

transmitidas de forma clara e com linguagem acessível para os familiares, dando início ao aconselhamento genético.

Os principais exames solicitados neste período incluem cariótipo, ecocardiograma, hemograma e função tireoidiana (TSH e T4 livre). O cariótipo deve ser realizado a qualquer momento, uma única vez, para o aconselhamento genético reprodutivo dos genitores, já que o risco de recorrência de SD está relacionado à alteração citogenética subjacente. Além disso, pode ser importante naqueles pacientes com poucas características clínicas ou diagnóstico duvidoso.

O ecocardiograma deve ser sempre solicitado e o mais brevemente possível, pois mesmo com exame físico normal (ausência de sopros) há um risco elevado de cardiopatia congênita (50%). As cardiopatias mais comuns serão descritas no Capítulo 6 e, sempre que detectada, indica a avaliação por um cardiologista.

O hemograma tem o potencial de identificar alterações comuns e potencialmente tratáveis da SD, tais como: trombocitose, policitemia, desordem mieloproliferativa transitória, reações leucemoides ou mesmo leucemia. Esse exame deve ser repetido a cada 6 meses, nos 2 primeiros anos de vida e, a seguir, anualmente.

A avaliação da função tireoidiana por meio do TSH e T4 livre deve ser feita semestralmente até os 2 anos de idade e anualmente acima dessa idade. É importante ressaltar que as disfunções tireoidianas, incluindo o hipotireoidismo congênito e adquirido (autoimune ou não) e o hipertireoidismo são bastante frequentes nas pessoas com SD. A solicitação rotineira dos autoanticorpos tireoidianos (anti-TPO e anti-TG) não é recomendada no Brasil, porém as diretrizes do Reino Unido a recomendam pelo menos uma vez a cada dois anos a partir de um ano de idade.

A avaliação auditiva e oftalmológica devem ser realizadas anualmente neste período, uma vez que são importantes na detecção de déficits sensoriais ou outras alterações tratáveis que podem prejudicar o desenvolvimento dessas pessoas.

3. CUIDADOS COM A SAÚDE DA CRIANÇA (2 A 10 ANOS)

O seguimento da criança com SD nessa faixa etária deve ser focado no estímulo para um estilo de vida saudável; no desenvolvimento da autonomia para a realização das atividades de vida diária (AVDs), incluindo as atividades básicas, as instrumentais e as avançadas; seguimento do crescimento (dados antropométricos em curva específica – Ver Referências), desenvolvimento e escolaridade.

Os exames complementares nesta faixa etária incluem hemograma completo e função tireoidiana, assim como avaliação oftalmológica anual. A avaliação auditiva deve ser anual até os 5 anos e bianual após essa idade, e a odontológica deve ser realizada semestralmente. Além disso, é importante solicitar radiografia da coluna cervical (em posição neutra em perfil + flexão e extensão) para avaliação de instabilidade atlantoaxial a partir dos 3 anos de idade ou se a criança já estiver andando sem apoio.

A articulação atlantoaxial é a articulação com maior mobilidade no corpo humano. Seu arcabouço ósseo é formado pelo atlas e axis e, por ela, atravessam várias estruturas neurovasculares críticas. A instabilidade dessa articulação geralmente é congênita e rara, porém a instabilidade atlantoaxial radiográfica é observada em até 30% dos pacientes com SD, mas apenas 1% dos pacientes apresentam instabilidade atlantoaxial sintomática, por isso sempre encaminhar para o ortopedista e/ou neurocirurgião para avaliação do tratamento específico se a distância atlantoaxial (DAA) ≥ 5 mm.

Deve ser orientados aos pais e cuidadores que algumas atividades que levam a movimentos exacerbados de flexão e extensão do pescoço sejam evitados até, pelo menos, a realização do RX de coluna cervical. Essas atividades incluem cambalhotas, cavalgada ou equoterapia e brinquedos do tipo pula-pula. Além disso, deve ser orientado o uso de cadeirinha específica para a idade no transporte em carros.

Crianças com SD têm risco aumentado (6x maior) para doença celíaca (DC) e as suas complicações intestinais e extra-intestinais. Algumas associações e sociedades de especialidade médica divergem se a investigação para DC em crianças com SD deve ser realizada apenas na presença de sintomatologia ou se deve ser universal, pois a triagem direcionada por sintomas pode resultar em atraso, ou mesmo, ausência de diagnóstico.

Os testes sorológicos mais sensíveis e específicos na investigação de DC inclui o anticorpos antitransglutaminase tecidual IgA (tTG IgA) e a IgA total. O anticorpo antiendomísio (EMA) e o teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 não devem ser solicitados de rotina, pois têm custo elevado e não fornecerem diagnóstico definitivo. Sendo assim, tTG IgA e Iga Total devem ser solicitadas em todas as crianças com SD acima dos 3 anos de idade e repetidos a cada 3 anos. Nas crianças com hipotireoidismo a reavaliação de DC deve ser anual.

As infecções de via aérea inferior podem ser recorrentes e graves nas crianças com SD. Elas respondem por cerca de 50% dos internamentos e por prolongamento e/ou complicações nesses internamentos. Dessa forma, torna-se relevante checar se o cartão de vacinação está atualizado e indicar a imunização anual contra influenza e coronavírus e a vacina pneumocócica conjugada (VPC13) e pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23). As vacinas

pneumocócicas estão disponíveis nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE).

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma comorbidade frequente nas pessoas com SD. Ela pode ser observada em 50-95% dos pacientes, sendo que a metade apresenta AOS moderada a grave. Os principais sintomas incluem roncos noturnos, pequenas pausas respiratórias, sono agitado, com constantes mudanças de posição e sonolência diurna. Dessa forma, torna-se relevante a avaliação com polissonografia a partir dos 4 anos. Cabe salientar que um dos fatores que pode associar-se a AOS é a hipotonia muscular e hipoplasia do terço médio da face. Não é correto a correlação com macroglossia (língua grande), pois esta não é uma característica da SD.

Por fim, é importante iniciar a prevenção de abusos físicos e sexuais, por meio da orientação, desenvolvimento da autonomia e autocuidado.

4. CUIDADOS COM A SAÚDE DO ADOLESCENTE (10 A 19 ANOS)

Os principais pontos a serem avaliados nessa faixa etária incluem:

- a) Autocuidado;
- b) Socialização;
- c) Escolaridade e orientação vocacional;
- d) Estilo de vida saudável (alimentação, sono, exercícios físicos);
- e) Desenvolvimento da autonomia;

Além desses, é importante estar atento aos distúrbios emocionais e/ou psiquiátricos, pois são comuns de aparecerem na adolescência.

Outro assunto de grande importância para os maiores de 16 anos é a sexualidade e prevenção de gravidez e doenças sexualmente transmissíveis. Para os menores, é possível abordar este assunto de maneira mais lúdica.

É importante fazer exames de rotina como hemograma, dosagem de TSH e T4 livre anual. Nos pacientes obesos, é importante solicitar glicemia de jejum, triglicerídeos e lipidograma.

As avaliações de acuidade auditiva e visual também são de grande importância, devendo serem feitas anualmente e bianualmente, respectivamente.

A pele dos pacientes com síndrome de Down possui uma tendência a permanecer ressecada e, por isso, a hidratação faz parte dos cuidados. O acompanhamento odontológico deve ser feito anualmente e o desenvolvimento do autocuidado com a higiene bucal é de grande importância para evitar cáries, por exemplo.

5. MANEJO

Na tabela abaixo estão resumidos os principais métodos de avaliação de acordo com a idade:

AVALIAÇÃO	MÉTODOS	0-2 ANOS		1 - 5 ANOS	5 - 12 ANOS	> 12 ANOS	TRATAMENTO
Crescimento	Antropometria (curvas brasileiras específicas de SD)	Pelo menos 2x no 1º ano		Anual	Anual	Anual	Dieta ideal e balanceada e incentivar prática de exercício físico
Auditiva (surdez e otite média serosa)	BERA Timpanometria Avaliação com ORL	Anual		Anual	Bianual	Bianual	Tratamento padrão e conforme indicado
Oftalmológica	Avaliação com oftalmologia	Anual		Anual	Anual	Anual	Tratamento padrão e conforme indicado
Cardiológica	Avaliação clínica ECG, ECO	Ao diagnóstico e conforme a necessidade do especialista		Conforme a necessidade do especialista	Conforme a necessidade do especialista	Conforme a necessidade do especialista	Visitas de acompanhamento com cardiologistas pediátricos, conforme a necessidade de cuidados padrão
Hematologia	Hemograma	Pelo menos 2x no 1º ano	Pelo menos 2x no 1º ano	Anual	Anual	Anual	Tratamento padrão para leucemia e anemia se necessário
Odontológica	Avaliação do dentista	Anual	Anual	Semestral	Semestral	Semestral	Tratamento padrão conforme indicado
Tireoide	Dosagem de TSH e T4L	Pelo menos 2x no 1º ano	Pelo menos 2x no 1º ano	Anual	Anual	Anual	Acompanhamento com pediatria e/ou endocrinopediatria

BIBLIOGRAFIA

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed., 1. reimp. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 60 p. : il.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Genética. **Diretrizes de Atenção à Saúde de Pessoas com Síndrome de Down**. 2020.

HENDGES, V. M.; GRAVE, M. T. Q.; PÉRICO, E. Avaliação do desenvolvimento psicomotor de crianças com Síndrome de Down. **Revista Neurociências**, v. 29, p. 1-26, 2021.

RAMOS, B. B.; MÜLLER, A. B. Marcos motores e sociais de crianças com síndrome de Down na estimulação precoce. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**, v. 4, n. 1, p. 37-43, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com síndrome de Down. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22400b-Diretrizes_de_atencao_a_saude_de_pessoas_com_Down.pdf>. Acesso em: 6 de jun. de 2023

MERRICK, J.; KANDEL, I.; VARDI, G. Adolescents with Down syndrome. **International journal of adolescent medicine and health**, v. 16, n. 1, 2004.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Guia para o Cuidado Menstrual de Pessoas com e sem Deficiência. Rio de Janeiro, 2022. 18 p.

LUNARDI, R. V.; DANZMANN, P. S.; SMEHA, L. N. Comunicação do Diagnóstico da Síndrome de Down: Experiências de Mães e Médicos. **Estudos e Pesquisas em Psicologia**, v. 23, n. 1, p. 250–269, 2023.

LACY, J., BAJAJ, J., GILLIS, C. C. Atlantoaxial Instability. [Updated 2023 Jun 12]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519563/>

LIU, E. et al. Routine screening for celiac disease in children with Down syndrome improves case finding. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 71, n. 2, p. 252–256, 2020.

Gráficos de crescimento brasileira para síndrome de Down:

<https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>

CAPÍTULO U

SÍNDROME DE DOWN NA IDADE ADULTA

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-5

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. Os avanços tecnológicos e terapêuticos, com a melhoria do cuidado têm possibilitado um incremento na sobrevida média (superior aos 50 anos) e na qualidade de vida das pessoas com síndrome de Down.
2. O seguimento das pessoas com síndrome de Down (SD) é multidisciplinar e perpassa todas as etapas da vida, desde a infância a idade adulta. Na idade adulta, ainda são escassos as pesquisas e trabalhos científicos nesta população.
3. Avaliar e prevenir complicações comuns aos adultos com síndrome de Down é essencial ao médico generalista pois impacta no cuidado global do seu paciente. Por isso, é importante planejar essas ações de cuidado incluindo, por exemplo, as imunizações preconizadas e a saúde bucal.

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento da população humana também se aplica as pessoas com síndrome de Down (SD) e, com isso, os cuidados específicos nesta faixa etária se tornou uma realidade para os profissionais de saúde. De uma forma geral, esses cuidados específicos são voltados para comorbidades associadas à síndrome. Esses cuidados serão abordados de acordo com os órgãos e aparelhos acometidos.

2. COMORBIDADES CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares são frequentes nos adultos com SD, principalmente porque estão associados a alterações metabólicas, tais como sobrepeso, obesidade e diabetes. Desta forma, está indicado o seguimento antropométrico desses pacientes em curvas específicas de

SD por toda a vida e o seguimento nutricional naqueles pacientes com alteração do peso, principalmente a partir da adolescência.

Também é essencial checar o histórico de cardiopatia congênita, já que metade das pessoas com SD nascem com algum tipo de malformação do coração e avaliar se há complicações residuais do seu tratamento. Está indicada a realização de ecocardiograma e ECG a cada 5 anos e sempre considerar antibioticoterapia profilática em procedimentos cirúrgicos, incluindo, procedimentos dentários.

3. ENDOCRINOPATIAS

Devido a maior incidência de doenças autoimunes nas pessoas com SD é importante avaliar tireoidopatias com TSH anual e lembrar de solicitar anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina naqueles com níveis bastante alterados ou não responsivos ao tratamento com hormônio tireoidiano.

Também é importante checar os níveis glicêmicos pelo menos uma vez ao ano devido ao risco aumentado de diabetes tipo 1 (risco 4x maior na SD). Naqueles com alteração metabólica lembrar do risco aumentado de diabetes tipo 2.

Disfunções gonadais, tais como a falência ovariana/menopausa precoces nas mulheres com SD e de hipogonadismo no sexo masculino alertam para avaliação hormonal e avaliação de reposição, principalmente de testosterona no sexo masculino.

A avaliação da densidade mineral óssea (DMO) e do metabolismo do cálcio e vitamina D também é essencial nos adultos com SD, uma vez que há redução da formação e desenvolvimento da massa óssea associado à redução das atividades físicas de baixo impacto. Dessa forma, sempre estará indicada a prática dessas atividades.

4. PELE E FÂNEROS

As pessoas com SD têm uma incidência aumentada de alterações e doenças de pele e fâneros incluindo: xerose cutânea; envelhecimento precoce cutâneo; rugas e danos solares; lentígenos; ceratose pilar; acantose nigricans; língua geográfica e/ou fissurada e doenças associadas à autoimunidade: alopecia areata, vitiligo, psoríase e dermatite atópica. Destas, as mais frequentes nos adultos são as dermatoses crônicas: dermatite atópica e seborreica.

As principais manifestações clínicas da dermatite atópica são pele seca com prurido; lesões cutâneas típicas (placas descamativas principalmente em regiões de dobra); dermatite crônica ou recidivante e história pessoal ou familiar de atopia (asma, alergias ou rinite).

As orientações para as pessoas com SS e seus cuidadores incluem a hidratação da pele (uso logo após o banho); o uso de roupas leves de algodão ou outros tecidos macios; o uso de sabonetes neutros e banhos mornos e rápidos; a manutenção das unhas curtas para evitar a escarificação das lesões e evitar o uso de substâncias irritantes, tais como: álcool, perfumes ou detergentes, ou dar preferência aos hipoalergênicos.

A dermatite seborreica, também muito comum nos adultos com SD, é caracterizada por prurido, descamação e eritema em couro cabeludo; algumas regiões da face, tais como as sobrancelhas, região posterior das orelhas e região da base do nariz; tórax e nádegas. É uma doença crônica com períodos de exacerbação/remissão agravados pelo estresse e depressão.

Por fim, é importante recordar que as pessoas com SD apresentam uma redução da barreira cutânea. Dessa forma, eles têm risco aumentado de infecções por fungos ou bactérias, mas é preciso ter cautela quando da prescrição de pomadas ou cremes que contenham antibióticos e antifúngicos ou mesmo evitar medicamentos com ureia ou ácido salicílico. De uma forma geral, a abordagem terapêutica é a mesma da população geral e a avaliação com dermatologia pode ser fundamental nos casos mais graves dessas comorbidades.

5. COMORBIDADES GASTROINTESTINAIS

As principais comorbidades gastrointestinais nos adultos com SD incluem constipação, doença do refluxo gastroesofágico e doença celíaca. Para a primeira, é importante checar se há hipotireoidismo e orientar dieta rica em fibras e atividade física regular.

A doença celíaca é uma condição autoimune que pode acometer até 5% das pessoas com SD. Suas manifestações clínicas incluem distensão e dor abdominal recorrentes; sintomas dispépticos, lesões orais e cutâneas e alteração do hábito intestinal diarreia-constipação. Para pacientes sintomáticos ou naqueles que apresentam tireoidopatia, diabetes tipo 1 e anemia crônica devem realizar anualmente a dosagem de anticorpo antitransglutaminase e antiendomísio tecidual.

6. NEOPLASIAS

O risco aumentado de neoplasias nas pessoas com SD está diretamente relacionado com a cópia extra do cromossomo 21 que leva à superexpressão de oncogenes localizados neste cromossomo. Essas neoplasias incluem o risco aumentado de leucemias, linfomas, tumores germinativos extra gonadais e carcinoma testicular. Dessa forma é importante a avaliação anual com hemograma e a avaliação testicular, das mamas e do fundo de olho (retina).

7. SAÚDE MENTAL

Um terço das pessoas com SD evoluem com algum comprometimento da saúde mental, incluindo depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, alterações comportamentais e quadro demencial precoce. Sintomas psicóticos e esquizofrenia são raros.

O tratamento da depressão nos adultos com SD, que pode ter diferentes gatilhos sociais e familiares, tem melhor resposta com o uso de inibidores da recaptção de serotonina (IRS) quando comparado com os tricíclicos.

De uma forma geral, todas as pessoas com SD desenvolvem características neuropatológicas de doença de Alzheimer (DA) após os 40 anos e caso fossem cuidadosamente avaliados, mais da metade também apresentam evidências clínicas de declínio cognitivo. A frequência do quadro demencial está diretamente correlacionada com a idade na SD (até 10% na quarta década, 25% na quinta e até 50% na sexta). A forte associação entre SD e DA pode estar relacionada à superexpressão do gene APP, localizado no cromossomo 21, e que codifica a proteína amiloide-precursora, resultando em acúmulo de placas β -amiloide nos cérebros de pessoas com SD.

É essencial fazer diagnóstico diferencial correto após serem excluídos sintomas depressivos, hipotireoidismo, crises convulsivas e déficit sensorial auditivo ou visual. Lembrar que a SD é uma causa frequente de doença de Alzheimer. O diagnóstico diferencial entre o quadro demencial e sintomas depressivos é desafiador na SD, sendo necessário a avaliação com psiquiatra, podendo ser considerado o início da terapia com IRS.

8. DÉFICITS SENSORIAIS

Quase todas as pessoas com SD ao redor dos 60 anos enfrentarão déficit auditivo. Dessa forma, está indicado a avaliação com otoscopia a cada consulta para avaliar a presença de tampões de cerume e a avaliação formal da audição com audiometria de forma regular a cada, pelo menos, dois anos.

Os déficits visuais tendem a ser mais precoces e de evolução mais rápida nas pessoas com SD. Metade das pessoas com SD enfrentarão deficiência visual grave na sexta década de vida. Entre as principais complicações oculares estão os distúrbios de refração, catarata precoce e ceratocone. A avaliação regular com a oftalmologia é essencial a cada dois anos.

9. IMUNIZAÇÕES

Lembrar de manter o calendário vacinal atualizado incluindo a imunização anual contra Covid-19 e influenza e a vacina Pneumo 23.

Por fim, sempre estará indicado a avaliação regular com a odontologia na prevenção da doença periodontal nesta população a fim de evitar complicações e estimular o autocuidado com a higiene bucal.

BIBLIOGRAFIA

GORZONI, M. L.; PINTO, C. F.; FERREIRA, A. Down syndrome in adults: success and challenge. *Geriatrics, Gerontology and Aging*, v. 13, n. 2, p. 111–117, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed., 1. reimp. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 60 p. : il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019. 174 p. : il.

MCCARRON, M. et al. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *Journal of intellectual disability research: JIDR*, v. 61, n. 9, p. 843–852, 2017.

CAPÍTULO VI

SÍNDROME DE DOWN: PRINCIPAIS CARDIOPATIAS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-6

Miguel Oliver Menezes de Morais Teles
Josimar Junior Alves Fontes
Lysandra de Paiva Pinheiro Teixeira Lima
Pedro Felipe Austregésilo de Alencar
Virna Almeida Coutinho
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A cardiopatia é a principal anomalia congênita maior nas pessoas com síndrome de Down (SD).
2. A cardiopatia mais frequente é o defeito do septo atrioventricular total (DSAVT) seguido pela comunicação interventricular (CIV) e interatrial (CIA).
3. O ecocardiograma é um exame obrigatório para todo recém-nascido com suspeita de SD e no seguimento cardiológico dos pacientes com cardiopatia.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a cromossomopatia mais frequente e está associada a anomalias congênitas maiores e menores, além do atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, quase sempre evoluindo com deficiência intelectual. Dentre as anomalias congênitas maiores, a cardiopatia congênita é a mais frequente, sendo observada em metade das pessoas com SD, seguida das alterações do trato gastrointestinal e musculoesqueléticas.

As cardiopatias congênitas (CC) compreendem um grupo de alterações estruturais ou funcionais que ocorrem durante a organogênese do coração e grandes vasos. Elas são observadas em 1% dos recém-nascidos (RN) e podem responder por 50% dos óbitos de RN com malformações. A sua etiologia é complexa incluindo causas genéticas (compreendendo alterações cromossômicas, mendelianas ou multifatoriais) e ambientais (teratógenos e doenças maternas, como as colagenoses e diabetes).

As cardiopatias congênitas são didaticamente classificadas em acianóticas e cianóticas, cada uma com seus subtipos mais frequentes (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 – Cardiopatias congênitas cianóticas mais frequentes.

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS CIANÓTICAS
Tetralogia de Fallot Transposição das grandes artérias Coração univentricular Drenagem anômala total de veias pulmonares Truncus arteriosus

Quadro 2 – Cardiopatias congênitas acianóticas mais frequentes.

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS ACIANÓTICAS
Comunicação interatrial Comunicação interventricular Persistência do canal arterial Estenose aórtica Estenose pulmonar

As malformações cardíacas mais frequentemente encontradas na SD foram estão resumidas no Quadro 3 –

Quadro 3 – Cardiopatias congênitas mais frequentes na síndrome de Down.

Defeito do septo atrioventricular total	30%
Defeito do septo interatrial	25%
Defeito do septo interventricular	22%
Persistência do ducto arterioso	5%
Coarctação da aorta	5%
Tetralogia de Fallot	3%
Outras alterações	9%

2. DEFEITO DO SEPTO ATRIOVENTRICULAR

O defeito do septo atrioventricular (AV) consiste em defeito do septo atrial ostium primum e uma valva AV comum, com ou sem defeito do septo ventricular (DSV) associado no fluxo de entrada (do tipo septal AV). Esses defeitos resultam do desenvolvimento incompleto dos coxins endocárdicos.

Esse tipo de defeito tem três principais variações, sendo chamados de defeito do septo atrioventricular:

- a) Completo (Defeito relevante no septo ventricular de entrada, ou não restritivo);
- b) Transitório (Defeito pequeno ou moderado no septo ventricular, ou restritivo);
- c) Parcial (Sem nenhum defeito no septo ventricular);

3. DEFEITO DO SEPTO INTERATRIAL

O defeito do septo atrial é uma abertura no septo interatrial, ocasionando mudança da esquerda para a direita e sobrecarga de capacidade do átrio e do ventrículo direito. As irregularidades do septo atrial podem ser classificadas de acordo com a localização: ostium secundum (uma falha na fossa oval na parte central, ou no meio, do septo atrial), seio venoso (uma falha na face posterior do septo, próximo da veia cava superior ou veia cava inferior e, comumente, vinculado ao retorno anômalo das veias pulmonares direitas inferiores ou superiores para o átrio direito ou a veia cava) e ostium primum (uma falha na porção antero inferior do septo, uma forma de defeito do septo atrioventricular ou defeito do coxim endocárdico).

4. DEFEITO DO SEPTO INTERVENTRICULAR

O defeito do septo ventricular é uma abertura no septo interventricular, gerando um espaço livre entre os ventrículos. Grandes defeitos são resultantes em uma derivação relevante da esquerda para a direita, causando dispneia, com deficiências alimentares e de crescimento. A meio parte dos defeitos do septo ventricular são categorizados pela sua localização: perimembranosa (também conhecida como conoventricular), muscular trabecular, fluxo de saída subpulmonar, entrada (tipo septal atrioventricular, tipo de canal atrioventricular).

5. CONDUTAS E TRATAMENTO

Defeito do septo atrioventricular: correção cirúrgica ou tratamento farmacológico.

Deve-se corrigir o defeito do septo atrioventricular completo até os 2 a 4 meses de idade porque a grande parte das crianças tem insuficiência cardíaca e má evolução ponderal. Apesar do bom crescimento dos lactantes, sem sintomas significativos, a reparação deve ser feita anteriormente aos 6 meses como prevenção ao desenvolvimento da doença vascular pulmonar, principalmente na síndrome de Down.

Defeito do septo interatrial: correção cirúrgica ou fechamento transcatereter.

Crianças assintomáticas com pequena derivação requerem apenas observação e ecocardiogramas espaçados (aproximadamente a cada 3 a 5 anos). Apesar dessas crianças terem risco teórico de embolização sistêmica paradoxal, esse cenário é raro na infância. Assim, não é padronizado o fechamento de pequenos defeitos hemodinamicamente irrelevantes.

Defeito do septo interventricular: correção cirúrgica ou tratamento farmacológico.

Pequenos defeitos do septo ventricular, em particular defeitos do septo muscular, costumam se fechar espontaneamente durante os primeiros anos de vida. Pequeno defeito que

permanece aberto não necessita tratamento médico nem cirúrgico. Os grandes defeitos têm menor chance de se resolverem espontaneamente.

6. PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES

As alterações cardíacas muitas vezes podem se apresentar como assintomáticas até uma certa faixa etária e voltando à tona entre 10-19 anos de idade, tendo em vista que submeterão a situações que provoquem um esforço maior do coração, assim, aparecendo as manifestações cardíacas. Do ponto de vista epidemiológico, as formas acianóticas são as mais prevalentes, desse modo, devem-se atentar a sintomas na fase de lactentes até os 5 anos, como:

- a) Cansaço durante e após a amamentação;
- b) Cansaço para atividades físicas;
- c) Taquidispneia;
- d) Pneumonia de repetição;
- e) Dificuldade de ganho de peso

Nas cardiopatias cianóticas temos alguns sintomas semelhantes e outros que diferem, sendo na Síndrome de Down a cardiopatia cianótica mais prevalente é a Tetralogia de Fallot, em que se baseia em uma falha no fechamento dos septos, tanto atrial como ventricular. Os sintomas das cardiopatias cianóticas são:

- a) Cianose (cor de pele cinzenta ou azulada);
- b) Edema em membros inferiores e superiores (principalmente mãos, tornozelos e pés);
- c) Dispneia;
- d) Fadiga;
- e) Taquicardia;
- f) Dor torácica;
- g) Tontura, vertigem e síncope;

As cardiopatias cianóticas apresentam pior prognóstico, principalmente pela cianose que é devido a mistura do sangue arterial com o venoso, gerando uma dificuldade em transportar o oxigênio e fornecer o O₂ aos tecidos do corpo, gerando uma insuficiência tecidual generalizada.

7. RASTREIO

Para que ocorra o rastreio de forma adequada, é importante lembrar um pouco sobre a epidemiologia das cardiopatias congênitas mais comuns nas pessoas com síndrome de Down (comunicação interatrial, comunicação interventricular e defeito do septo atrioventricular),

sendo observadas logo após o nascimento. As manifestações cardíacas, nas pessoas com síndrome de Down, ocorrem em cerca de 40-50%, sendo o defeito do septo atrioventricular a mais prevalente (25%). A avaliação cardiológica deverá ser realizada em intervalos de idade com o fito de melhorar a acurácia de diagnóstico precoce e avaliação do estado da pessoa com síndrome de Down.

Na faixa de 0 a 2 anos (lactente), deverá ser realizado o ecocardiograma para avaliar se o lactente possui alguma malformação cardíaca, caso o resultado do primeiro exame seja normal, não há necessidade de repeti-lo.

Na faixa de 2 a 10 anos (infância), apenas deve ser feito o ecocardiograma se houver alguma queixa de dispneia, taquicardia ou presença de sopro na ausculta cardíaca.

Na faixa de 10 a 19 anos (adolescência), da mesma forma que na infância, deverá ser realizado em apenas se houver queixas sugestivas de cardiopatias.

Em adultos e idosos, deverá ser realizado um exame cardiológico (Eletrocardiograma e Ecocardiograma) a cada 5 anos, com exceção de pacientes com pós-operatória de doenças cardíacas, em que estes deverão seguir as recomendações específicas passadas pelos cardiologistas

Quadro 4 – Exames cardiológicos indicados por faixa etária 1-Na suspeita clínica e 2-a cada 5 anos

Procedimento	0-2 anos	2-10 anos	10-19 anos	Adulto e idoso
Ecocardiograma	1	1	1	2
Eletrocardiograma	-	-	-	2

BIBLIOGRAFIA

ALVES, I. G.; *et al.* Cardiopatia congênita na Síndrome de Down com enfoque no defeito do septo atrioventricular: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e529111436602-e529111436602, 2022.

RIBEIRO, M. S. *et al.* Estado atual do tratamento dos defeitos do septo atrial. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, p. 39-48, 2017.

ROSA, R. C. M. *et al.* Cardiopatias congênicas e malformações extracardíacas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 31, p. 243-251, 2013.

VERSACCI, P. *et al.* Cardiovascular disease in Down syndrome. **Current opinion in pediatrics**, v. 30, n. 5, p. 616-622, 2018.

RIBEIRO, A. *et al.* Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. 1. ed. rev. Brasília: [s. n.], 2013. 62 p. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf.
Acesso em: 21 fev. 2023.

STOLL, C.; *et al.* Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. **European journal of medical genetics**, v. 58, n. 12, p. 674-680, 2015.

CORRÊA, B. F. B.; *et al.* Levantamento bibliográfico das principais cardiopatias congênitas associadas à Síndrome de Down no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e45611629167-e45611629167, 2022.

SANTORO, S. L.; STEFFENSEN, E. H. Congenital heart disease in Down syndrome—A review of temporal changes. **Journal of Congenital Cardiology**, v. 5, p. 1-14, 2021.

BERGSTRÖM, S.; *et al.* Trends in congenital heart defects in infants with Down syndrome. **Pediatrics**, v. 138, n. 1, 2016.

CAPÍTULO VII

SÍNDROME DE DOWN: PRINCIPAIS OFTALMOPATIAS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-7

Josimar Junior Alves Fontes
Ingrid Costa Almeida Batista
Lucas Macedo Lopes
Miguel Oliver Menezes de Moraes Teles
Pedro Felipe Austregésilo de Alencar
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. As alterações oftalmológicas mais encontradas em pacientes com síndrome de Down (SD) são os erros de refração, catarata congênita, glaucoma, nistagmo e estenose do ducto lacrimal.
2. Os distúrbios oftalmológicos em pacientes com SD variam entre 46% a 100%,
3. Grande parte dos tratamentos são cirúrgicos e podem corrigir e melhorar a sobrevida dos pacientes com Síndrome de Down.
4. O rastreamento é de grande importância para estes pacientes, sendo realizado com 6 meses, 12 meses, anualmente (2-10 anos) e bianualmente (adolescentes, adultos e idosos).

1. INTRODUÇÃO

O olho, assim como outros órgãos sensoriais, é capaz de fornecer uma grande quantidade de informações que, por meio do sistema nervoso central, traduzem estímulos em sentido, sendo nesse caso, a visão do objeto em estudo.

A imagem óptica do mundo externo é gerada por meio da entrada da luz, transformada em impulsos nervosos e conduzida até o cérebro, sendo gerada a visão. Para esse mecanismo ocorrer de forma correta, faz-se necessário que os raios luminosos atravessem estruturas como a córnea e o cristalino, meios refrativos que compõem a estrutura do olho, e os meios transparentes como o corpo vítreo e o humor aquoso, para assim atingir a retina, composta por terminações nervosas sensoriais, que transforma o estímulo luminoso em impulsos elétricos transmitidos ao córtex cerebral por meio do nervo óptico.

Assim, alterações em alguma dessas etapas pode gerar patologias oftalmológicas, como a deformação nos meios refrativos que ocasiona imagens sem foco, gerando os erros de refração ou ametropias. Essas alterações podem ocorrer tanto de forma primária, a exemplo das alterações congênitas presentes na síndrome de Down, como de forma secundária.

Ressaltando que a visão, assim como os demais sentidos, são de extrema valia para o desenvolvimento fisiológico de um indivíduo, abrangendo aspectos físicos e cognitivos, assim, possibilitando o entendimento do eu, sua evolução e a convivência com os demais membros da sociedade.

2. EPIDEMIOLOGIA

Conforme expresso pela Organização Mundial de Saúde (OMS), existem mais de um milhão de crianças portadoras de algum tipo de deficiência visual em todo o mundo, sendo esse um problema de saúde pública.

Somado a isso, as Diretrizes de Atenção à Saúde de Pessoas com Síndrome de Down, publicada em 2020 pela Sociedade Brasileira de Pediatria, relatou que as alterações oftalmológicas mais encontradas em pacientes com síndrome de Down são os erros de refração, catarata congênita, glaucoma, nistagmo e estenose do ducto lacrimal.

Conforme dados da Academia Americana de Oftalmologia, a prevalência de distúrbios oftalmológicos em pacientes com SD variam entre 46% a 100%, sendo 38% em crianças menores que um ano e 80% em crianças de 5 a 7 anos de idade.

Quadro 1 – Oftalmopatias mais frequentes na síndrome de Down.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PREVALÊNCIA
Astigmatismo	80%
Hipermetropia	4% - 65%
Miopia	8% - 41%
Nistagmo	3% - 33%
Obstrução do ducto lacrimal unilateral	3,3% - 36%
Obstrução do ducto lacrimal bilateral	73%
Catarata	4% - 72%
Glaucoma	1% - 7%

OBS¹: a variação na prevalência da catarata depende da idade e dos critérios diagnósticos.

OBS²: o risco relativo de catarata congênita é cerca de 300 vezes maior em bebês com a síndrome de Down.

3. PSEUDO-OBSTRUÇÃO NASOLACRIMAL

A obstrução nasolacrimal pode-se apresentar na forma adquirida ou congênita . A pseudo-obstrução nasolacrimal (PONL) é uma das obstruções adquiridas secundárias cujo fator obstrutivo é o edema inflamatório produzido pela congestão da mucosa nasal.

O desenvolvimento ineficaz das vias lacrimais pode gerar uma obstrução congênita, sendo essa uma das principais causas dessa patologia. Em muitos casos, uma membrana na extremidade distal do ducto nasolacrimal (prega lacrimal) persiste. Há lacrimejamento e secreção purulenta. Os sintomas comumente associados são lacrimejamento excessivo, obstrução das vias aéreas superiores e quadros crônicos do tipo alérgico.

O diagnóstico é clínico, porém pode ser necessário a sondagem e irrigação do sistema de drenagem lacrimal com soro fisiológico, com ou sem corante de fluoresceína, pelo oftalmologista. O refluxo indica estenose.

O tratamento consiste na compressão manual (4-5 vezes/dia) ou cirúrgica do saco lacrimal, além da intervenção em doenças subjacentes.

4. GLAUCOMA

O glaucoma é causado principalmente pela elevação da pressão intraocular ocasionada pela diminuição da drenagem do humor aquoso via malha trabecular, levando a lesões no nervo óptico e conseqüente comprometimento visual caracterizado por perda gradativa do campo visual e, nos casos mais graves, pode causar perda visual definitiva.

Existem dois tipos de glaucoma, o de ângulo aberto e o de ângulo fechado, sendo o primeiro caracterizado por apenas uma diminuição da capacidade de drenagem da malha trabecular, e o segundo ausência de drenagem devido à uma obstrução da malha.

O mais comum na síndrome de Down é o glaucoma primário de ângulo aberto (80% de todos os casos de glaucoma, tanto em pessoas com SD, como na população geral. Os seus principais sintomas consistem em redução do campo visual, visão embaçada e dor ocular.

O diagnóstico de glaucoma pode ser feito por meio de um exame oftalmológico completo. O oftalmologista analisa a pressão ocular, detalhes da parte anterior do olho, o trabeculado (através de gonioscopia) e o fundo de olho, com a intenção de avaliar o nervo óptico. É de extrema relevância a realização de uma avaliação mais precisa com exames complementares, para identificar se existe lesão na estrutura e funcionamento do nervo óptico, podendo o diagnóstico de glaucoma ser positivo, além de verificar a severidade e o grau de evolução da doença.

O tratamento mais usual é baseado no uso de colírios que promovem a diminuição e a estabilização da pressão intraocular. Em alguns casos eles podem ser associados com o uso de medicamentos de via oral.

5. VÍCIOS DE REFRAÇÃO

As ametropias são patologias causadas por uma alteração nos meios de refração (cristalino e córnea), podendo ser a miopia (formação da imagem anterior a retina), hipermetropia (formação da imagem após a retina) e astigmatismo (em que ocorre uma alteração da curvatura do meio de refração, formando duas imagens). Em alguns casos existe um vício de refração tão acentuado que promove a não maturação do centro da visão no SNC, causando a ambliopia e baixa acuidade visual, sem que seja possível sua correção.

Os principais sintomas presentes em vícios de refração em pessoas com síndrome de Down são a baixa acuidade visual (ambliopia), lacrimejamento, necessidade de apertar os olhos, cefaleia e “vista cansada”.

O diagnóstico é feito por meio do refratômetro, que avalia a acuidade visual e demonstra a melhor correção para aquele problema em específico. O tratamento é realizado por meio de cirurgias refrativas, em que corrigem os erros na córnea e cristalino, melhorando a refração e corrigindo-as para que forme a imagem na retina.

6. CATARATA

É caracterizada por uma opacidade do cristalino devido a vários fatores. A catarata pode ser congênita ou senil, ambos os tipos são comuns na SD. O primeiro, devido a fatores genéticos associados à síndrome e o segundo, devido ao “envelhecimento precoce” das pessoas com Down. Os principais sintomas incluem: baixa acuidade visual, halos ao redor de luzes, perda total ou parcial da visão, visão dupla (diplopia) e fotossensibilidade.

O diagnóstico é por meio do uso da biomicroscopia em lâmpada de fenda, avaliando alterações no cristalino, câmara anterior e córnea. O tratamento é cirúrgico, por meio da facectomia, que é a retirada do cristalino opacificado, permitindo a melhora do campo visual e qualidade de vida do paciente.

7. RASTREIO

O rastreio de alterações oculares em pessoas com síndrome de Down é de extrema importância, tendo em vista que a visão é um aspecto importante na qualidade de vida. A melhora da visão reduz o risco de déficit sensorial, que, por sua vez, poderia implicar em

alterações do comportamento, ou mesmo, agravar a deficiência intelectual associada à síndrome.

O rastreio de doenças oculares deve ser realizado no sexto mês de vida com o objetivo de detectar precocemente os casos mais complicados. Deve ser repetido com 12 meses e, posteriormente, deve ser realizado anualmente.

BIBLIOGRAFIA

BEZERRA, G. V.; MIRANDA F. N.; GONÇALO, F. M. Alterações oftalmológicas nas pessoas com Síndrome de Down: uma necessidade de saúde, revisão bibliográfica. 2015.

BRASIL. Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: detecção e intervenção precoce para prevenção de deficiências visuais. 2013. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_saude_ocular_infancia.pdf>

DE OLIVEIRA, Í. P.; FERREIRA, M. M.; ANTUNES-FOSCHINI, R. M. S. Alterações oculares na infância e adolescência. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 55, n. 2, 2022.

DISTELHORST, J. S.; HUGHES, G. M. Open-angle glaucoma. **American family physician**, v. 67, n. 9, p. 1937-1944, 2003.

HASEEB, A.; *et al.* Down syndrome: a review of ocular manifestations. **Therapeutic Advances in Ophthalmology**, v. 14, p. 25158414221101718, 2022.

LORENA, S. H. T. Síndrome de Down: epidemiologia e alterações oftalmológicas. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 71, p. 188-190, 2012.

MACHADO, P. R.; *et al.* Patologias oculares na Síndrome de Down. **Salão de Iniciação Científica (14.: 2002: Porto Alegre). Livro de resumos**. Porto Alegre: UFRGS, 2002., 2002.

MATAYOSHI, S. *et al.* Síndrome de Down e alterações de vias lacrimais. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, p. 481-484, 2003.

SCHELLINI, S. A.; SILVA, M. R. B.; SCHELLINI, R. Pseudo-obstrução nasolacrimal na infância. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 57, p. 348-351, 1994.

CAPÍTULO VIII

SÍNDROME DE DOWN: PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-8

Ianca Macêdo Costa
Isabel Camila Araújo Barroso
Larissa Maria Dantas Alves
Rodrigo Veras Araujo Santos
Thais Rodrigues Mendes Carneiro
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

Pontos importantes

1. A síndrome de Down (SD) também é caracterizada por alterações ortopédicas comuns.
2. Dentre as principais alterações ortopédicas mais frequentes na SD está a frouxidão articular, algumas deformidades articulares, displasia do quadril, instabilidade atlantoaxial e patelar e pé plano.

1. INTRODUÇÃO

As principais alterações ortopédicas em pessoas com síndrome de Down envolvem as articulações dos quadris, joelhos, pés e coluna. Esses danos, em maioria, estão associados à frouxidão ligamentar e a hipotonia muscular. Os distúrbios no equilíbrio são gerados devido às disfunções no controle postural e comprometimento no desenvolvimento motor, ocasionando atraso na aquisição da marcha.

Percebe-se uma necessidade crescente em relação ao tratamento das disfunções posturais e ortopédicas em pessoas com Síndrome de Down, devido ao impacto direto sobre a qualidade de vida.

Entende-se que o cuidado integral com a saúde da pessoa com a Síndrome de Down tenha como resultado a manutenção da sua saúde física e mental, bem como o desenvolvimento da sua autonomia e inclusão social.

2. HIPOTONIA

A hipotonia não é a priori uma alteração ortopédica, mas sim uma disfunção neurológica caracterizada pela redução do tônus muscular. Ela é uma característica muito frequente nas pessoas com SD e é responsável pelo atraso do desenvolvimento e é contribuidor de muitas alterações ortopédicas, como por exemplo, a luxação da coluna cervical, podendo levar à mielopatia. Por conta disso, é importante alertar os pais sobre os riscos de lesão medular associados a movimentos de chicote da coluna cervical (brinquedos, como por exemplo “pula-pula” e a necessidade de uso das cadeiras para automóvel e cinto de segurança adequados).

Dessa forma está indicado o tratamento precoce com fisioterapia, salvo nas contraindicações, como por exemplo, nas cardiopatias graves. Mesmo em crianças que não possuem esse suporte profissional e familiar, o tônus muscular tende a melhorar com o tempo, mas o período de aquisição dos marcos do desenvolvimento pode ser ainda mais atrasado.

A fim de diminuir a pressão e evitar traumas sobre esses bebês, os estímulos devem ser introduzidos com enriquecimento lúdico e em forma de brincadeiras durante os exercícios, como o uso de espumas, bolhas de sabão, tapetes, tatames, bolas, bambolês, circuitos e brinquedos educativos.

Existem diversas técnicas que trabalham o desenvolvimento neuropsicomotor amplo e fino das crianças com Síndrome de Down, como a de Bobath, que consiste na realização das atividades no chão ou com bola, exercitando os dois lados do corpo ao mesmo tempo ou de forma contralateral. Além dele, também é amplamente utilizado o uso de bandagens na pele, que fornece mais firmeza e controle dos músculos, facilitando na hora de sentar sozinho ou para segurar algum objeto.

Dessa forma, sempre encaminhe uma criança com SD para avaliação da equipe de estimulação global, de preferência próximo a sua residência, pois mesmo que os marcos do desenvolvimento estejam adequados para a idade será realizada uma avaliação global e decisão sobre terapias específicas.

3. HIPERMIBILIDADE ARTICULAR

A hiper mobilidade articular (“articulações frouxas”) é caracterizada quando uma ou algumas articulações apresentam uma amplitude de movimento maior que a esperada. Por si só não é uma doença, mas quando isso traz um conjunto de sinais e sintomas como dor muscular e predisposição à luxações, podemos chamar de síndrome da hiper mobilidade articular, comum nas colagenopatias, mas também na síndrome de Down.

Desse modo, existem quatro fatores que contribuem para que o paciente tenha essa síndrome:

- a. Ligamentos fracos ou distendidos;
- b. Formato dos ossos
- c. Tônus muscular.
- d. Propriocepção;

Os principais sintomas da síndrome da hiper mobilidade articular incluem:

1. Tensão muscular ou dor;
2. Rigidez articular;
3. Dor no pé e tornozelo;
4. Dor no pescoço e nas costas;
5. Articulações lesionadas ou deslocadas (luxações).

Essa característica é definitiva, dessa forma, não pode ser curada. Entretanto, os sintomas podem ser controlados com fisioterapia, mudança no ritmo das atividades, exercícios de baixo impacto.

A seguir, são descritas as principais complicações ortopédicas de acordo com as regiões anatômicas.

4. COLUNA

a) Instabilidade Atlantoaxial

A instabilidade atlantoaxial (IAA) por definição é o aumento da mobilidade da articulação atlantoaxial (C1-C2) devido à frouxidão do ligamento transverso ou por falha da apófise odontóide por hipoplasia, agenesia ou malformação. Essa instabilidade pode levar a uma subluxação ou luxação atlantoaxial, que pode aumentar o risco de dano à medula espinhal. A maior gravidade é a morte súbita.

Pacientes os quais possam apresentar, cervicalgia, diminuição do arco de movimento cervical, torcicolo, fraqueza muscular, ataxia, espasticidade, hiperreflexia, alterações na sensibilidade dolorosa e na propriocepção, deverão ser melhores avaliados para suspeita de compressão neurológica. Havendo um quadro clínico de síncope, convulsão e comprometimento cognitivo, suspeita-se de compressão de nervos cranianos (trigêmeo, glossofaríngeo, vago, acessório e hipoglosso) ou da artéria vertebral.

Quadro 1 – Manifestações crônicas da Instabilidade atlantoaxial.

Manifestações Crônicas da Instabilidade Atlantoaxial
Fatigabilidade fácil
Dificuldades em caminhar
Anormalidades da marcha
Dor cervical
Limitação da mobilidade cervical
Torcicolo ou inclinação da cabeça
Incoordenação
Déficit sensitivo
Clônus
Espasticidade

A prevalência de IAA na síndrome de Down é de 10 - 40% e para a sua investigação é importante realizar radiografia em perfil da coluna cervical para a mensuração da distância atlanto-odontóide (DAO), que corresponde a distância entre a região pósterio-inferior do arco anterior do atlas e a região anterior do processo odontóide. Essa distância é considerada normal até 4,5 mm. Uma DAO entre 4,5 a 6 mm é sugestiva de IAA e uma DAO acima de 6,5 mm é típica de IAA.

Por isso, as Diretrizes de Atendimento à Pessoa com Síndrome de Down recomendam a realização da radiografia de coluna cervical em todos os pacientes com a síndrome, aos três e aos dez anos, para identificar a existência das medidas supracitadas.

Embora a maioria dos pacientes com instabilidade C1-C2 e síndrome de Down seja tratada conservadoramente e acompanhada periodicamente, em algumas situações, especialmente se há alterações neurológicas, a indicação cirúrgica se faz necessária.

b) Escoliose

A escoliose é uma alteração morfológica da coluna do tipo desvio lateral (plano coronal). Em média, metade das pessoas com síndrome de Down apresentam essa deformidade.

A escoliose pode ser classificada em estrutural, relacionada a uma alteração congênita e que afeta um determinado segmento da coluna vertebral, sendo, na maioria dos casos, irreversível; ou funcional, se há outras causas de base, como a diferença de comprimento dos membros inferiores, por exemplo.

Ao exame físico, na inspeção estática pode ser observado assimetria na altura dos ombros e alteração na dimensão do triângulo de Talhe, espaço existente entre o tronco e os membros superiores. Ao realizar o teste de inclinação de Adams, é possível observar também a giba torácica, característica dessa condição.

Quando a escoliose é diagnosticada por um profissional de saúde, o paciente deve ser encaminhado ao ortopedista, para melhor avaliação e tratamento. Desse modo, deve-se realizar exames de imagem regularmente para acompanhar a progressão da curva e avaliar o uso de órteses corretivas para evitar a progressão e formas mais graves da doença. A intervenção cirúrgica ainda pode ser realizada em alguns casos.

5. QUADRIL

a) Displasia do Desenvolvimento do Quadril

Trata-se de um grupo de doenças que alteram anatomicamente a articulação do quadril, podendo estar presentes ao nascimento ou serem adquiridas. Acomete 5% das pessoas com síndrome de Down e as principais causas são a hipotonia muscular e a frouxidão ligamentar excessiva. Deve ser chamada a atenção quando a criança fica mancando de uma perna ou transfere o peso para um dos membros inferiores ou ainda quando chora ao ser colocada de pé.

Pode ser diagnosticada durante o exame físico do recém-nascido a partir de duas manobras:

Teste de Ortolani: o examinador coloca seus polegares na face interna da coxa e os dedos indicador e médio no trocânter maior. Partindo de uma posição em adução, o avaliador faz uma leve abdução enquanto se levanta ou empurra o trocânter anteriormente. A manobra será positiva se vier acompanhada de um ruído palpável (“clunk”). Assim, assumimos que a criança apresenta um quadril luxado capaz de ser reduzido.

Teste de Barlow: parte da mesma posição entre examinador e criança que o Teste de Ortolani. Mas dessa vez, o quadril é suavemente aduzido e empurrado posteriormente. Se a manobra for positiva, o médico vai perceber o movimento posterior e um clique palpável. Desse modo, teremos um quadril reduzido capaz de ser luxado.

O objetivo do tratamento é permitir o melhor posicionamento do quadril e deve ser realizado da forma mais precoce possível, pois quanto mais tardio, menos o corpo fica eficiente para reposicionamento articular.

O tratamento varia de acordo com a idade:

- Recém-nascidos a 6 meses: suspensórios de Pavlik.
- De 6 a 18 meses: imobilização gessada.

- A partir de 2 anos: correção cirúrgica.
- A partir dos 8 anos: não há benefício de tratamento.

b) Epifisiólise Proximal do Fêmur

Caracterizada pelo alargamento e conseqüentemente enfraquecimento da camada hipertrófica da cartilagem, resultando em deslocamento anterossuperior do colo do fêmur em relação a epífise femoral e pode facilmente ser confundida com dores musculares e ósseas.

A etiologia não é bem esclarecida, mas se apresenta de forma multifatorial e costuma ser associada a um desequilíbrio endócrino na adolescência, microtraumas, orientação da placa de crescimento, anormalidades na arquitetura da fise ou à obesidade, possuindo uma taxa de incidência mais significativa em crianças de 10 a 14 anos de ambos os sexos.

Dentre os principais sintomas associados estão: dor na virilha com irradiação na face medial da coxa até o joelho, marcha em rotação externa do membro inferior e dificuldade de mobilidade do quadril, claudicação e dor (proporcional ao desvio do colo do fêmur). O diagnóstico pode ser realizado por meio de exames de imagem como radiografias simples do quadril nas projeções em AP (ânteroposterior) e Lauenstein (posição rã ou dupla abdução) que são consideradas padrão-ouro.

O objetivo do tratamento é prevenir a progressão do escorregamento e suas possíveis conseqüências e complicações como necrose avascular e condrólise, sendo realizado por meio da estabilização da cabeça com a fixação de parafusos no local.

6. JOELHO

O joelho é uma das articulações mais frequentemente lesadas, sendo a alteração mais importante a instabilidade patelar que é condição clínica multifatorial, decorrente de variações anatômicas (como por exemplo displasia da tróclea, localização da tuberosidade tibial e rotura dos tecidos moles) e morfológicas da articulação e do ajustamento patelo-femoral.

No caso das pessoas com Síndrome de Down é essencial examinar clinicamente o joelho, pois existem alguns fatores que predispõem essa instabilidade que são frouxidão ligamentar, hipotonia muscular e hiper mobilidade articular. Encontra-se também alterações anatômicas que funcionam como fatores secundários a instabilidade patelar tais como deformidade em valgo acentuado dos joelhos, pé plano, inserção lateral anômala do tendão patelar e desvio rotacional femoral e/ou tibial.

É uma causa relevante de incapacitação e associada a elevada morbidade decorrente de altas taxas de recorrência, ruptura e lesões da cartilagem patelofemoral. A alteração se torna mais perceptível pelos familiares quando a criança passa a ter uma marcha independente e no

início da vida, não refere sintomas como limitação do movimento, dor ou qualquer outra queixa relacionada, porém se não diagnosticada e tratada de forma adequada a história natural revela prejuízo funcional no futuro, predispondo osteoartrite degenerativa precoce articular.

7. PÉS E TORNOZELOS

a) Pés Planos

A hiperfrouxidão ligamentar faz com que a mobilidade das articulações seja excessiva, com isso, o pé plano é caracterizado pelo desabamento do arco plantar, sendo uma condição por diminuição ou falta da curvatura do pé.

Essa alteração pode levar a distúrbios no equilíbrio os quais são gerados devido às disfunções no controle postural e comprometimento no desenvolvimento motor, ocasionando atraso na aquisição da marcha. Em casos mais graves o paciente pode começar a sentir dor pelo simples fato de caminhar.

b) Hálux Valgo

Deformidade muito comum nas pessoas com síndrome de Down, o hálux valgo, popularmente conhecido como joanete, é caracterizado por um desvio lateral do hálux e medial do primeiro metatarsal. Os fatores mais comumente associados ao desenvolvimento dessa patologia incluem o uso de calçados inadequados e a presença de anomalias músculo esqueléticas, como defeitos ligamentares.

Os sintomas mais comumente apresentados incluem dor e hiperemia na topografia da primeira metatarsofalangeana agravados pelo uso de calçados. Por isso, pode fazer um importante diagnóstico diferencial com Gota. O diagnóstico do hálux vago é clínico, sendo exames de imagem indicados para classificação, planejamento cirúrgico e avaliação de anormalidades associadas.

No caso de doença leve a moderada, o tratamento inclui analgesia e uso de órteses. A cirurgia se reserva a alterações funcionais graves e dores intratáveis.

c) Pé talo vertical

O pé talo vertical ou pé em mata borrão, é descrito como um pé plano rígido, sendo possível apalpar uma saliência na planta do pé, identificando a cabeça do tálus. A criança com essa alteração apoia o pé em cima do calcanhar. Por esse motivo, é necessário um acompanhamento com o ortopedista, iniciando o tratamento com botas ortopédicas e posteriormente, caso necessário, correção cirúrgica.

8. CUIDADOS

Recomenda-se a avaliação pelo ortopedista anualmente até os 10 anos de idade, com quem será realizada uma avaliação clínica completa e exames complementares necessários para definir se há alguma alteração ortopédica. Após isso, o acompanhamento pode ser feito bienalmente.

BIBLIOGRAFIA

BARROS FILHO TEP, O.; RODRIGUES NR, G. Instabilidade atlanto-axial na síndrome de Down. **Rev Bras Ortop** , v. 33, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down /** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed., 1. reimp. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 60 p. : il.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Diretrizes de Atenção à Saúde de pessoas com Síndrome de Down.** 2023

FILHO, T.; ELOY; DE CAMARGO, O. **Ortopedia e Traumatologia para Graduação.** 1.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.

GOBBI, R. G. *et al.* Anatomical Risk Factors for Anterior Cruciate Ligament Injury Are Not Important As Patellar Instability Risk Factors in Patients with Acute Knee Injury. **The Journal Of Knee Surgery**, v. 35, n. 06, p. 676-683.

GONÇALVES, K. C. et al. Principais patologias ortopédicas pediátricas do quadril: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde** , v. 2, pág. 3218–3230, 2020.

MATOS, M. A. Instabilidade atlantoaxial e hiperfrouxidão ligamentar na síndrome de down. **Acta ortopédica brasileira** , v. 4, pág. 165–167, 2005.

NERY, C. A. DE S. et al. Avaliação radiográfica do hálux valgo: estudo populacional de novos parâmetros angulares. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 9, n. 2, p. 41–48, 2001.

SEVERINO, N. R. et al. Atualização em instabilidade patelar. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 56, n. 2, p. 147–153, 2021.

TOBO, A.; EL KHOURI, M.; MOURÃO, M. A. Diagnóstico da instabilidade atlanto-axial na síndrome de Down: revisão de literatura. **Acta Fisiátrica**, v. 16, n. 3, p. 142–145, 2009.

CAPÍTULO IX

SÍNDROME DE TURNER

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-9

Luana Maria Ramalho Castro Siqueira
Letícia Bernardine Silva Arruda
Rodolfo Basílio Madeira Neto
Vitor Alexandrino de Sá Cavalcante Ponte
Ruan Braga Santiago
Renata Viana Rodrigues
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A síndrome de Turner (ST) está associada à perda parcial ou completa de um cromossomo X no sexo feminino.
2. A suspeita da ST pode ocorrer em diferentes idades e por diferentes queixas ou achados clínicos.
3. A ST é a anormalidade cromossômica mais comum no sexo feminino, ocorrendo em cerca de 1 a cada 2.000 recém-nascidas.
4. O médico generalista contribui tanto na observação de sinais clínicos que podem levar ao diagnóstico, como também no seguimento e manejo das suas principais comorbidades

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) é caracterizada pela perda parcial ou completa de um cromossomo X (monossomia) em pacientes do sexo feminino que apresentam manifestações clínicas desta síndrome.

As primeiras descrições clínicas da ST foram na década de 30, do século passado, quando o pediatra alemão Otto Ullrich e o endocrinologista norte-americano Henry Turner descreveram pacientes do sexo feminino com baixa estatura associada à infantilismo (redução dos caracteres sexuais), pescoço alado e cúbito valgo. Somente em 1959 foi descrita a relação dessa síndrome com a alteração cromossômica envolvendo o cromossomo X por Ford e

colaboradores, incluindo a colaboração do endocrinologista e geneticista brasileiro, José Carlos Cabral de Almeida.

A ST é a anormalidade cromossômica mais comum no sexo feminino, ocorrendo em cerca de 1 a cada 2.000 recém-nascidas (RN). Ela é caracterizada por uma elevada letalidade pré-natal (99% resultam em abortamentos espontâneos) e baixa letalidade pós-natal (mais relacionada com a presença de cardiopatia). Esta cromossomopatia não está associada à idade materna avançada, como a síndrome de Down e em outras trissomias de autossomos (T13 e T18), já que em cerca de 80% dos casos, o cromossomo X ausente é de origem paterna, e tende a não recorrer nas famílias (esporádica).

Os achados clínicos que chamam atenção para o diagnóstico da ST podem ser observados em diferentes fases da vida, por isso a importância de o médico generalista atentar para esses sinais e sintomas. Além disso, as suas complicações ou comorbidades podem ser manejadas na atenção primária.

2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

No período pré-natal, a síndrome de Turner pode ser suspeitada em um feto com aumento da translucência nucal (morfológico do 1º trimestre) ou em um feto, do sexo feminino, com aumento da prega nucal, higroma cístico ou hidropsia fetal. Nestes casos, sempre referenciar a um serviço de medicina fetal.

No período neonatal, a principal suspeita recai sobre edema de dorso dos pés ou mãos, linfedema e cardiopatia do lado esquerdo do coração (coarctação da aorta ou válvula aórtica bicúspide).

Na infância, os principais achados incluem a queda da velocidade de crescimento e/ou baixa estatura. Na adolescência, além da baixa estatura pode ser observado redução dos caracteres sexuais secundários, com ausência da telarca ou mamas pouco desenvolvidas e amenorreia. Na idade adulta, pode ser observado irregularidades menstruais, amenorreia e infertilidade.

Além das manifestações clínicas descritas acima, podem ser observados dismorfismos ou outros achados fenotípicos associados à ST.

Ressalta-se a importância de o médico generalista sempre investigar pacientes com baixa estatura e desenvolvimento neuropsicomotor adequado, visto que 1 em cada 8 meninas encaminhadas a um ambulatório de referência, foram diagnosticadas com ST.

Tabela 1 - Principais distúrfismos associados à Síndrome de Turner.

REGIÕES	DISMORFISMOS
Pescoço	Pescoço curto e alado (com sobre de pele)
Cabelos e orelhas	Baixa implantação de cabelos e orelhas
Mãos e pés	Encurtamento dos metatarsos e metacarpos (sobretudo o 4º) e linfedema de mãos e pés
Unhas	Hipoplasia ungueal
Olhos	Estrabismo
Pálpebras	Ptose palpebral
Mandíbula	Micrognatia
Palato	Palato ogival

3. DIAGNÓSTICO

Na suspeita de síndrome de Turner deve ser solicitado cariótipo banda G, de preferência, com exclusão de mosaicismo cromossômico, isto é, no mínimo, com 30 metáfases analisadas.

O Quadro 2 resume a frequência dos achados citogenéticos na ST.

Quadro 2 – Frequência das alterações citogenéticas na na síndrome de Turner.

CARIÓTIPOS NA SÍNDROME DE TURNER	FREQUÊNCIA
45,X	50%
45,X/46,XX ou 45,X/46,XY (Mosaico)	25%
Anomalia estrutural (deleção total ou parcial de Xp)	25%

4. MANEJO

Idealmente, o manejo clínico deve ser realizado em um centro de referência com equipe multidisciplinar, e o médico generalista deve contribuir, não só na suspeita diagnóstica, mas também no manejo das principais comorbidades, pois elas também acabam sendo sinais clínicos que podem auxiliar no diagnóstico.

Dentre as manifestações clínicas que podem ser tratadas pelo médico generalista, vale ressaltar: alterações na tireoide, obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemia, osteopenia/osteoporose e avaliação de perda auditiva.

As principais especialidades médicas que esses pacientes podem ser encaminhados são endocrinologistas, cardiologistas, ortopedistas, otorrinolaringologistas e oftalmologistas.

BIBLIOGRAFIA

GRAVHOLT, C. H. et al. Turner syndrome: mechanisms and management. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 15, n. 10, p. 601-614, 2019.

STEINER, M.; SAENGER, P. Turner syndrome. **Advances in Pediatrics**, v. 69, n. 1, p. 177-202, 2022.

ALY, J.; KRUSZKA, P. Novel insights in Turner syndrome. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 34, n. 4, p. 447-460, 2022.

GRAVHOLT, C. H. et al. The changing face of Turner syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 44, n. 1, p. 33-69, 2023.

MIGUEL NETO, J. et al. Fatores associados a atraso no diagnóstico da síndrome de Turner. **Revista Paulista de Pediatria: órgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo**, v. 29, n. 1, p. 67-72, 2011.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine**. 8. ed. Filadélfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2021.

JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J. **Medical Genetics**. 5 ed. Philadelphia: Elsevier, 2016

CAPÍTULO X

SÍNDROME DE KLINEFELTER

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-10

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

Pontos importantes

1. A síndrome de Klinefelter (SK) é caracterizada pela presença de dois ou mais cromossomos X em um indivíduo do sexo masculino.
2. É a alteração cromossômica mais comum no sexo masculino, com incidência de 1 a cada 500 nascimentos de meninos.
3. É a principal causa genética associada à infertilidade masculina.
4. Os achados clínicos que auxiliam no diagnóstico só são percebidos após a adolescência, antes disso é considerado um achado incidental.
5. O tratamento é multiprofissional e dirigido para as principais comorbidades associadas.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Klinefelter (SK) é a alteração cromossômica mais comum no sexo masculino, com incidência de 1 a cada 500-1.000 nascimentos de meninos, e é caracterizada pela presença de dois ou mais cromossomos X em um indivíduos do sexo masculino. Esses pacientes não apresentam atipia de genitália (raramente nos pacientes com criptorquidia e micropênis) e o principal motivo que leva ao diagnóstico é a investigação de infertilidade masculina.

2. FENÓTIPO

O fenótipo da SK é variável e não existem critérios clínicos definidores, porém a redução do volume e o aumento da consistência testicular estão presentes em todos os pacientes após a adolescência. Abaixo, estão resumidas as suas principais características clínicas.

Quadro 1 – Principais manifestações clínicas e comorbidades associadas à síndrome de Klinefelter.

SISTEMAS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMORBIDADES
Antropometria	Tendência à alta estatura Dolicoestenomelia (desproporção corpórea com relação envergadura/altura \geq 1,05)
Constituição física	Ginecomastia Habitus ginecoide (cintura pélvica maior que cintura escapular)
Desenvolvimento puberal	Podem entrar na puberdade normalmente, mas apresentam involução da função testicular Redução dos caracteres sexuais secundários (redução da pilificação corpórea) Genitália externa pouco desenvolvida (volume testicular reduzido e aumento da consistência) Redução da libido
Neurocognitivo	Variável Não há associação com DI (exceto nos pacientes variantes da síndrome) Pode apresentar discreta redução de QI em relação aos irmãos Dificuldade de aprendizado e de fala Maior incidência de distúrbios psicológicos/psiquiátricos
Osteoarticulares	Osteopenia e osteoporose
Endocrinológicas	Hipogonadismo hipergonadotrófico (redução da testosterona e aumento das gonadotrofinas – FSH e LH) Diabete melito Obesidade e dislipidemia
Fertilidade	Infertilidade conjugal (possibilidade de técnicas de reprodução assistida) Obs: respondem por cerca de 3% dos homens inférteis (10-15% dos homens com azoospermia não obstrutiva e 5% naqueles com oligospermia grave)
Neoplasias	Incidência global idêntica à população geral Incidência maior de câncer de mama, tumor de células germinativas extra gonadais (mediastino) e linfoma não-Hodgkin
Outras	Doença vascular periférica Doença arterial coronariana e aumento do risco cardiovascular Doença gordurosa hepática Tromboembolismo Autoimunidade (hipotireoidismo, LES, AR)

Legenda: DI = deficiência intelectual; QI = coeficiente intelectual; FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante; LES = lúpus eritematoso sistêmico; AR = artrite reumatoide

Destaca-se que apenas 30% dos pacientes com SK apresentarão o fenótipo clássico descrito acima. Dessa forma, é importante para o médico generalista considerar a investigação laboratorial nos adolescentes com redução dos caracteres sexuais e membros alongados e nos adultos que apresentam redução da fertilidade, redução do volume ou aumento da consistência testicular (volume testicular $<$ 5mL e consistência endurecida), ou mesmo naqueles com hipogonadismo hipergonadotrófico.

Muitas das manifestações descritas acima estão associadas ao hipogonadismo e este é decorrente da falha testicular (fibrose progressiva) associada à disgenesia testicular causada pela alteração cromossômica.

3. DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica sugere a realização do exame citogenético (cariótipo). Idealmente, solicitar cariótipo com exclusão de mosaicismo. Caso o paciente não tenha avaliação inicial, solicitar dosagem de testosterona total e, pelo menos, dosagem de FSH.

4. EXAME CITOGENÉTICO

O exame citogenético permite não só confirmar o diagnóstico, mas também orientar o seguimento, já que os pacientes com SK mosaico têm maior chances reprodutivas enquanto os pacientes com variantes da SK apresentam, na sua grande maioria, deficiência intelectual e maior incidência de distúrbios psicológicos/psiquiátricos.

Quadro 2 – Principais resultados de exame citogenético na síndrome de Klinefelter.

Cariótipos observados na Síndrome de Klinefelter	Frequência
47,XXY	80-90%
47,XXY/46,XY (Mosaico)	7%
48,XXXYY, 48,XXYY e 49,XXXXYY (Variantes)	3%

5. MANEJO

O plano terapêutico na SK deve ser orientado por uma equipe multidisciplinar, de preferência, em centro de atenção a doenças raras (ver capítulo xxx). O seguimento deve ser individualizado, uma vez que as comorbidades são variáveis.

De uma forma geral o tratamento inclui a avaliação do desempenho escolar e tratamento específico de possíveis distúrbios de aprendizagem e comportamento; monitorar o crescimento; dosar vitamina D e avaliar a suplementação de cálcio e vitamina D; terapia de reposição de andrógenos intramuscular ou na forma de adesivos; manejo da infertilidade, incluindo não só a possibilidade de técnicas de reprodução assistida (TESE e ICSI), mas também aconselhamento genético.

Outras medidas, e talvez as mais significativas para o médico generalista, incluem a investigação e o tratamento direcionado para as comorbidades descritas na tabela 1. Por exemplo: orientar hábitos de vida saudável; prática regular de atividade física e orientação

nutricional; evitar/tratar a obesidade; investigar redução da massa óssea (densitometria óssea); avaliar uso de meia compressiva, dentre outras.

Não há necessidade de rastreio de anomalias congênitas (salvo se direcionado pela clínica), nem de screening para neoplasias apesar de alguns estudos demonstrarem um discreto aumento na incidência de alguns tumores nesse grupo de indivíduos.

BIBLIOGRAFIA

MARQUES-DE-FARIA, A. P. In: MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA-JÚNIOR, G. **Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo**: volume I. 3 ed. Curitiba: Appris, 2019.

FIRTH, H. V.; HURST, J. A. Oxford Desk Reference: **Clinical genetics and genomics**. 2 ed. New York: Oxford University Press, 2017.

LOS E., FORD G.A. Klinefelter syndrome. **Genereviews**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482314/>

ZITZMANN M, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. **Andrology**. 2021 Jan;9(1):145-167.

PARTE 2 – O EXAME DISMORFOLÓGICO



CAPÍTULO XI

PROPEDÊUTICA PARA O PACIENTE COM DISMORFIAS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-11

Ana Rebeca Nojosa Aires
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. Apontamentos sobre a anamnese e seus pontos principais em uma investigação intencional para mapeamento de causas e diagnósticos possíveis;
2. O exame físico deve abranger a avaliação antropométrica, a dismosfológica e, no caso de queixas específicas, um exame direcionado para o problema apontado;
3. Ciente das informações coletadas na anamnese e exame físico, o médico tem à disposição diferentes ferramentas laboratoriais para utilizar, com vistas ao fechamento do diagnóstico, como radiografia, ultrassonografia, ecocardiograma e outros.

1. INTRODUÇÃO

A Dismorfologia estuda as anomalias congênitas e que algumas síndromes seguem determinados padrões de malformações. Neste capítulo, será destacada a importância da anamnese detalhada e de alguns exames complementares como ferramenta na investigação do paciente dismórfico.

2. DISMORFIAS E AS SUAS CAUSAS

As dismorfias compreendem as anomalias morfológicas menores cujos padrões podem auxiliar no reconhecimento clínico de uma determinada síndrome. Assim, cabe ao médico a tarefa de identificar as dismorfias, tentar reconhecer um possível padrão e diferenciar das variantes populacionais.

A presença de fendas palpebrais oblíquas para cima e epicanto pode ser considerada uma variante populacional para os orientais, mas também podem representar dismorfias para uma pessoa com uma determinada síndrome, como por exemplo, a síndrome de Down.

Dessa forma, é imprescindível reconhecer se uma determinada alteração morfológica é uma variante da normalidade (variante populacional) ou um desvio fenotípico que pode ajudar no reconhecimento de uma síndrome genética subjacente (dismorfia).

Lembre-se que diante uma dismorfia é importante caracterizar o processo etiopatogênico que a causou, pois isso tem implicações diagnósticas e orientações diferentes.

Quadro 1 – Diferentes processos etiopatogênicos das alterações morfológicas.

Malformação	Defeito estrutural causado por fatores gestacionais durante a embriogênese. Ex.: holoprosencefalia.
Disrupção	Resultante da destruição de estruturas já formadas, acarretada por algum outro defeito durante o desenvolvimento. Ex.: regressão de membros por anomalias vasculares.
Deformação	Causada por uma força mecânica no feto já em estágios mais avançados da gravidez, consiste em uma alteração da forma ou posição de uma estrutura. Ex.: Pé torto congênito, seqüência de Potter.
Displasia	É uma organização anormal das células que provoca alterações morfológicas. Ex.: Hemangiomas, rim policístico.

Essas anomalias morfológicas também podem ser classificadas em maiores e menores a partir do seguinte critério: anomalias maiores impactam fortemente nas características físicas do paciente, enquanto as menores não requerem intervenção médica e, por vezes, pedem cuidadosa inspeção para serem identificadas.

3. ANAMNESE

A seguir são descritas algumas informações que devem constar na anamnese:

História pré-natal: deve ser questionado se houve seguimento pré-natal; número de consultas realizadas; histórico dos exames bioquímicos e de imagem (US morfológico evidenciou alguma alteração?); doença materna (diabetes prévio, diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez, doença reumatológica, arbovirose etc); uso de medicamentos (incluir os esperados e não-esperados para a gestação e não esquecer de questionar sobre pomadas e cremes - lembrar que alguns podem conter corticoide, por exemplo); possíveis intercorrência (sangramentos, tratamento de infecções do trato urinário, redução ou aumento do líquido amniótico, sofrimento fetal, redução da movimentação fetal e síndrome febril com ou sem rash cutâneo e exposição à radiação); uso de drogas ilícitas (principalmente cocaína e derivados), tabagismo e etilismo (detalhar o tipo de bebida, a dose e a frequência).

Você já ouviu falar das desordens do espectro do álcool fetal?

Não existe dose de álcool segura na gestação ou período gestacional seguro. A ingestão de álcool no início da gestação (embriogênese) pode causar uma síndrome malformativa denominada de síndrome alcoólica fetal (SAF), caracterizada por malformações congênitas (tendência à microcefalia, alterações da orelha externa, fedas palpebrais pequenas - blefarofimose, lábio superior fino, filtro nasolabial

apagado, alteração das pregas palmares - prega do taco de hockey) e atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual. Quando a ingestão de álcool ocorre em qualquer período após a embriogênese observa-se os efeitos fetais do álcool, síndrome clínica com poucos dismorfismos, porém com a presença de importante alteração comportamental (agitação psicomotora, déficit de atenção, entre outras) levando à dificuldade escolar e deficiência intelectual.

História perinatal ou antecedentes obstétricos: tipo e local de parto; apresentação fetal; idade gestacional; dados do nascimento (peso, comprimento, perímetro cefálico e Apgar - se possível, descrever esses padrões utilizando as curvas específicas para checar por exemplo, se a baixa estatura já era pré-natal ou pós-natal); descrição de possíveis complicações (sofrimento fetal, reanimação, tocotraumatismo, hipotonia, icterícia e brida amniótica); tempo de internamento e/ou necessidade de internamento em UTIN; necessidade de fototerapia/exsanguinotransfusão.

Obs: Para as curvas antropométricas do recém-nascido pode ser utilizada a calculadora: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt/ManualEntry>

Triagem neonatal: avaliar os testes de triagem neonatal realizados, principalmente o teste bioquímico (teste do pezinho - ver capítulo 10).

Desenvolvimento neuropsicomotor: questionar a idade dos principais marcos do desenvolvimento e se notou alteração do comportamento (interação social, auto ou heteroagressividade. Avaliar se há queixas escolares (solicitar relatório escolar).

História familiar: questionar sobre consanguinidade; localidade onde os pais nasceram (consanguinidade presumida); ascendência dos familiares; idade dos genitores ao nascimento do probando; questionar sobre o histórico de todos os parentes de primeiro grau (visa à construção de um heredograma com pelo menos três gerações); descrição de abortamentos, natimortalidade ou óbitos neonatais (Vide Capítulo - Como construir heredogramas).

4. EXAME FÍSICO

Deve ser realizado as seguintes etapas:

a) Exame antropométrico incluindo peso, altura e perímetro cefálico (seguir as curvas de crescimento). Lembre-se que a medida do perímetro cefálico é importante em qualquer faixa etária, pois a determinação de micro ou macrocefalia pode ser uma pista diagnóstica (sempre que for observado micro ou macrocefalia é importante mensurar o PC dos pais, pois existem formas dominantes e isolados de micro e macrocefalia). Em algumas situações, faz-se necessário medidas específicas, como o tamanho e a distância entre os olhos.

Obs: O site da Sociedade Brasileira de Pediatria consta com algumas curvas de crescimento importantes: <https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>

b) Exame dismorfológico: ver próximo capítulo (lembrar que é importante solicitar fotos dos familiares que podem auxiliar na identificação de distorções familiares).

c) Exame físico geral: pode ser direcionado para possíveis queixas.

5. EXAMES COMPLEMENTARES

A seguir, descrevemos os principais exames complementares importantes para os pacientes com distorções:

a) Análise cromossômica (cariótipo banda G): nos pacientes com distorções, principalmente quando associado a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) ou a transtorno do neurodesenvolvimento (deficiência intelectual ou transtorno do espectro autista); atraso/redução dos caracteres sexuais; genitália atípica ou outras alterações de genitália (hipospádia, criptorquidia, clitoromegalia).

b) Radiografias: podem ser solicitadas na rotina de investigação de baixa estatura ou malformação de membros para avaliar se o quadro é isolado ou sindrômico.

c) Ultrassonografia: principalmente a US de vias urinárias para avaliar se há malformação do sistema excretor (deve ser solicitado a todos paciente com ≥ 3 malformações menores).

d) Ecocardiograma: na presença de alteração da ausculta ou no paciente com ≥ 3 malformações menores.

e) Ressonância do crânio: lembrar que a ressonância do crânio é padrão-ouro para detalhar possíveis malformações do sistema nervoso central e para investigação de deficiência intelectual associada a alteração de perímetro cefálico (micro ou macrocefalia), epilepsia, sinal neurológico focal, distúrbios do movimento e involução neuropsicomotora. Preferir solicitar com espectroscopia. A TC torna-se preferencial apenas se houver suspeita de cranioestenose.

f) Avaliação auditiva: nos pacientes com suspeita de perda auditiva, naqueles com malformação da orelha externa e nos pacientes com atraso da fala.

g) Avaliação oftalmológica: nos pacientes com suspeita de alteração da visão. Solicitar avaliação incluindo fundo de olho nos pacientes com possível perda visual.

BIBLIOGRAFIA

BURTON, B.; KUMAR. P. **Congenitals Malformations**, 1. ed. Colombus: Editorial Mcgraw Hill, 2008, 390 p.

BICKLEY, L. S. **Bates: Propedêutica Médica**. 10. ed, Guanabara Koogan, 2010. 990 p.

CHEN, H. An approach to work-up of dysmorphic patients: clinical, cytogenetic, and molecular aspects. **The Keio Journal of Medicine**, v. 43, n. 2, p. 98-107, 1994.

FIRTH, H. V.; HURST, J. A. Oxford Desk Reference: **Clinical genetics and genomics**. 2 ed. New York: Oxford University Press, 2017.

Oxford University. INTERGROWTH-21st, Intergrowth-21st, 2023. <Disponível em: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt/ManualEntry>>. Acesso em 06 de novembro de 2023.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Gráficos de crescimento. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2023. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>>. Acesso em 06 de novembro de 2023

CAPÍTULO XII

O EXAME DISMORFOLÓGICO – O QUE É?

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-12

Guilherme Nobre Nogueira
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. O exame dismorfológico consiste na avaliação cuidadosa do paciente buscando por sinais físicos, conhecidos como dismorfismos, que, em conjunto, podem sugerir a presença de uma síndrome genética.
2. A dismorfologia é o estudo das anomalias congênitas ou das malformações estruturais maiores e menores, assim como das síndromes genéticas.
3. As anomalias congênitas têm etiologia heterogênea e podem ser subdivididas, de acordo com a gravidade, em anomalias maiores e menores.
4. As anomalias congênitas maiores, como as cardiopatias congênitas, são mais raras e associadas à elevada morbimortalidade, enquanto as anomalias menores, como a alteração das pregas palmares, são mais comuns e não trazem repercussões clínicas.
5. O exame dismorfológico baseia-se na inspeção e estimulada a identificação de características fisionômicas típicas de uma síndrome genética (Gestalt).

1. INTRODUÇÃO

A dismorfologia é a área da medicina que estuda as anomalias congênitas e o padrão de malformações associadas às síndromes genéticas.

As anomalias congênitas (AC) correspondem a qualquer alteração estrutural ou funcional (fenotípica) que representa um desvio substancial em uma população de referência. Elas ocorrem durante o desenvolvimento intrauterino, mas podem ser identificadas em qualquer época da vida. Cerca de 5% dos recém-nascidos (RN) podem apresentar alguma AC, que são consideradas a segunda causa de mortalidade infantil, após a prematuridade, nos

países desenvolvidos ou em desenvolvimento e a primeira causa de morbidade, deficiência intelectual e outras disfunções que reduzem produtividade.

O exame dismorfológico é uma etapa importante do exame físico devendo ser realizado por qualquer médico. É nesta etapa que são identificadas as anomalias congênicas e possíveis padrões de malformações associadas a síndromes. Mais da metade das anomalias congênicas menores estão localizadas na face, pescoço, membros e região de genitália. Diante da presença de 3 ou mais dessas alterações, é importante investigar ativamente uma AC maior (considerar realizar ultrassom de vias urinárias, ecocardiograma e imagem do sistema nervoso central).

2. EXEMPLOS DE ANOMALIAS CONGÊNITAS

Anomalias Menores

Quadro 1 – Principais anomalias menores nas diferentes regiões do corpo.

Região	Principais anomalias
Crânio	Estreitamento bitemporal, frontal proeminente e alterações do formato do crânio
Nariz	Hipoplasia das asas do nariz, ponte nasal alargada e nariz bulboso
Olhos	Heterocromia de íris, fendas palpebrais oblíquas epicanto, colobolas
Cavidade oral	Palato alto, hipodontia e úvula bífida
Pescoço	Arcos branquiais remanescentes, pescoço curto e sobra de pele
Mãos e pés	Clinodactilia, braquidactilia, polidactilia e alteração das pregas palmares
Pele	Manchas café com leite, manchas acromicas e presença de vários nevus ou sardas
Genitália masculina	Hipospadia, criptorquidia e transposição penoescrotal (escroto em cachecol)
Genitália feminina	Clitoromegalia, adesões entre os pequenos lábios ou presença de hérnias inguinais

Anomalias Maiores

Quadro 2 – Principais anomalias maiores encontradas na clínica

Principais anomalias maiores
Anencefalia
Holoprosencefalia
Fendas palatinas
Hérnia diafragmática
Meningomielocele
Cardiopatia congênita

Principais anomalias maiores
Agenesia renal unilateral
Estenose de piloro
Malformação de membros superiores ou inferiores

2.1. Como classificar as anomalias congênitas?

As anomalias congênitas são classificadas quanto ao mecanismo etiopatogênico em:

1. Malformação - Defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou de uma área do corpo, resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal. (Exemplo: Polidactilia).
2. Displasia - alteração da organização estrutural de um determinado tecido (Exemplo: displasia esquelética).
3. Deformação - Forma ou posição alterada de uma parte do corpo devido a alguma força mecânica que distorce uma estrutura (Exemplo: pé torto congênito devido à oligoâmnio).
4. Disrupção - Defeito devido à interferência externa com o desenvolvimento normal (Exemplo: bridas amniótica)

2.2. O que fazer se diagnosticar uma anomalia congênita?

Algumas medidas de prevenção primária de anomalias congênitas, como a ingestão adequada de ácido fólico pré-concepcional e a não ingestão de álcool ou qualquer outra droga ou medicamento fora da prescrição médica durante a gestação, devem ser reforçadas, uma vez que estas são medidas que devem ser incorporadas ao cuidado na assistência primária (APS).

Uma vez que alguma anomalia congênita seja diagnosticada, é preciso seguir alguns passos:

1. Reconhecimento de história ou características físicas de situações genéticas comuns;
2. Monitoramento da saúde de um indivíduo com um distúrbio genético junto com um geneticista;
3. Provisão de informações básicas de genética para os pacientes e famílias para ajudar na compreensão e na tomada de decisão;
4. Coordenação do atendimento a indivíduos com necessidade de cuidados genéticos mais complexos;

5. Reconhecimento das situações psicossociais especiais das famílias nas quais um ou mais membros são afetados ou tem susceptibilidade para o desenvolvimento de um distúrbio genético;
6. Conhecimento de como acessar os vários tipos de serviços genéticos nos quais o paciente pode ter algum benefício;
7. Adequado encaminhamento de pacientes com necessidades adicionais a um serviço genético;
8. Facilitação do uso de serviços genéticos.

BIBLIOGRAFIA

JONES, K. L.; ADAM, M. P. Evaluation and diagnosis of the dysmorphic infant. **Clinics in perinatology**, v. 42, n. 2, p. 243–261, vii - viii, 2015.

CARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. et al. Lista de anomalias congênitas prioritárias para vigilância no âmbito do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do Brasil. Epidemiologia e Serviços de Saúde: **Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 30, n. 1, 2021.

LUQUETTI, D. V. **Avaliação da qualidade das informações sobre anomalias congênitas do sistema de informações sobre nascidos vivos**. 2009. 119 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

HENNEKAM, R. C. et al. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 161, n. 11, p. 2726–2733, 2013.

CAPÍTULO XIII

O EXAME DISMORFOLÓGICO DE CRÂNIO E FACE

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-13

Antonia Eloisa de Oliveira Barrozo
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. O exame dismorfológico de crânio e face obedece a uma propedêutica sistemática em que os detalhes morfológicos são preciosos e influenciam na apuração de diagnósticos diferenciais das síndromes dismórficas.
2. A identificação do número e a boa caracterização das anomalias congênitas são aspectos fundamentais. A documentação fotográfica auxilia no registro objetivo.
3. O reconhecimento de três malformações menores sinaliza para a necessidade de avaliação da existência de anomalias maiores. Uma investigação clínica detalhada é importante para a determinação de um padrão ou reconhecimento de uma síndrome subjacente.

1. INTRODUÇÃO

A primeira etapa consiste na observação do paciente como um todo: comportamento, movimentos estereotipados, hábitos específicos, proporcionalidade corpórea e semelhança com os demais membros da família. A impressão inicial do médico (Gestalt) pode guiar uma suspeita diagnóstica em alguns casos, visto que muitas síndromes genéticas apresentam fácies típicas.

A avaliação antropométrica, incluindo altura, peso e perímetro cefálico, também contribui, à medida que identifica alterações que fogem ao esperado em uma determinada população (comparação com curvas de crescimento populacional).

O exame dismorfológico auxilia na identificação de anomalias morfológicas que podem estar associadas a uma síndrome subjacente. Por exemplo, um recém-nascido com perfil facial

plano, hipotonia, fendas palpebrais oblíquas para cima, língua protrusa e alteração de pregas palmares e plantares podem levar ao diagnóstico de síndrome de Down.

Além disso, a observação de atraso do desenvolvimento, principalmente global, alteração comportamental e, principalmente, a observação de deficiência intelectual, podem contribuir para a definição de uma síndrome genética subjacente ao quadro clínico.

2. CRÂNIO

Dimensões, formato, simetria e suturas devem ser analisadas. A medida da maior circunferência do crânio, perímetro cefálico (PC), deve ser realizada com uma fita métrica passando pela glabella e protuberância occipital e sem envolver as orelhas, e pode determinar um crânio com PC normal, uma microcefalia (PC abaixo de -2 DP da média para a idade e para o sexo) ou macrocefalia (PC acima de + 2 DP da média para a idade e para o sexo). Além de perímetro cefálico (PC) é importante determinar o índice cefálico, que é a razão entre as:

- a) Distância anteroposterior (DAP) = distância entre a glabella e a protuberância occipital;
- b) Distância biauricular (DBA) ou diâmetro transversal (DT) = distância entre as implantações superiores dos pavilhões auriculares.

Quadro 1 – Classificação do índice cefálico.

Índice Cefálico	Classificação
Dolicocefalia	70 - 74,9
Normal	75 - 79,9
Braquicefalia	80 - 84,9

Um formato anômalo de crânio pode indicar craniossinostose, fechamento precoce de uma ou mais suturas. As cranioestenoses (CS) podem ser sindrômicas ou não-sindrômicas. As principais síndromes relacionadas às CS são Apert, Crouzon, Saethre-Chotzen, Pfeiffer e Carpenter. O quadro 1 reúne informações relativas às principais craniossinostoses.

Em relação aos lactentes, uma fontanela anterior pequena para a idade pode ser secundária à craniossinostose ou a uma diminuição do crescimento cerebral. Existem patologias que podem alterar a dinâmica de fechamento das fontanelas, como displasias esqueléticas, em que há geralmente alargamento.

Quadro 2 – As principais craniossinostoses

Craniossinostose	Formato do crânio	Sutura fechada
Escafocefalia/dolicocefalia	Comprimento aumentado largura reduzida	Sagital
Trigonocefalia	Aspecto triangular, geralmente associado a hipotelorismo	Metópica
Plagiocefalia	Assimetria craniofacial	Coronal unilateral (plagiocefalia anterior); lambdoide unilateral (plagiocefalia posterior)
Braquicefalia	Comprimento estreito e largura aumentada	Coronal bilateral

3. CABELOS

Quantidade, cor e textura, bem como fios finos, grossos ou quebradiços devem ser avaliados. Alopecia, total ou parcial, além de hipertricrose (frequente na síndrome de Cornélia de Lange) são exemplos de alterações capilares. A área de mecha branca na parte frontal dos cabelos é comum na Síndrome de Waardenburg. A hipopigmentação pode ser observada em doenças metabólicas, como a fenilcetonúria. A presença de implantação frontal anômala (alta ou baixa), bico de viúva ou redemoinhos ectópicos também são detalhes valiosos para a dismorfologia.

4. OLHOS E REGIÃO PERIOCLAR

Observa-se a simetria, o tamanho da fenda palpebral, a profundidade dos olhos na órbita, além da presença de ptose, estrabismo e nistagmo. Além disso, algumas medidas da região ocular, utilizando régua ou paquímetro, são relevantes:

- a) Distância Intercantal Interna (DII) = distância entre os cantos internos dos olhos;
- b) Distância Intercantal Externa (DIE) = distância entre os cantos externos dos olhos;
- c) Distância Interpupilar (DIP) = distância entre o centro das pupilas;
- d) Tamanho das Fendas Palpebrais (FP) = comprimento das fendas palpebrais.

Alterações no globo ocular e nas estruturas do segmento anterior podem fornecer informações relevantes como a presença de opacificação da córnea, heterocromia de íris ou coloboma de íris (fenda), além de alguns padrões, como a esclera azulada, comum em doenças do colágeno, e a íris estrelada, descrita na síndrome de Williams. Alterações em fundo de olho podem ser manifestações de diversas doenças genéticas.

Analisa-se a inclinação da fenda palpebral, com o canto interno do olho como referência. Se o canto externo estiver superior, tem-se obliquidade para cima, como na síndrome de Down; se inferior, as fendas palpebrais são oblíquas para baixo, como ocorre nas rasopatias, como por exemplo na síndrome de Noonan.

As alterações incluindo a região de pálpebra inclui a eversão do terço externo da pálpebra inferior, descrita na Síndrome de Kabuki. As sobrancelhas, por sua vez, são avaliadas quanto ao formato (arqueadas, horizontais, longas ou largas) e à espessura (rarefeitas ou espessas). Os cílios também são observados, e podem ser longos, em que a maior medida de um cílio superior ultrapassa 10 mm, proeminentes, com aumento de densidade e/ou cílios curvados e esparsos.

O quadro 3 reúne os principais dismorfismos da região periocular

Quadro 3 – Principais dismorfismos da região periorbitária

Dismorfia	Fenótipo
Hipertelorismo	DII e DIE aumentadas
Hipotelorismo	DII e DIE diminuídas
Telecanto	DII aumentada e DIE normal
Epicanto	Excesso de pregas cutâneas verticais, da pálpebra superior, cobrindo o canto interno do olho
Sinofre	Junção das sobrancelhas na linha média
Blefarofimose	Fissura palpebral diminuída nos sentidos vertical e horizontal
Anoftalmia	Ausência do globo ocular na órbita
Ciclopia	Olho único localizado medialmente no processo frontonasal

5. ORELHAS

Analisa-se o tamanho, a simetria, a posição, os elementos normais da orelha e as anomalias ao redor da orelha externa. O comprimento deve ser medido com régua e é definido pela maior distância vertical entre o lobo e a borda superior da hélice. A Síndrome do X Frágil, por exemplo, cursa com aumento, enquanto a síndrome de Down cursa com redução do tamanho da orelha externa. Cuidado quanto à terminologia: microtia não representa uma orelha pequena, mas sim uma orelha displásica, isto é, com ausência dos seus elementos definidores.

Os elementos normais da orelha incluem:

- a) Hélix = curva externa da orelha;

- b) Anti-hélix = curva interna em formato de letra “Y”;
- c) Lóbulo = região não cartilaginosa na parte inferior da orelha.

A posição da orelha é importante. Com o paciente olhando para o horizonte, imagina-se uma linha reta passando do canto externo do olho até a parte mais proeminente da cabeça. O normal é que a parte superior da hélice passe acima da linha. Ademais, ao imaginar outra linha, perpendicular à anterior e que passe pela parte anterior da hélice superior e do lobo, tem-se uma orelha de implantação normal. É posteriorizada se a parte anterior da hélice for posterior à segunda linha. É de baixa implantação, por sua vez, se a hélice superior passar abaixo da primeira linha. Condições em que essa está posteriorizada ou é de baixa implantação são comuns em cromossomopatias.

Avalia-se a presença de apêndices (tags) e fossetas (pits) pré-auriculares, e de atresia ou estreitamento de meato acústico externo. A condição de ausência é definida como anotia.

6. NARIZ

Pode ser descrito como grande, pequeno, estreito, convexo, côncavo, com raiz alta ou baixa, com a ponte achatada, larga ou alta, bem como com a ponta achatada, larga, bulbosa ou bífida. A morfologia do nariz engloba ampla variação da normalidade, mas padrões dismórficos estão presentes em diversas condições, como na acondroplasia, em que é descrito como em formato de sela, com a parte nasal achatada e a ponta levantada. Apresentações graves incluem arrinia (ausência de nariz) e polirrinia (duplicação do nariz).

7. BOCA E REGIÃO PERIORAL

Observa-se tamanho, simetria, presença de fendas, espessura e a presença de manchas na região dos lábios (manchas amarronzadas podem ser sinais da síndrome de Peutz-Jeghers). As fendas orais representam a quarta categoria de anomalias congênicas mais prevalentes e são manifestadas como fenda labial, fenda palatina ou fenda labial associada à fenda palatina. Podem ocorrer de forma isolada ou sindrômica. A tabela 4 elenca outros importantes distúrbios de boca e região perioral.

Gengiva, dentes, palato, úvula, tonsilas e língua também são inspecionadas, uma vez que há diversas variações da normalidade descritas na literatura que podem apresentar significado clínico, como a presença de incisivo central único, úvula bífida, defeitos no esmalte dentário e hipotonia da língua (gera macroglossia relativa, comum em indivíduos com síndrome de Down).

O filtro nasolabial, caracterizado como o intervalo entre a base do nariz e o limite do lábio superior, na depressão da linha média, é medido e qualificado em longo, curto, plano (apagado) ou profundo.

Quadro 4 – Principais dismorfismos da região de boca e região perioral

Dismorfia	Fenótipo
Prognatismo	Mandíbula projetada para frente
Retrognatismo	Mandíbula projetada para trás
Micrognatia	Mandíbula pequena
Microglossia	Língua pequena
Macroglossia	Língua grande
Anodontia	Ausência de dentes
Microstomia	Boca pequena
Macrostomia	Boca grande

BIBLIOGRAFIA

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Caderneta do Raro. Brasília, DF, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento. Brasília, DF, 2021.

FARIA, A. P. M. SOUZA, C. F. M. MEIRA, J. G. C. SAUTE, J. A. M. **GENÉTICA MÉDICA PARA NÃO ESPECIALISTAS O reconhecimento de sinais e sintomas**. 1. ed. [s.l.] Conselho Federal de Medicina, 2018.

MELO, J. R. Craniossinostoses. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 18, n. 2, p.110-112, maio-ago 2014.

MUSTACCHI, Zan; PETES, Sergio. **Genética baseada em evidências: Síndromes e heranças**. 1. ed. São Paulo: CID, 2000.

PORTO, C.C. **Semiologia Médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

PURI, R. D.; VERMA, I. C. Dysmorphology diagnosis. **Indian journal of pediatrics**, v. 71, n. 6, p. 535–539, 2004.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine**. 8. ed. Filadélfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2021.

TRATADO DE PEDIATRIA: Sociedade Brasileira de Pediatria, 4ª edição, Barueri, SP: Manole, 2017.

CAPÍTULO XIV

O EXAME DISMORFOLÓGICO DOS MEMBROS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-14

Gilberto de Barros Freitas Junior
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. O exame dismorfológico dos membros é importante para caracterizar uma malformação isolada de um quadro sindrômico;
2. Metade das malformações de membros ocorre de forma isolada e os outros 50% estão associados a outras malformações, compondo um quadro sindrômico;
3. As anomalias por deficiência acometem mais comumente os membros superiores do que os inferiores (2:1);
4. As anomalias por deficiência de membros geralmente não acometem a cintura escapular e a pélvica, com exceção da embriopatia por talidomida;
5. Embora a observação clínica seja, em muitos casos, adequada para definir a deficiência com precisão, as radiografias são essenciais para categorizar as malformações, já que o membro contralateral pode apresentar malformações não perceptíveis;
6. Não esquecer de detalhar a história pré-natal em busca de teratógenos que possam estar envolvidos com a etiologia da malformação de membros.

1. INTRODUÇÃO

Anomalias congênitas afetam entre 1 e 2% dos nascidos vivos, destes, aproximadamente 15% têm os membros acometidos. Algumas destas alterações ocorrem isoladamente e outras associadas a formas sindrômicas. O reconhecimento clínico é essencial para auxiliar no diagnóstico, no tratamento específico e na reabilitação.

O exame dismorfológico dos membros consiste na avaliação minuciosa dos segmentos superiores: braços, antebraços, cotovelos, punhos, ombros e mãos e dos segmentos inferiores: quadril, pelve, coxas, joelhos, pernas, tornozelos e pés do paciente em questão. A intenção deste

exame é avaliar a presença, classificar e correlacionar uma anomalia congênita com uma possível síndrome subjacente.

2. EXAME FÍSICO

O exame dismorfológico dos membros deve ser completo, dando atenção a dados relevantes, como: proporção, comprimento, mobilidade, simetria, deformidades e anomalias propriamente ditas. Além disso, o exame antropométrico auxilia na identificação de desproporções corpóreas e/ou encurtamento de membros. Essas medidas antropométricas devem incluir a mensuração da envergadura e, em alguns casos, a medida específica de cada parte do membro.

A realização deste exame respeita um conjunto de recomendações e segue uma linearidade composta por algumas etapas: inspeção, palpação, avaliação da mobilidade das articulações e algumas medidas que devem ser realizadas com objeto rígido (régua).

Inicialmente, realiza-se a semiotécnica dos membros superiores (mmss), em seguida, dos membros inferiores (mmii). Essa técnica é dividida em inspeção, palpação, ausculta e percussão, sendo estas duas últimas de menor importância para o exame de membros, excluindo-se casos específicos. Posteriormente, é avaliada a função das articulações e da coluna vertebral. Essas avaliações são brevemente descritas a seguir.

- a) Inspeção: avaliar forma, odor, coloração, simetria, aspectos da pele, lesões e anormalidades propriamente ditas.
- b) Palpação: avaliar textura, temperatura, estado de hidratação, sensibilidade, pulsação, forma, presença ou ausência de massas, sensibilidade, edema, espasmo ou rigidez muscular e elasticidade.
- c) Avaliação das articulações e coluna vertebral: avaliar a amplitude dos movimentos e das articulações em uma sequência cefalocaudal (1. Coluna cervical; 2. Ombros; 3. Cotovelos; 4. Punhos e mãos; 5. Coluna vertebral; 6. Lombar; 7. Quadril e pelve; 8. Joelhos; 9. Tornozelos e pés).

Classificação embriológica das deformidades congênicas dos membros superiores
<p>I. Falha de formação das partes:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Transversal.b. Longitudinal:<ul style="list-style-type: none">i. Focomeliaii. Radial (mão torta radial)iii. Central (mão em fenda)iv. Ulnar (mão torta ulnar)
<p>II. Falha de diferenciação das partes:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Sinostoseb. Luxação da cabeça do Rádioc. Sinfalangismod. Sindactiliae. Contraturas:<ul style="list-style-type: none">i. Partes moles:<ul style="list-style-type: none">1. Pterígio2. Gatilho congênito3. Ausência de extensores4. Polegar hipoplásico5. Polegar empalmado6. Polegar retroflexível7. Camptodactilia8. Mão em vendavalii. Ósseas:<ul style="list-style-type: none">1. Clinodactilia2. Kirner3. Delta falange
<p>III. Duplicação:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Polegarb. Trifalangismoc. Polidactiliad. Mão em espelho
<p>IV. Hipercrecimento:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Membrob. Macroactilia

Classificação embriológica das deformidades congênitas dos membros superiores

V. Hipocrescimento:

- a. Braquidactilia
- b. Braquissindactilia

VI. Síndrome da Banda de Constrição (Síndrome de Streeeter)

VII. Anomalias esqueléticas generalizadas:

- a. Acondroplasia
- b. Artrogripose
- c. Madelung

No estudo de diversas condições genéticas humanas, foram descritos inúmeros dimorfismos relativos aos membros superiores e inferiores. Alguns desses sinais físicos são descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Termos e descrições relativos às dismorfias dos membros superiores e inferiores.

Termo	Descrição
Rizomelia	Encurtamento do segmento proximal do membro
Mesomelia	Encurtamento do segmento intermediário do membro
Acromelia	Encurtamento do segmento distal do membro
Amelia	Ausência completa de um ou mais membros da cintura escapular ou pélvica
Micromelia	Encurtamento global do membro
Hemimelia	Defeito longitudinal com ausência completa ou parcial de um membro
Focomelia	Encurtamento grave de membros (rudimentares) nos quatro membros
Aquiria	Ausência da mão
Apodia	Ausência de pé
Acromicria	Mãos e/ou pés anormalmente pequenos
Adactilia	Ausência de algum dedo
Afalangia	Ausência de falanges
Braquifalangia	Falanges curtas
Artrogripose	Articulação rígida
Sinostose	Fusão de ossos
Sinfalangismo	Fusão das articulações dos dedos
Trifalangismo	Presença de três falanges no polegar ou hálux
Hipocratismo	Hipertrofia das falanges distais da mão

Termo	Descrição
Camptodactilia	Deformidade na articulação interfalangeana que impede a extensão completa dos dedos
Clinodactilia	Desvio lateral anormal do dedo
Aracnodactilia	Dedos longos
Braquidactilia	Dedos curtos
Braquissindactilia	Dedos curtos e fusionados
Macroactilia	Dedos longos e/ou largos
Sindactilia	Fusão de dedos
Polidactilia	Dedo extranumerário: região do polegar ou hálux (pré-axial - fortemente associado a síndromes genéticas) / região ulnar ou do 5 pododáctilo (pós-axial)
Ectrodactilia	Mão em fenda
Acondroplasia	Síndrome genética que afeta a ossificação endocondral (causa principal de nanismo)

3. EXAMES COMPLEMENTARES

O principal exame complementar na investigação das anomalias de membros é a radiografia simples. Se apenas um membro for alterado, por exemplo uma hemimelia de mmii, é importante radiografar o membro contralateral e, até mesmo, os membros superiores, para observar se aquela alteração também pode ser detectada em um membro aparentemente normal.

Na investigação de baixa estatura grave (< -2DP) e desproporcionada ou na suspeita de uma displasia esquelética é importante radiografar o esqueleto axial e apendicular. Dessa forma, nestes casos, é importante solicitar:

- a) RX de crânio AP e perfil
- b) RX de coluna panorâmica AP e perfil
- c) RX de tórax em AP
- d) RX de pelve em AP
- e) RX de ossos longos AP e perfil
- f) RX de mãos e pés em Ap e perfil

É recomendável que toda pessoa com uma anomalia morfológica de membro tenha uma avaliação dismorfológica complementar para diferenciar os quadros isolados dos sindrômicos. Desta forma, é sempre recomendável avaliação com médico geneticista.

Em relação ao tratamento, lembra-se que é multidisciplinar, incluindo suporte clínico, ortopédico e psicológico, contemplando fisioterapia motora intensiva e terapia ocupacional. Quando se faz a associação da correção das deformidades com o desenvolvimento do esquema corporal e da coordenação dos movimentos, os resultados funcionais na vida adulta serão melhores quando comparados a não correção ou correções tardias.

BIBLIOGRAFIA

PORTO, C.C. **Semiologia Médica**. 8ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara, 2019, Cap. 5-8.

FRANÇA BISNETO, E. N. Deformidades congênitas dos membros superiores: parte I: falhas de formação. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 47, n. 5, p. 545–552, out. 2012

FRANÇA BISNETO, E. N. Deformidades congênitas dos membros superiores. Parte II: falhas de formação e duplicação. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 48, n. 1, p. 3–10, jan. 2013.

FRANÇA BISNETO, E. N. Deformidades congênitas dos membros superiores. Parte III: hipercrecimento, hipocrescimento: streeter e outras... **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 48, n. 2, p. 121–25, jan. 2013.

BIESECKER L. G., AASE J. M., CLERICUZIO C., GURRIERI, F., TEMPLE, I. K., TORIELLO, H. Elements of morphology: Standard terminology for the hands and feet. **Am J Med Genet Part A** 149A:93–127, 2009

SOUZA EPC, BARROS CB, NOMURA ÁM, REIS A.S. Mão torta radial congênita. **Rev Bras Ortop**. 1993;28(5)

PARTE 3 – DOENÇAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS



CAPÍTULO XV

ERROS INATOS DO METABOLISMO

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-15

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. Os erros inatos do metabolismo (EIM), ou doenças metabólicas hereditárias, compreendem um grupo heterogêneo de doenças (são descritas mais de 1.000) associadas à deficiência na atividade de uma ou mais enzimas, cofatores ou defeito do transporte de proteínas, geneticamente determinado, levando ao aparecimento de sintomas variados e multissistêmicos.
2. De uma forma geral, os sinais e sintomas associados a esse grupo de doenças surge do acúmulo de um substrato e/ou da ausência de um produto, devido à redução ou ausência da atividade de uma enzima, ou ainda, da falta de um cofator que ative essa proteína. Esse entendimento é fundamental para a compreensão da fisiopatologia e medidas terapêuticas.
3. Os EIM são doenças individualmente raras e subdiagnosticadas. A abordagem em grupo evidencia que a incidência é subestimada e as técnicas de sequenciamento de nova geração têm identificado, a cada dia, novas doenças metabólicas.
4. Os EIM são doenças genético-metabólicas, isto é, resultantes de variantes patogênicas (mutações) em genes que codificam enzimas ou proteínas de transporte que regulam o metabolismo. A maioria segue padrão de herança autossômico recessivo, mas todos os padrões podem ser observados.
5. O médico generalista deve identificar os principais sinais e sintomas sugestivos de um EIM, iniciar medidas terapêuticas precoces, quando disponíveis, e encaminhar, com urgência, a um centro de referência.
6. As doenças metabólicas hereditárias têm grande relevância, pois compreendem uma parcela significativa das doenças genéticas para as quais há tratamento específico.

1. INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM), ou doenças metabólicas hereditárias, compreendem um grupo heterogêneo de doenças associadas à deficiência na atividade de uma ou mais enzimas, cofatores ou defeito do transporte de proteínas, geneticamente determinado, levando ao aparecimento de sintomas variados e multissistêmicos (Figura 1).

Os EIM são doenças individualmente raras. A fenilcetonúria, por exemplo, tem uma prevalência de 1 em 5.000 - 10.000 indivíduos, enquanto a mucopolissacaridose do tipo 6, denominada de síndrome de Maroteaux-Lamy, afeta cerca de 1 em 250.000 - 600.000. Estima-se que os EIM tenham uma incidência global de 1:2.500 – 5.000 nascidos vivos.

A baixa frequência dos EIM, nas diferentes populações, resulta das dificuldades para o reconhecimento clínico e não pela raridade per se. Mais de 1.000 doenças metabólicas hereditárias já foram descritas e mais de 300 foram descritas entre 20011 e 2016, graças e às técnicas de sequenciamento de nova geração.

Quanto às manifestações clínicas, a idade de início de sintomas é extremamente variável, mas têm predomínio na faixa etária pediátrica (80% dos pacientes manifestam sintomas com menos de 1 ano). Além disso, a mesma doença pode ter apresentação clínica em diferentes períodos (intraútero, neonatal, infância ou idade adulta), dependendo da atividade residual da enzima. Por fim, o diagnóstico pode ser desafiador, já que muitos dos EIM produzem anormalidades bioquímicas intermitentes, exigindo um período correto para a coleta dos exames.

O quadro abaixo resume as principais pistas diagnósticas para a suspeita de um EIM.

Quadro 1 – Principais pistas diagnósticas de suspeição das doenças metabólicas hereditárias.

Principais pistas diagnósticas de EIM
Criança gravemente enferma
Deterioração clínica após período de normalidade
Óbito neonatal ou infantil de causa inexplicada
Consanguinidade parental
Distúrbios metabólicos (acidose ou alcalose metabólica, hiperamoniemia...)
Hipoglicemia graves e persistente
Icterícia prolongada
Vômitos persistentes
Regressão dos marcos do desenvolvimento
Epilepsia de difícil controle
Atraso do desenvolvimento ou deficiência intelectual associado a distúrbios do movimento
Miocardopatia
Deformidades esqueléticas, osteopenia grave ou raquitismo
Gestação com descrição de síndrome HELLP

O médico generalista deve conhecer os principais sinais e sintomas e alterações laboratoriais sugestivos de um EIM para permitir diagnóstico precoce, iniciar medidas terapêuticas precoces, quando disponíveis, e encaminhar, com urgência, a um centro de referência.

A relevância clínica do diagnóstico precoce dos EIM inclui reduzir a morbimortalidade; finalizar a odisseia diagnóstica, uma vez que esses pacientes necessitam da avaliação, em média, de pelo menos 10 médicos para o diagnóstico definitivo, e essa odisseia está associada a sofrimento, frustração e gastos desnecessários; permitir aconselhamento genético para o paciente e seus familiares e tratar, quando possível, de forma específica.

2. ABORDAGEM EM GRUPOS

A abordagem em grupos é uma forma útil e didática que divide os EIM em 3 diferentes classes facilitando o raciocínio clínico e a investigação complementar.

Grupo 1: EIM intermediário ou de pequenas moléculas ou associados à intoxicação

Sinais e Sintomas	Condições Associadas	Exames	Exemplos	Tratamento
Intoxicação aguda recorrente Encefalopatia Alterações da reatividade/consciência (letargia, sonolência, coma) Complicações tromboembólicas Crises convulsivas Acidose ou alcalose metabólica Disfunção orgânica (insuficiência hepática ou cardíaca) Hiperamoniemia Odor anormal Intoxicação crônica progressiva ADNPM Baixo ganho pômdero-estatural Intermitentes (intervalo livre de sintomas)	Acúmulo de metabólicos tóxicos Dieta Estados de aumento do metabolismo (febre, infecções, cirurgias ou jejum prolongado Medicamentos	Exames bioquímicos Gasometria Glicemia Lactato Amônia Cetonas urinárias Aminoacidograma Perfil de acilcarnitinas Dosagem de ácidos orgânicos na urina Análise molecular	Aminoacidopatias (Hiperfenilalaninemias, doença do xarope do bordo, tirosinemia e homocistinúria) Defeitos do ciclo da ureia (deficiência de biotinidase) Intolerância aos açúcares (Galactosemia e fructosemia) Acidúrias orgânicas Acidúria metilmalônica, propiônica e isovalérica Defeitos do metabolismo de purinas e pirimidinas Porfirias Intoxicações por metais (doença de Wilson e de Menkes e hemocromatose)	Remoção emergencial da molécula tóxica Diálise Restrição do acúmulo de substrato Suspensão da dieta Terapia nutricional com fórmulas especiais Reposição de vitaminas e outros cofatores

Grupo 2: EIM de produção ou utilização energética mitocondrial ou citoplasmática

Sinais e Sintomas	Condições Associadas	Exames	Exemplos	Tratamento
Hipotonia generalizada com rápida deterioração neurológica AVE Hepatomegalia Miopatia Intolerância ao exercício Câimbras Rabdomiólise Cardiomiopatia Baixo ganho pômdero-estatural Morte súbita Hipoglicemia Hiperlacticemias Alguns associados com malformações e/ou dismorfismos Gestação com síndrome HELLP	Não ocorre o acúmulo de um substrato tóxico, mas sim a falta do produto Déficit na formação de ATP Déficit na formação ou aproveitamento de glicose	Análise enzimática requerendo BX ou cultura de células Análise molecular	Mitocondriais Acidemias lácticas (Defeitos do ciclo de Krebs, defeitos da piruvato desidrogenase e da piruvato carboxilase) Doenças da cadeia respiratória Defeitos da β -oxidação de ácidos graxos (Deficiência de acil-CoA de cadeia média – MCAD) Defeito do metabolismo de corpos cetônicos Citoplasmáticos Desordens do metabolismo do glicogênio, glicólise e gliconeogênese Desordens da Creatina e da pentose-fosfato Hiperinsulinismo	Medidas dietéticas para desordens do metabolismo do glicogênio, glicólise e gliconeogênese e hiperinsulinismo Reposição de cofator deficiente e prevenção de jejum prolongado

Grupo 3: EIM de síntese ou catabolismo de moléculas complexas

Sinais e Sintomas	Exames	Exemplos	Tratamento
Permanentes Progressivos Multissistêmicos Independentes de intercorrências clínicas Hidropsia fetal Ictiose Face infiltrada Hepatoesplenomegalia Restrição ou frouxidão articular Disostose múltipla Crises convulsivas Encefalopatia crônica Regressão neurológica Distúrbios do movimento Perda auditiva e visual Alterações do fundo de olho Distúrbios psiquiátricos	Dosagem enzimática específica Análise molecular	Doença de depósito lisossômico Mucopolissacaridoses, Oligossacaridoses Mucolipidoses Esfingolipidoses Gangliosidoses Doença de depósito peroxissômico Adrenoleucodistrofia LX Zelweger Doença do tráfego e processamento intracelular (CDG) Desordens do metabolismo do colesterol	Terapia de reposição enzimática Transplante de medula óssea Terapia de redução de substrato Chaperonas Terapia gênica

REFERÊNCIAS

SAUDUBRAY, J.-M.; SEDEL, F.; WALTER, J. H. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 29, n. 2-3, p. 261-274, 2006.

SAUDUBRAY, J.-M.; GARCIA-CAZORLA, À. Inborn errors of metabolism overview. **Pediatric clinics of North America**, v. 65, n. 2, p. 179-208, 2018.

CHARPENTIER, J.-M. S. A. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In: VALLE, DAVID L. et al. (Ed.). **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. [s.l.] McGraw-Hill Education, 2019.

FARIA, A. P. M. SOUZA, C. F. M. MEIRA, J. G. C. SAUTE, J. A. M. **GENÉTICA MÉDICA PARA NÃO ESPECIALISTAS O reconhecimento de sinais e sintomas**. 1. ed. [s.l.] Conselho Federal de Medicina, 2018.

MARTINS, A. M. et al. Erros inatos do metabolismo. In: BRUNONI, D., PEREZ, A. B. A. **Guias de Medicina Ambulatorial da EPM-UNIFESP: Genética Médica**. Barueri, SP: Manole, 2013.p.667-675.

SPOLADOR, G.; BARBOSA, S. Palliative care in inborn metabolic diseases - what does the pediatrician should know? **Residência Pediátrica**, v. 11, n. 2, 2021

CAPÍTULO XVI

INTRODUÇÃO AO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL BIOLÓGICO

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-16

Ruan Braga Santiago
Tiago Siqueira de Albuquerque
Vitor Alexandrino de Sá Cavalcante Ponte
Renata Viana Rodrigues
Luana Maria Ramalho Castro Siqueira
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A triagem neonatal biológica, ou bioquímica, conhecida popularmente no Brasil como teste do pezinho, compreende a um conjunto de ações preventivas para detecção de doenças relativamente pouco frequentes e que podem ter a sua história natural modificada a partir de tratamento ou intervenções de forma a evitar ou reduzir as complicações irreversíveis dessas doenças.
2. A triagem neonatal biológica não se restringe apenas a coleta e ao resultado de um exame laboratorial, mas sim a um conjunto integrado de ações de triagem, diagnóstico precoce, tratamento específico e outras intervenções, além de reabilitação que iniciam na assistência primária e são complementadas em centros de referência.
3. Os testes de triagem neonatal são baseados nos critérios de rastreio de Wilson e Jungner de 1968.
4. Todos os recém-nascidos no Brasil têm o direito de realizar o teste do pezinho disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) que inclui, por enquanto, a triagem para: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase.
5. A lei 14.154, de 26 de maio de 2022, regula a ampliação da triagem neonatal brasileira para mais de 50 doenças.

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), sem a pandemia da COVID-19, a expectativa de vida dos brasileiros teria crescido de 76,6 anos em 2019 para 76,8 anos em 2020. A medicina preventiva é um dos principais fatores por essa longevidade. Essa área da saúde possui técnicas e estratégias voltadas para a prevenção e intervenção precoce de doenças. A triagem neonatal biológica expandiu fortemente o conceito de medicina preventiva e de tecnologias laboratoriais que permitiram o diagnóstico das doenças metabólicas hereditárias (erros inatos do metabolismo).

O termo triagem vem do francês *triage* que significa seleção. Em saúde pública funciona com uma estratégia de prevenção secundária, isto é, a identificação de pessoas assintomáticas antes do desenvolvimento de sinais e sintomas de uma doença grave. O benefício da triagem é selecionar as pessoas em risco e indicar que essas pessoas realizem exames diagnósticos com intuito de iniciar tratamento precoce e diminuir os riscos das complicações associadas a essas doenças.

Para fins de comparação, o princípio de triagem populacional é o mesmo utilizado nas salas de embarque dos aeroportos. Todos os passageiros deverão passar por um detector de metal, mas quando ele soa não quer dizer, necessariamente, que um passageiro porta um objeto perigoso, mas sim que deve passar por uma revista mais detalhada.

Desde 1960 a Organização Mundial de Saúde tem trabalhado no estabelecimento de programas populacionais de triagem neonatal visando a detecção precoce de agravos à saúde do recém-nascido. As primeiras ideias sobre esse estudo bioquímico remontam de 1963, quando foi desenvolvido pelo médico Robert Guthrie, um teste de rastreio bastante simples para a fenilcetonúria, utilizando amostras de sangue em papel-filtro (cartão de Guthrie). A primeira iniciativa de triagem neonatal na América Latina foi no Brasil, em 1976, em um projeto da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP) para detecção da fenilcetonúria.

Cada país adota critérios específicos para definir quais doenças devem ser triadas pelos seus programas de triagem neonatal. De uma forma geral, consideram a redução de sequelas e a morbimortalidade associada a cada doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda os critérios definidos por Wilson e Jungner de 1968 (Quadro 1) na seleção de doenças para triagem populacional.

Quadro 1 – Critérios de Wilson e Jungner revisados para a doença ser incluída na triagem neonatal.

Critérios
Quanto à doença
a) Deve ser um importante problema de saúde
b) Deve ter alta morbidade e mortalidade
c) Deve haver história natural conhecida com uma fase precoce assintomática, porém identificável
d) Deve existir um teste ou exame adequado
e) Não deve ser extremamente rara
Quanto ao teste
a) Deve ser economicamente viável e com baixo índice de falso-positivos
Quanto ao tratamento
a) Deve haver tratamento simples e eficaz para o paciente

O teste do pezinho, também conhecido como triagem metabólica neonatal, é o maior programa de triagem populacional realizado no mundo. Ele não se resume a um teste laboratorial, mas sim a um conjunto de ações preventivas, responsáveis por identificar de forma precoce, doenças genéticas, metabólicas, enzimáticas e endocrinológicas nos indivíduos, para que estes possam ser tratados em tempo oportuno, evitando possíveis sequelas e até mesmo a morte. Ressalta-se que os testes laboratoriais realizados não são exames diagnósticos, mas sim testes de rastreio/triagem. Portanto, um resultado positivo não significa que o bebê tenha a doença, sendo necessária a coleta de uma segunda amostra para excluir (falso positivo) ou confirmar (positivo) o diagnóstico de doenças potencialmente graves, incapacitantes, mas tratáveis.

O teste do pezinho foi incorporado ao SUS em 1992 quando os recém-nascidos puderam ser testados para fenilcetonúria (PKU) e hipotireoidismo congênito (HC). Em 2001, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) que garantiu não só a ampliação das doenças a serem testadas, mas também a organização dos sistemas de saúde para garantir o diagnóstico precoce e o seguimento especializado.

A amostra biológica avaliada é sangue impregnado em papel filtro coletado a partir da punção do calcanhar do recém-nascido (RN). O período ideal para a coleta da amostra é entre o 3º e o 5º dia de vida. As coletas realizadas fora desse período são de exceção, pois muitas dessas doenças já apresentaram manifestações clínicas. Se houver recusa por parte dos familiares para a coleta, o responsável pelo procedimento deve orientá-los sobre os riscos de não realizar o exame, e os pais ou responsáveis devem assinar que estão cientes dessas possíveis complicações.

Atualmente, o teste de pezinho realizado pelo SUS tria as seguintes doenças: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase (Ver capítulo 16).

Abaixo estão resumidas a causa e as correlações clínicas dessas doenças:

Quadro 2 – Principais manifestações clínicas relacionadas às doenças triadas pelo teste do pezinho.

Doença	Manifestações clínicas	Causada por
Fenilcetonúria	Irritabilidade, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, déficit de atenção, distúrbios comportamentais e hiperatividade	Defeito na enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) devido a variantes patogênicas bialélicas no gene <i>PAH</i>
Hipotireoidismo congênito	Icterícia neonatal prolongada, choro rouco, letargia, movimentos lentos, constipação, hipotonia (mais sugestivos no nascimento)	Disgenesias tireoidianas (principalmente)
Fibrose cística	Infecção pulmonar, insuficiência renal, má absorção de nutrientes, complicações gastrintestinais, cirrose hepática, prolapso retal e azoospermia obstrutiva	Defeito numa proteína (canal de cloreto) devido a variantes patogênicas bialélicas no gene <i>CFTR</i>
Doença falciforme	Processos inflamatórios, vaso-oclusão, aumento de coagulação, mialgia, astenia, mãos edemaciadas	Variante patogênicas bialélicas no gene <i>HBB</i> ou heterozigose composta levando a defeitos da polimerização da hemoglobina
Hiperplasia adrenal	Sintomas associados à perda de sal (vômitos, desidratação, hipotensão, baixo ganho pômdero-estatural, hiponatremia e hiperpotassemia) hipersecreção de andrógenos pelas adrenais, atipia de genitália	Insuficiência das enzimas envolvidas na síntese do cortisol no córtex adrenal (21-hidroxilase)
Deficiência de biotinidase	Ataxia, crise convulsiva, deficiência intelectual, dermatites, alopecia e susceptibilidade a infecções	Deficiência de biotinidase

2. TESTE DO PEZINHO PRESENTE E FUTURO

No ano de 2021, o Governo Federal aprovou um projeto de lei que visa a ampliação do teste do pezinho. Nesse contexto, a expansão vai ser feita de forma escalonada e o Ministério da Saúde vai determinar os prazos para a realização de cada etapa, sendo 5 fases no total.

Quadro 3 – As fases de implementação da ampliação do teste do pezinho segundo a Lei de nº 14.154 de 26 de maio de 2021.

Primeira etapa	Hiperfenilalaninemias e toxoplasmose congênita
Segunda etapa	Galactosemias, aminoacidopatias, distúrbios do ciclo da ureia e distúrbios de beta oxidação de ácidos graxos
Terceira etapa	Doenças de depósito lisossômico (Ex: mucopolissacaridoses e esfingolipidoses).

Quarta etapa	Imunodeficiências primárias
Quinta etapa	Atrofia muscular espinhal (AME)

BIBLIOGRAFIA

BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal: Metas para 2013. Disponível: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2h_280213.pdf>.

CRUZ, R.D.C.M. A importância do teste do pezinho para o conhecimento das mães. **Saberes Unicamp**, v. 1, n. 1, p. 67-69, 2014.

STREFLING, I. S. S. et al. CONHECIMENTO SOBRE TRIAGEM NEONATAL E SUA OPERACIONALIZAÇÃO. **Cogitare Enfermagem**, v. 19, n. 1, 2014.

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, abr. 2013.

MIRANDA, C. V.; SANTI, E. C. Fibrose Cística: Diagnóstico e perspectivas de tratamento. **Visão Acadêmica**, [S.l.], v. 23, n. 2. 2022.

ALMEIDA, R. A. DE; BERETTA, A. L. R. Z. Sickle Cell Disease and laboratory approach: a brief literature review. **RBAC**, v. 49, n. 2, 2017.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Endocrinologia (2019-2021). Guia Prático de Atualização. Hiperplasia adrenal congênita: triagem neonatal. n. 7, p. 166-180, out 2019.

LARA, M. T. et al. Biotinidase deficiency: clinical and diagnosis aspects and neonatal screening. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 3, 2014

CAPÍTULO XVII

TESTE DO PEZINHO ALTERADO: O QUE FAZER?

DOI: 10.51859/amplla.tgm874.1124-17

Vitor Alexandrino de Sá Cavalcante Ponte
Ruan Braga Santiago
Luana Maria Ramalho Castro Siqueira
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A triagem neonatal biológica, ou “teste do pezinho”, compreende ações preventivas responsáveis por identificar de forma precoce indivíduos assintomáticos com doenças genéticas metabólicas e endocrinológicas para que lhes sejam assegurados diagnóstico definitivo, tratamento em tempo oportuno e seguimento especializado.
2. O teste do pezinho deve ser realizado entre o 3º e o 5º dia de vida.
3. O Programa de Triagem Neonatal foi subdividido em quatro fases de implementação. O estado do Ceará está habilitado na fase IV realizando a triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e o tratamento da fenilcetonúria, do hipotireoidismo congênito, da doença falciforme e outras hemoglobinopatias, da fibrose cística, da deficiência de biotinidase e da hiperplasia adrenal congênita.
4. Um exame de triagem neonatal alterado implica em urgência para realização de teste diagnóstico específico e encaminhamento a um centro de referência em doenças raras.

1. INTRODUÇÃO

O programa nacional de triagem neonatal (PNTN) é um programa de extrema importância, tendo em vista que ele visa à melhoria da qualidade de vida e à redução da mortalidade infantil no país. Em 15 de janeiro de 1992, foi adicionado ao Sistema Único de Saúde (SUS) através da Portaria nº 22, assim, tornando obrigatória a realização do teste em todos os recém-nascidos.

O teste do pezinho é o exame em recém-nascidos mais comum e seu período de realização é entre o 3º e 5º dias de vida. Se não for feito no período adequado, deve ser realizado

até o 28º dia de vida do paciente para atenuar os futuros prejuízos no desenvolvimento da criança.

Sabendo disso, serão descritas as principais doenças triadas pelo teste do pezinho e que se não diagnosticadas e tratadas, certamente causarão danos no desenvolvimento físico e intelectual e que não trará melhorias se o tratamento for tardio.

2. FENILCETONÚRIA

A fenilcetonúria é o mais frequente erro inato raro do metabolismo dos aminoácidos (aminoacidopatia), causada pela redução grave da atividade da enzima fenilalanina-hidroxilase resultando no acúmulo de metabólitos tóxicos do metabolismo da fenilalanina (ácido fenilpirúvico e ácido fenilacético), que atravessam a barreira hematoencefálica, resultando em neurotoxicidade e lesões neurológicas que podem culminar com a sua complicação mais grave: deficiência intelectual.

O controle da doença é feito pela prescrição de dieta com ausência de proteínas animais e restrita à proteínas vegetais. A triagem é feita pela dosagem de fenilalanina. Os indivíduos com a fenilcetonúria apresentam níveis de fenilalanina superiores a 2 mg/dL, porém, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, a fenilcetonúria só teria risco para o paciente se níveis forem superiores a 8 mg/dL.

Neste momento é importante tranquilizar os familiares e encaminhar o lactente para um centro de referência em triagem neonatal ou centro de referências em doenças raras para exclusão/confirmação do diagnóstico e seguimento especializado.

3. HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma das principais causas de deficiência intelectual prevenível. As principais formas clínicas de HC incluem o hipotireoidismo congênito permanente (disgenesia tireoidiana), responsável pela quase totalidade dos casos (85%); os defeitos na síntese hormonal tireoidiana (disormonogênese), responsável por 15% e o hipotireoidismo central (raro).

A incidência da forma primária de hipotireoidismo congênito é de 1:3.500 RN e, de uma forma geral, os sinais e sintomas associados ao HC são alterações no crescimento e desenvolvimento da criança, já que os hormônios tireoidianos são fundamentais para o desenvolvimento cerebral. Esses principais sintomas podem variar de acordo com a idade da criança. No RN os principais sintomas incluem peso ao nascer superior a 4 kg; icterícia prolongada e macrocefalia com fontanela anterior ampla. O lactente pode apresentar hipotonia,

hipotermia, pele fria e seca, com cabelos esparsos, macroglossia, hérnia umbilical e na infância pode ser mais significativo o baixo ritmo de crescimento, atraso da maturação óssea e erupção dentária, atraso do desenvolvimento, bochechas salientes, constipação intestinal.

Como os achados clínicos não são específicos e como o diagnóstico precoce e o tratamento específico revertem a história clínica dessa grave doença é que se impõe um teste de triagem. No Brasil, o método utilizado é a dosagem exclusiva de TSH com as seguintes orientações:

Quadro 1 – Valores de referência, interpretação e conduta em relação ao TSH

Exame	Valor de referência (mUI/mL)	Interpretação	Conduta
TSH	<10	Resultado normal	Alta
	10-20	Resultado limítrofe	Recoleta
	> 20	Sugestivo de hipotireoidismo	Consulta em Centro de referência ou com endocrinologista

4. DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

O termo hemoglobinopatias compreende um grupo de doenças genéticas e hereditárias, com padrão autossômico recessivo, que podem levar a alterações quantitativas (talassemias) ou qualitativas/estruturais das cadeias que formam a molécula de hemoglobina.

A doença falciforme (DF), antes denominada anemia falciforme, compreende um grupo de doenças genéticas e hereditárias, com padrão autossômico recessivo, caracterizado pela presença de variantes bialélicas no gene codificante da cadeia beta da hemoglobina (*HBB*) resultando na polimerização anormal da hemoglobina e, por conseguinte, na formação de hemácias estruturalmente anormais.

Clinicamente é caracterizada por dois mecanismos patogênicos distintos: anemia hemolítica crônica e episódios vaso-oclusivos intermitentes. A hemólise crônica resulta em vários graus de anemia e icterícia, além de colelitíase e atraso no crescimento. Os episódios de vaso-oclusão levam à isquemia tecidual resultando em dor aguda e crônica, bem como danos a diferentes órgãos, incluindo ossos, baço, fígado, cérebro, pulmões, rins e articulações.

É importante ressaltar que pacientes com traço falciforme ou falcêmico são os heterozigotos. O teste de triagem neonatal identificará de forma diferenciada os indivíduos heterozigotos (Hb FAS), que não irão manifestar os sinais clínicos descritos acima, dos indivíduos homozigotos, ou seja, doentes (Hb FS).

Dessa forma, os pacientes com traço falciforme não necessitam de cuidados específicos ou mesmo encaminhados para os centros de referência de doenças raras. Porém, esses pacientes devem ser encaminhados ao geneticista na adolescência para iniciar o aconselhamento genético reprodutivo, já que podem ter filhos com doença falciforme, caso tenham filhos com parceiros também heterozigotos.

Os pacientes com doença falciforme merecem cuidado especializado e multiprofissional e o médico generalista deve estar ciente para prevenir as crises vaso-oclusivas, reconhecer os sinais clínicos das suas principais complicações, tais como: dor aguda, dactilite, priapismo, síndrome torácica aguda e infecções, e iniciar o tratamento de forma precoce. O tratamento específico, realizado nos centros de referência, que inclui hematologia pediátrica e genética médica, avaliará as terapias moduladoras da doença, transplante de medula óssea, ou mesmo, terapia gênica.

5. FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística (FC) é uma doença genética grave, com padrão autossômico recessivo, causada por variantes patogênicas no gene de *CFTR*, responsável por codificar uma proteína transmembrana que funciona com um canal iônico localizado na membrana apical das glândulas respiratórias, digestivas, reprodutivas e sudoríparas que, quando alterada, altera a permeabilidade dessas células epiteliais aos íons sódio e cloreto, e a água, resultando no aumento da viscosidade das secreções daqueles órgãos.

Cerca de 70 mil pessoas no mundo e 1 a cada 7.500 a 15.000 nascidos no Brasil tem FC. Sua incidência varia de acordo com a população analisada, mas é mais frequente nos caucasianos, com estimativa de 1:2.500 recém-nascidos (RN).

O teste do pezinho avalia o tripsinogênio imunorreativo (IRT), forma precursora da enzima pancreática tripsina. Níveis elevados deste biomarcador indicam obstrução do pâncreas, sendo um indicador indireto de fibrose cística. Para os pacientes com alteração no IRT está indicado o encaminhamento para centros de referência com equipe multidisciplinar que indicarão testes diagnósticos, como o teste do suor (dosagem dos níveis de cloreto no suor) e o sequenciamento do gene *CFTR*, além do seguimento/tratamento específico.

6. HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) compreende um grupo de doenças genéticas e hereditárias, com padrão autossômico recessivo, resultante da deficiência de enzimas

responsáveis pela síntese do cortisol. Na ausência desse último, há hipersecreção de ACTH pela hipófise, resultando na hiperplasia das adrenais.

Na população caucasiana, 90-95% dos casos de HAC estão relacionados à redução da atividade da enzima 21-hidroxilase (21-OH) decorrente de variantes patogênicas bialélicas no gene CYP21A2. As manifestações clínicas da deficiência da 21-OH estão correlacionadas com o grau da deficiência enzimática.

A triagem neonatal para HAC por 21-OH está indicada por ser facilmente diagnosticada e o tratamento precoce melhora a evolução da doença. Ela é especialmente importante nos RN masculinos, já que estes não apresentam ambiguidade genital e podem evoluir com complicações graves, incluindo o óbito, se não reconhecidos e tratados precocemente. Ela é realizada por meio da dosagem de 17-hidroxi-progesterona (17OHP) após 48-72h de vida do RN.

Um dos problemas da triagem de HAC por 21-OH é o número elevado de falso-positivos devido a reações cruzadas com outros esteroides e o ponto de corte ideal variado de acordo com a técnica empregada. Lembrar que RN prematuros e com baixo peso têm níveis mais elevados de 17OHP devido à imaturidade hepática.

O quadros abaixo resumem os pontos de corte e as decisões a serem tomadas nos casos de teste do pezinho alterado para HAC por 21-OH.

Quadro 2 – Manejo de pacientes com teste do pezinho alterado para HAC segundo os níveis de 17OHP.

17OHP neonatal	Conduta
≥ percentil 99,8	Reconvocação e nova coleta em papel filtro
≥ 2x o percentil 99,8	Consulta imediata em Centros de referência e coleta de exames confirmatórios séricos (17OHP, androstenediona e testosterona total)

Quadro 3 – Valores dos pontos de corte de 17 α -hidroxiprogesterona neonatal, por grupos de peso, em papel de filtro, nas coletas entre 48 e 72 horas de vida.

Grupos	Ponto de corte para recoleta em papel de filtro (p99,8)	Ponto de corte para consulta imediata e coleta de exames confirmatórios no soro (2 x p99,8)
PN ≤ 1.500 g	≥ 80	≥ 160
1.501 < PN < 2.000 g	≥ 75	≥ 150
2.001 < PN < 2.500 g	≥ 37	≥ 74
PN ≥ 2.501 g	≥ 20	≥ 40

Quadro 4 – Valores dos pontos de corte de 17 α -hidroxiprogesterona neonatal, por grupos de peso, em papel de filtro, nas coletas \geq 72 horas de vida.

Grupos	Ponto de corte para coleta em papel de filtro (p99,8)	Ponto de corte para consulta imediata e coleta de exames confirmatórios no soro (2 x p99,8)
PN \leq 1.500 g	\geq 172	\geq 344
1.501 < PN < 2.000 g	\geq 76	\geq 152
2.001 < PN < 2.500 g	\geq 63	\geq 126
PN \geq 2.501 g	\geq 25	\geq 50

7. DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

A deficiência de biotinidase (DB) é uma doença genética e hereditária, com padrão autossômico recessivo, na qual há um defeito no metabolismo da biotina (erro inato do metabolismo), uma vitamina hidrossolúvel do complexo B que funciona com um cofator (ativador) de várias enzimas (carboxilases) essenciais ao metabolismo do glicogênio (gliconeogênese), à síntese de ácidos graxos e ao catabolismo de vários aminoácidos de cadeia ramificada.

Variantes patogênicas (mutações) bialélicas no gene *BTD* levam à redução da atividade da enzima biotinidase. Essa enzima é fundamental no ciclo da biotina, pois a sua função é liberar a biotina que está ligada covalentemente a proteínas ou a peptídeos biotinilados da dieta. Dessa forma, há uma depleção da biotina endógena, resultando em deficiência múltipla de carboxilases.

A prevalência da DB varia de acordo com a população estudada, mas de uma forma geral, essa incidência é de 1:60.000. As manifestações clínicas manifestam-se geralmente a partir da 7ª semana de vida, após o consumo dos estoques de biotina acumulados na vida intrauterina, com distúrbios neurológicos e cutâneos. O fenótipo é variável e depende se a deficiência enzimática é parcial ou profunda.

As principais manifestações neurológicas incluem crises convulsivas, hipotonia, microcefalia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. As manifestações dermatológicas incluem alopecia e dermatite eczematoide, geralmente em regiões periorificiais. Nos pacientes com diagnóstico tardio pode ser observado deficiências visuais e auditivos, assim como atraso motor e de linguagem.

7.1. Por que a triagem neonatal está indicada?

Porque o seguimento a longo prazo dos pacientes detectados no período neonatal (assintomáticos) em comparação com aqueles diagnosticados em vigência das manifestações clínicas da doença (sintomáticos) são completamente diferentes. Os pacientes diagnosticados em período sintomático frequentemente apresentam atraso do desenvolvimento e risco de complicações visuais, auditivas e do sistema nervoso irreversíveis. Além disso, há tratamento de baixo custo e efetivo que muda a história natural da doença.

7.2. Como a triagem neonatal da DB é realizada?

É realizado um teste qualitativo por meio de ensaios colorimétricos ou fluorimétricos capazes de detectar a atividade da biotinidase na amostra de sangue coletada em papel filtro. Os pacientes com teste alterado (suspeitos) na primeira amostra coletarão imediatamente outra amostra em papel filtro para novo teste qualitativo (recoleta).

Aqueles com novo teste alterado deverão ser encaminhados a um centro de referência onde realizarão teste quantitativo (diagnóstico) da atividade de biotinidase a partir do plasma coletado no sangue periférico, podendo ser complementado com estudo molecular (sequenciamento). Ressalta-se que nos centros de referência, é iniciada a reposição de biotina na dose de 5-10mg/dia, independentemente da idade, até a definição diagnóstica.

7.3. Quais as principais causas de falso-positivos e falso-negativos?

As causas de falso-positivos incluem a prematuridade, doença hepática, icterícia e fatores técnicos da amostra (coleta, transporte, conservação e processamento da amostra). A principal causa de falso-negativos é a transfusão de hemoderivados. Cabe ressaltar que há descrição de pacientes com glicogenose do tipo Ia que apresentam sintomas sugestivos de DB, mas que a atividade da biotinidase é muito elevada.

7.4. Como a DB é diagnosticada?

O diagnóstico consiste na detecção da atividade da enzima (quantitativo) no plasma dos pacientes. Baseado nessa análise, os pacientes podem ser classificados de acordo com o estabelecido no quadro abaixo.

Quadro 5 – Classificação da deficiência de biotinidase de acordo com a atividade enzimática.

Classificação	Atividade enzimática da biotinidase
Normal	> 30%
Deficiência parcial	10% a 30%
Deficiência profunda	< 10%

O método bioquímico pode ser complementado por meio do sequenciamento do gene *BTD*, codificador da enzima biotinidase, para detecção das variantes patogênicas.

7.5. Como é o tratamento da DB?

O tratamento é muito simples e de baixo custo. Consiste na reposição oral e diária de biotina, na dose de 5-10 mg para os pacientes com deficiência parcial e de 10-20 mg naqueles com deficiência profunda. A reposição de biotina deve ser a partir da sua apresentação em cápsulas, pois as apresentações na forma líquida não são confiáveis.

O seguimento especializado se dá em um centro de referência e é obrigatório a realização de aconselhamento genético com avaliação dos irmãos do(a) probando(a).

O médico da atenção primária deverá observar sinais clínicos, pois poderá haver descompensação da doença por má adesão ao tratamento ou evolução clínica desfavorável. Nesses casos, deve reencaminhar com urgência para reavaliação precoce no centro de referência. Lembrar que na deficiência de biotinidase não é necessário à restrição de proteínas ou a necessidade de dieta específica. É necessária avaliação oftalmológica e auditiva regular e avaliação neuropsicológica ao redor dos 7 anos de idade.

Exemplo de resultado normal do teste do pezinho:

Teste	Resultado	Técnica	Valor de referência
Hiperplasia Adrenal Congênita (17-OHP)	5,75 ng/ml	Fluorimunoensaio	Peso > 2500 g até 14 ng/mL Entre 1500g e 2499 g até 92 ng/mL < 1500g até 150 ng/mL
Deficiência de Biotinidase (BTD)	359,15 U/dL	Fluorimunoensaio	> 70 U/dL
Anemia falciforme e hemoglobinopatias (Hb)	FA	HPLC	FA
Fibrose Cística (IRT)	35,90 ng/mL	Fluorimunoensaio	Até 70 ng/ml
Hipotireoidismo Congênito (NTSH)	2,70 uUI/mL	Fluorimunoensaio	Até 10 uUI/ml
Fenilcetonúria (PKU)	0,89 mg/dL	Enzimático colorimétrico	Até 4,0 mg/dl

BIBLIOGRAFIA

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

MIRA, N. V. DE; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, p. 86–96, 1 fev. 2000.

NOGUEIRA, Z. D. et al. Metabolic Control And Body Composition Of Children And Adolescents With Phenylketonuria. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, 24 fev. 2021.

MIACHON, A. A. S.; SPINOLA-CASTRO, Â. M. Hipotireoidismo congênito. In: BRUNONI, D.; PEREZ, A. B. A. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da EPM-UNIFESP: Genética Médica**. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2013. v. 1, cap. 28, p. 647-663. ISBN 978-85-204-2256-4.

SPINOLA-CASTRO, A. M.; MIACHON, A. A. S. Endocrinopatias no Período Neonatal: Distúrbios da hipófise, Adrenal e Tireoide. In: NETTO, A. A.; MILANEZ, H. M. B. P. M.; MARBA, S. T. M. **Perinatologia Moderna: Visão Integrativa e Sistêmica**. Volume 2 -Neonatologia. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. p. 999-1019.

PINTO, A. L. R. et al. Estudo de prevalência em recém-nascidos por deficiência de biotinidase. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 2, p. 148–152, abr. 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal : deficiência de biotinidase / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 32 p. : il.

LARA, M. T. et al. Biotinidase deficiency: clinical and diagnosis aspects and neonatal screening. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 3, 2014

PARTE 4 – A IMPORTÂNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR



CAPÍTULO XVIII

COMO CONSTRUIR HEREDOGRAMAS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-18

João Jayme Guerra Pereira
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. Todas as características de um indivíduo, incluindo a manifestação de sinais e sintomas, são resultado da ação combinada entre genes e fatores ambientais;
2. Nem toda característica, doença ou distúrbio genético é hereditário. Toda característica resultante de alteração no DNA é genética, mas só são hereditárias àquelas transmitidas nas famílias seguindo um determinado padrão;
3. A história familiar é uma etapa importante da anamnese e atua como um instrumento informativo poderoso na prática dos atendimentos e deve fazer parte do atendimento médico de todo paciente. Todo profissional de saúde deve saber representar e compreender um heredograma;
4. Heredogramas são representações gráficas que utilizam símbolos-padrão para representar uma história familiar e auxiliam na identificação de um possível padrão de herança e na elaboração dos diagnósticos diferenciais;
5. As doenças monogênicas, que surgem a partir de variantes patogênicas em um único gene, podem seguir os principais padrões de herança: autossômico dominante (AD), autossômico recessivo (AR), ligado ao X (LX) e mitocondrial;
6. As principais limitações para a construção de heredogramas são a dificuldade de o probando relatar doenças e características que causem constrangimento para si, bem como a dificuldade de recordar informações sobre parentes mais distantes e o desconhecimento da história médica de sua família.

1. INTRODUÇÃO

Os heredogramas são aliados na prática clínica e devem ser utilizados com o intuito de ter uma visão mais ampla acerca da expressão gênica, da variabilidade fenotípica e dos padrões de transmissão. Consistem em um instrumento utilizado para resumir uma grande quantidade de informações de membros de uma família e das suas relações, por meio da utilização expressa de representações gráficas, tais como números, formas e símbolos geométricos.

As informações coletadas para a confecção do heredograma ocorrem durante os atendimentos médicos e devem ser pautados por uma história familiar cuidadosa e bem detalhada. Após a construção do heredograma, este deve ser registrado no prontuário do paciente, e se interpretado de forma adequada pode se tornar um instrumento diagnóstico certo para confirmar ou para excluir a natureza hereditária de uma doença ou de uma característica.

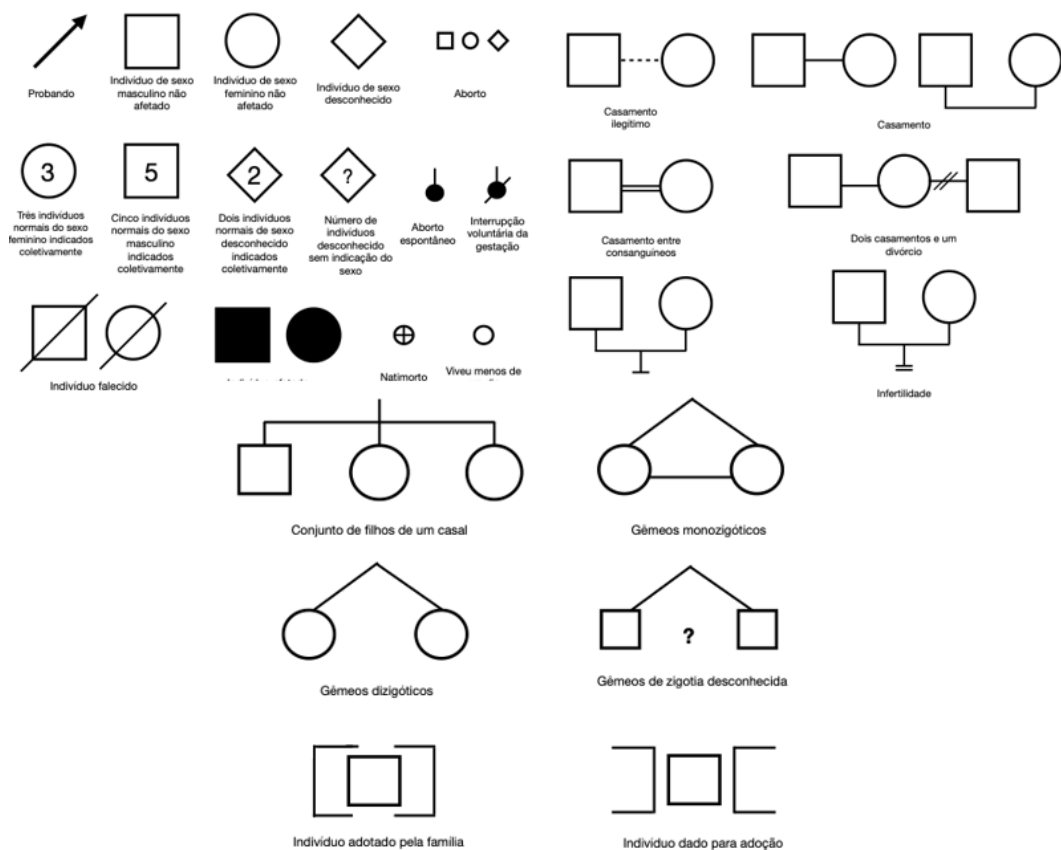
Ressalta-se que, apesar de todos os avanços da tecnologia na área da genética, a história familiar continua sendo a maior etapa informativa na prática dos atendimentos que se referem à genética médica, além de servir de arcabouço para a coleta de dados que serão utilizados para elaboração de um heredograma.

Tabela 1 - Passo a passo para elaboração de um heredograma

	Descrição
Passo 1	O médico deverá ouvir atentamente todas as informações prestadas pelo probando ou pelo consulente (Probando = caso índice = indivíduo afetado por uma determinada condição e que procura atendimento médico inicial em uma determinada família. Consulente = pessoa afetada ou não por uma determinada condição que procura atendimento de aconselhamento genético).
Passo 2	Devem ser registrados o maior número de gerações possíveis (mínimo de 3 gerações). Devem incluir parentes de primeiro grau, como por exemplo os pais, os irmãos e os filhos do probando, os parentes de segundo grau, tais como avós, tios e sobrinhos e os parentes de terceiro grau, como é o caso dos primos.
Passo 3	Devem ser representados todos os membros de uma família (afetados e não-afetados) e outras situações clínicas, tais como abortamentos, adoção e natimortalidade.
Passo 4	O probando deverá ser identificado com uma seta.
Passo 5	Cada geração é representada por um algarismo romano representado à esquerda. Todos os membros de uma mesma geração devem estar alinhados na horizontal. Os indivíduos de uma mesma geração devem ser desenhados pela ordem de nascimento e posicionados da esquerda para a direita (do mais membro mais velho para o mais novo). Esses indivíduos pertencentes à mesma geração são numerados com algarismos cardinais da esquerda para a direita.

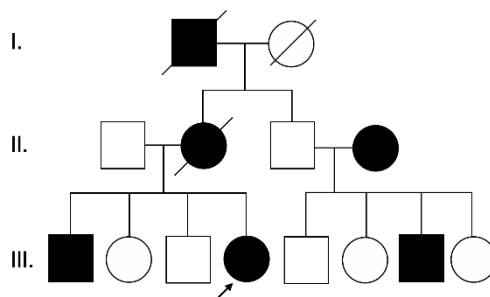
	Descrição
Passo 6	Preconiza-se que os membros da família do lado paterno sejam dispostos à esquerda e o materno dispostos à direita;
Passo 7	Outras informações são extremamente importantes e devem estar descritas ou representadas, incluindo: a) Ancestralidade/etnia - parentes podem pertencer a grupos étnicos específicos nos quais há maior incidência de doenças genéticas e/ou casamentos consanguíneos. b) Consanguinidade parental - indivíduos que formam um casal pertencem a mesma família ou são oriundos de uma mesma localidade geográfica, geralmente pequena e isolada (consanguinidade presumida). c) Descrição da idade ao diagnóstico e da idade no óbito relacionada a uma determinada condição/doença (ajuda na diferenciação entre a etiologia multifatorial e a genética).
Passo 8	A simbologia utilizada para representar uma determinada doença ou condição fica a seu critério. Para isso utilize a sua própria legenda, porém descreva a legenda, pois outros profissionais devem ter a sua mesma compreensão ao ler o heredograma.
Passo 9	Um símbolo geométrico pode ser subdividido em vários segmentos para representar duas ou mais características ou doenças presentes em um membro da família;
Passo 10	Devem ser utilizados os símbolos comumente usados na prática clínica (Figura 1), apesar de que em alguns casos, há a necessidade de criar novos símbolos que devem ser legendados expressamente abaixo do heredograma.

Figura 1 – Símbolos mais utilizados na elaboração de heredogramas. Criada pelo autor.



Na figura 2 é possível observar um heredograma que representa um padrão de herança autossômica dominante, onde ambos os sexos podem ser afetados e transmitem a doença em igual proporção. Um exemplo de doença que denota esse tipo de padrão de herança é a hipercolesterolemia familiar, que possui uma transmissão vertical entre os membros da família.

Figura 2 – Exemplo de heredograma para padrão de herança autossômica dominante utilizando algarismos romanos e formas geométricas. Criada pelo autor.



2. OS PRINCIPAIS DESAFIOS ENCONTRADOS NA CONSTRUÇÃO E INTERPRETAÇÃO DE UM HEREDOGRAMA

1. A dificuldade que o probando, consultante ou membro familiar pode ter em relação a saber relatar sobre doenças ou características que julga como vexatórias;
2. O desconhecimento sobre como certo indivíduo passou a fazer parte ou deixou de fazer parte de sua família, nos casos de adoção, doação, aborto e gestação interrompida;
3. A desinformação sobre fatos que ocorreram com membros de parentesco mais distantes (além do segundo e terceiro grau) ou quando familiares vivem em regiões distantes e/ou não convivem regularmente;
4. Quando há morte precoce de algum familiar antes da idade em que a doença habitualmente se expressa;
5. Reduzido número de membros da família.

BIBLIOGRAFIA

BENNET, R.L., et al. Recommendations for standardized human Pedigree Nomenclature. **Am. J. Hum. Genet**, n.6, 1995. p.745-752.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine**. 8. ed. Filadélfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2021.

JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J. **Medical Genetics**. 5 ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.

REGATEIRO, F.J. **Manual de Genética Médica**.: Coimbra: Pombalina, 2007.

VIEIRA, T.; GIUGLIANI, R. **Manual de genética médica para atenção primária à saúde**. São Paulo: Artmed, 2013

CAPÍTULO XIX

COMO RECONHECER OS PRINCIPAIS PADRÕES DE HERANÇA?

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-19

Pedro Brito Nogueira de Sousa
Ruan Braga Santiago
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A construção de um heredograma é fundamental para o reconhecimento dos padrões.
2. Existem fatores ou fenômenos genéticos que podem complicar a análise de um padrão de herança.
3. Para análise de um possível padrão de herança subjacente a um quadro clínico é importante descrever pelo menos três gerações.
4. Os padrões de herança estão relacionados com doenças genéticas e hereditárias associadas a variantes patogênicas em genes únicos (monogênicos).
5. Os padrões de herança estão relacionados com a localização dos genes nos diferentes cromossomos (autossômico, ligado ao X e mitocondrial) e se o padrão é vertical (dominante) ou horizontal (recessivo).
6. No padrão ligado ao X não há transmissão de genitor (pai) para filho e no padrão mitocondrial ou matrilinear apenas as mulheres (genitoras) podem transmitir a característica para seus filhos.

1. INTRODUÇÃO

Reconhecer um padrão de herança é de extrema relevância na prática clínica para determinar o tipo de transmissão e, a partir dessa determinação, escolher a melhor conduta para o paciente. Sendo assim, os padrões são reconhecidos por meio da construção de um heredograma de acordo com a história familiar do paciente, procurando as características comuns de cada padrão.

2. HERANÇA AUTOSSÔMICA

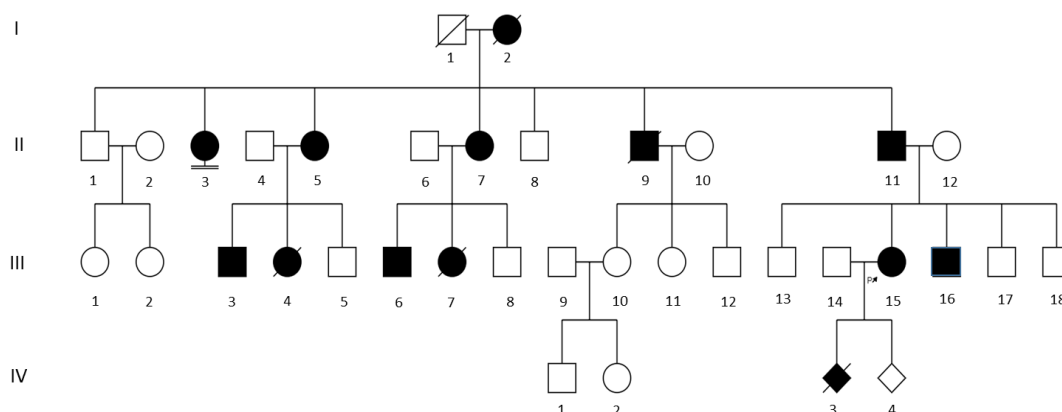
Um padrão é autossômico quando o gene associado à condição está em um dos 22 pares de autossomos (capítulo 1). Em um heredograma, esta característica pode ser reconhecida pela ausência de predomínio em relação ao sexo nos indivíduos afetados. Isto é, há tanto indivíduos do sexo masculino e feminino afetados e tendendo a mesma proporção (igual probabilidade entre homens e mulheres). Além disso, pode ser observada a transmissão da característica entre homens (pai-filho).

2.1. Herança Autossômica Dominante (AD)

O heredograma típico é vertical, isto é, a característica é transmitida de uma geração para a seguinte por meio de um indivíduo afetado. Vale ressaltar que os homozigotos para doenças autossômicas dominantes são raros, uma vez que a homozigose (AA) leva a um fenótipo mais grave e potencialmente letal. Um exemplo clássico é a acondroplasia, a displasia esquelética mais comum associada à baixa estatura grave com encurtamento de membros e associada a variantes patogênicas (mutações) no gene *FGFR3*. Um paciente com acondroplasia é heterozigoto (Aa) e tem um risco de 50% dos seus filhos, de ambos os sexos, também terem acondroplasia se mantiver relacionamento com uma pessoa sem acondroplasia (aa). Porém, um casal com acondroplasia tem risco de 25% de filhos com uma forma grave e letal (AA), 50% de filhos com acondroplasia (Aa) e 25% de filhos sem displasia esquelética (aa).

A hipercolesterolemia familiar associada à Apolipoproteína B é um outro exemplo de doença com padrão de herança autossômica dominante (Figura 1).

Figura 1 – Padrão de herança autossômico dominante. Os símbolos pintados representam indivíduos com manifestação da condição genética.



Existem fenômenos genéticos que podem dificultar a análise de um padrão autossômico dominante. Dentre eles estão:

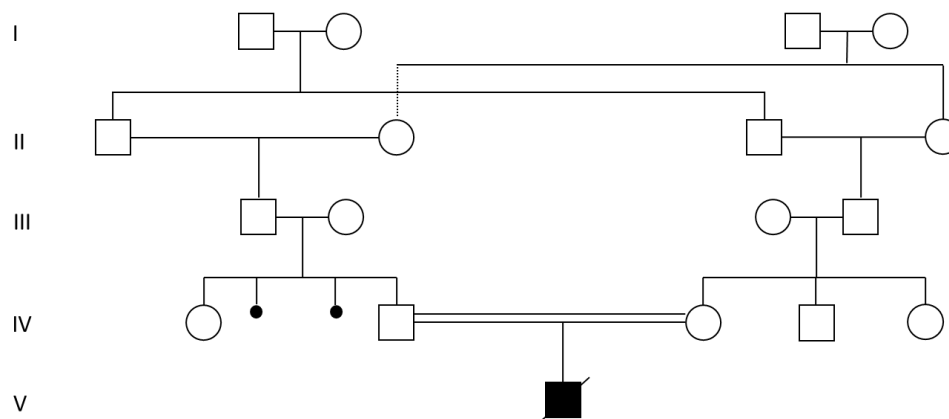
- a) Penetrância incompleta: muitos pacientes apresentam a variante patogênica (genótipo), mas não manifestam sintomas clínicos da doença (fenótipo). Por exemplo, a penetrância estimada, aos 70 anos, de câncer em mulheres com mutação em *BRCA1* é de, aproximadamente, 65% para câncer de mama e 50% de câncer de ovário. Dessa forma, nem toda mulher com “mutação” em *BRCA1* terá câncer de mama ou ovário, mas suas filhas poderão ter esses tumores em idade precoce.
- b) Expressividade variável: a gravidade da doença pode variar bastante entre os indivíduos, mesmo numa mesma família. Um exemplo clássico é a neurofibromatose do tipo 1. Numa mesma família podem ter indivíduos com várias manchas café-com-leite, neurofibromas, neurofibroma plexiforme e tumores do sistema nervoso central (forma grave) e outros apenas com manchas café-com-leite (forma mais branda). Todos os pacientes que têm a “mutação” manifestam a doença, porém com um espectro variável.
- c) Pleiotropia: quando uma doença se manifesta em diferentes sistemas. A síndrome de Marfan, por exemplo, apresenta manifestações musculoesqueléticas (escoliose, aracnodactilia, dolicostenomelia e alta estatura), oftalmológicas (subluxação do cristalino, miopia e descolamento de retina) e cardiovasculares (aneurisma de aorta e dissecação de aorta).
- d) Mutação nova: surgimento de um caso novo a partir de pais não afetados, como foi descrito no caso de acondroplasia. As mutações novas geralmente estão associadas à idade paterna avançada. Dentre condições AD associadas à mutação nova estão: síndromes de cranioestenose, transtorno do espectro autista e encefalopatias epiléticas de etiologia genética.

2.2. Herança Autossômica Recessiva (AR)

O heredograma típico é o horizontal, isto é, o fenótipo tende a recorrer na irmandade ou nos primos (mesma geração), enquanto não observamos indivíduos afetados nas gerações acima ou abaixo (“salto” de gerações). Os pais do caso índice (probando) tendem a ser heterozigotos (Aa) e assintomáticos e o risco de recorrência para a irmandade é de 25% (aa). A consanguinidade aumenta o risco de doenças ou condições com padrão AR. Lembrar da consanguinidade presumida, muito comum na região interiorana do nordeste brasileiro, quando os indivíduos se relacionam com outros oriundos de uma mesma região ou distrito pequeno de uma localidade do interior.

A fibrose cística e a anemia falciforme são exemplos de doenças genéticas com padrão AR (Figura 2).

Figura 2 – Padrão de herança autossômico recessivo. Os símbolos pintados representam indivíduos com manifestação da condição genética.



Obs: Não é necessário encaminhar a um serviço de doenças raras os pacientes com traço de doença falciforme (Ss), já que eles não terão manifestação clínica, porém será importante encaminhar e orientar que os portadores do traço falciforme podem ter filhos com anemia falciforme caso se relacionem com uma outra pessoa que também tenha o traço. Como essa característica é relativamente frequente, principalmente na população negra, é importante fazer essas orientações e solicitar eletroforese de hemoglobina do(a) parceiro(a).

2.3. Herança Ligada ao Cromossomo X

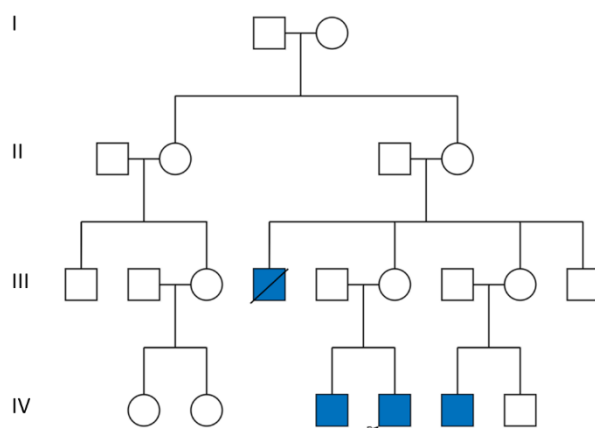
Um padrão é denominado de Ligado ao X quando o gene associado à condição está localizado no cromossomo X. Dessa forma é importante lembrar que, em humanos, o sexo feminino apresenta dois cromossomos X (podem ser homocigotas ou heterocigotas) e o sexo masculino (XY) é hemizigoto para genes localizados neste cromossomo.

Num heredograma típico do padrão de herança ligado ao X (LX) os sexos não são igualmente afetados e não há transmissão direta homem a homem. No padrão LX dominante, como ocorre no raquitismo hipofosfatêmico associado ao gene *PHEX*, tende a haver preponderância de mulheres afetadas (heterocigotas) em detrimento de homens, uma vez que a doença tende a ser mais grave, ou mesmo letal, nestes pacientes que apresentam apenas um cromossomo X. No padrão LX recessivo os homens são mais comumente afetados do que as mulheres. Na maioria das vezes, as mães “portadoras da mutação” tendem a não manifestar sintomas, porém é sabido que muitas delas podem apresentar características mais leves associadas a estas condições. Na distrofia muscular de Duchenne, por exemplo, as mães dos

homens afetados tendem a apresentar miocardiopatia hipertrófica precoce, porém não manifestam alteração da musculatura esquelética (distrofia). A doença de Fabry, uma doença de depósito lisossômico associada à doença de fibras finas (neuropatia periférica), doença renal dialítica, miocardiopatia e acidente vascular encefálico em idade precoce, segue padrão de herança ligado ao X e pode ser observado tanto homens como mulheres heterozigotas com manifestação clínica da doença.

A distrofia muscular de Duchenne e a hemofilia A seguem padrão de herança ligada ao X recessiva (Figura 3).

Figura 3 – Padrão de herança ligado ao X recessivo. Os símbolos pintados representam indivíduos com manifestação da condição genética.

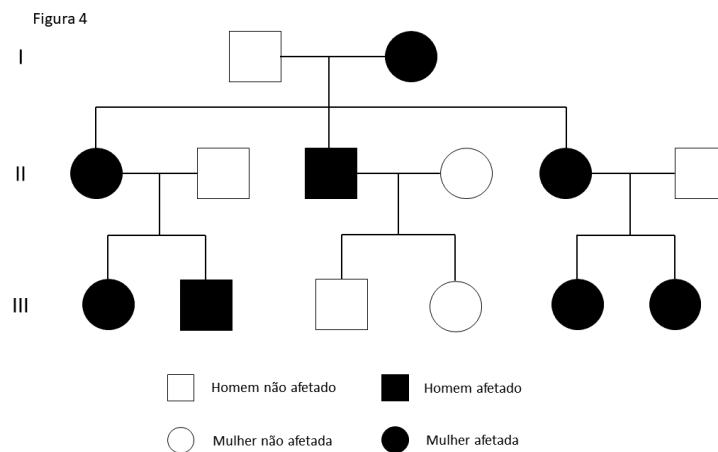


3. HERANÇA MITOCONDRIAL

A herança mitocondrial apresenta uma característica bem simples de ser reconhecida: a transmissão do gene mutado e, por conseguinte, do fenótipo é exclusivo da genitora (mãe), pois o DNA mitocondrial é exclusivo do citoplasma do oócito que deu origem ao zigoto. Clinicamente, as doenças mitocondriais são reconhecidas pelo comprometimento de órgãos de alta demanda de energia (neurônios, cardiomiócitos, células musculares, células de pâncreas, fígado e rins), pois essas células têm grande quantidade de mitocôndrias. As principais características de uma doença mitocondrial incluem: ataxia, surdez, encefalopatia epiléptica, acidentes vasculares de repetição, miopatia, diabetes precoce, hepatopatia e cardiopatia.

Abaixo (Figura 4) está representada uma família com surdez e diabetes precoces e padrão mitocondrial.

Figura 4 – Padrão de herança mitocondrial. Os símbolos pintados representam indivíduos com manifestação da condição genética.



Um fator confundidor nas doenças mitocondriais é a heteroplasmia, na qual uma mãe assintomática pode apresentar vários filhos afetados. A heteroplasmia é caracterizada por uma mitocôndria com duas populações diferentes de DNA mitocondrial: uma normal e outra com “mutação”.

4. CONCLUSÕES

Dessa maneira, é possível perceber que cada herança apresenta característica que as diferem umas das outras, principalmente nos heredogramas, logo, é indispensável a construção do heredograma do paciente para diferenciar esses padrões. Ressalte-se, ainda, que existem fatores que podem alterar os heredogramas, como variações na penetrância e expressividade, mutações novas, mosaicismos e doenças de manifestação tardia, então deve-se atentar sempre para essas possibilidades nos casos em que os padrões não estão presentes.

BIBLIOGRAFIA

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine**. 8. ed. Filadélfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2021.

OSÓRIO, M. R. B.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. Porto Alegre: ARTMED, 2013, 775 p

CAPÍTULO XX

SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO A CÂNCER

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-20

Nicole Mota Picanço
Pedro Brito Nogueira de Sousa
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. Todo câncer é genético, já que a sua etiologia está associada a variantes patogênicas (mutações) em genes que controlam o ciclo células, mas somente 10% dos casos são hereditários, isto é segue um padrão de transmissão (herança) nas famílias.
2. A grande maioria dos cânceres hereditários (síndromes de predisposição a câncer) segue padrão de herança autossômico dominante e uma pequena minoria, o autossômico recessivo.
3. Existem sinais clínicos, de fácil reconhecimento, que levantam à suspeita de síndromes de predisposição ao câncer.
4. É essencial reconhecer as principais síndromes de predisposição a câncer, pois isto auxilia no manejo do probando, indicação de especialistas e avaliação de familiares em risco. De uma forma geral, todo parente de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) de uma pessoa com síndrome de predisposição a câncer deve ser encaminhado para avaliação com geneticista ou num centro de doenças raras.

1. INTRODUÇÃO

O termo câncer é utilizado para definir um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação desordenada de células anormais e invasão tecidual (metástase) causada pelo acúmulo de diferentes alterações genéticas em genes que regulam o ciclo celular. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), são esperados para o período entre 2023 e 2025 aproximadamente 704 mil novos casos de câncer no país, conferindo um assunto de extrema importância para a saúde.

Cerca de 90% dos cânceres são esporádicos, isto é, as diferentes “mutações” ocorrem nas células somáticas, células que constituem o organismo humano, com exceção das células do tecido germinativo (reprodutivo). Esses cânceres seguem um padrão denominado de multifatorial, com a combinação de diversos fatores ambientais e acúmulo de alterações genéticas em diferentes genes. Geralmente, esses tumores ocorrem em idade mais tardia (câncer é uma doença de idoso) e não conseguimos observar um padrão de herança monogênico.

Entretanto, 5 - 10% dos cânceres são hereditários, ou seja, uma alteração genética em um único gene, em todas as células de um organismo, incluindo as células germinativas, aumenta o risco de desenvolvimento de câncer (predisposição genética) tanto no caso índice, como também nos familiares que herdaram esta variante. Para ficar mais claro: a pessoa herda um RISCO AUMENTADO de desenvolvimento de tumores em idade precoce e não necessariamente desenvolverá câncer (doença) durante a sua vida. Por isso, uma das características das síndromes de predisposição a câncer (SPC) é atingir pessoas mais jovens e, durante a coleta da história familiar, observa-se um predomínio de casos de câncer em parentes, principalmente de primeiro grau. Destaca-se ainda que a grande maioria das SPC são de manifestação na idade adulta, porém existem síndromes com manifestação na infância, como o retinoblastoma hereditário.

2. CARCINOGENESE

O câncer pode acontecer como consequência de alterações genéticas em dois tipos principais de genes reguladores do ciclo celular: os proto-oncogenes e os genes supressores tumorais. Os proto-oncogenes controlam a diferenciação e o crescimento celular normal, entretanto, ao sofrer alterações genéticas que levam ao ganho de função (expressão aumentada, por exemplo) passam a ser denominados oncogenes, levando ao surgimento de neoplasias.

Os genes supressores tumorais, por sua vez, inibem o crescimento celular anormal, repararam danos ao DNA e mantêm a estabilidade genômica. Ao sofrerem “mutações” que levam à perda da sua função normal, favorecem o surgimento de neoplasias. A grande maioria das síndromes de predisposição estão associadas a variantes patogênicas em genes supressores tumorais. Um exemplo clássico é a síndrome de Li-Fraumeni (ver a seguir) causada por variantes de perda de função no supressor de tumoral *TP53*.

Quando suspeitar de Síndrome de Predisposição a Câncer?

O Quadro 1 resume as características clínicas que devem ser pesquisadas no histórico de um paciente e que podem ser sugestivas de uma síndrome de predisposição a câncer.

Quadro 1 – Principais características clínicas das síndromes de predisposição a câncer.

Quando suspeitar de um câncer hereditário?
Câncer em idade jovem (< 50 anos), como tumor de próstata metastático abaixo dos 50 anos
Múltiplos casos de câncer na família (mama, ovário, pâncreas, próstata, intestino...)
Diferentes tipos de câncer em uma mesma pessoa
Diferentes tumores em órgãos pares, como mama, rins, olhos etc.
Tumores não esperados para o sexo, como por exemplo, homens com câncer de mama
Tumores pouco frequentes (raros), como o tumor gástrico do tipo difuso (anel de sinete)
Vários parentes de primeiro grau com diferentes tipos de tumor
Neoplasias associadas a manchas na pele (café-com-leite) ou malformações

3. PRINCIPAIS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER

As principais síndromes de predisposição a câncer estão resumidas no Quadro 2.

Quadro 2 – As principais síndromes de predisposição a câncer.

Síndrome de Predisposição ao Câncer	Principal Câncer Associado	Genes Envolvidos
Síndrome de câncer de mama, ovário e pâncreas	Câncer de mama, ovário, pâncreas, câncer de mama e próstata no homem e melanoma	<i>BRCA 1 e 2</i>
Polipose Adenomatosa Familiar	Câncer de intestino grosso	<i>APC</i>
Síndrome de Lynch	Câncer de cólon e endométrio	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>MPS2</i>
Síndrome de Li-Fraumeni	Câncer de mama, sarcomas, tumor de cérebro, glândula adrenal, ossos, hematológicos, colorretal, hemangioblastomas	<i>TP53</i>
Síndrome de Peutz-Jeghers	Câncer do trato gastrointestinal, pâncreas, mama, ovário, colo do útero e testículo	<i>STK11</i>
Câncer Gástrico Difuso Hereditário	Câncer de estômago, carcinoma lobular de mama, hemangioblastomas	<i>CDH1</i>

4. ABORDAGEM DO PACIENTE COM SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO A CÂNCER

A abordagem do paciente com Síndrome de Predisposição a Câncer é muito importante porque o indivíduo afetado pode ser vulnerável para desenvolver vários tipos de tumores, sendo necessário investigar com uma maior frequência o surgimento de câncer nesses pacientes e, por meio do aconselhamento genético, avaliar a melhor conduta sobre prevenção, rastreamento e tratamento. Além disso, a abordagem desse indivíduo é também relevante para seus

familiares, tendo em vista que é importante comunicar o diagnóstico à membros da família para que todos tenham conhecimento e oportunidade de realizar um aconselhamento genético e com isso reduzir os riscos relacionados às síndromes.

BIBLIOGRAFIA

BUNZ, F. *et al.* Oncologia e Hematologia. *In*: JAMESON, J. L. et al. **Harrison's principles of internal medicine**, twentieth edition (vol.1 & vol.2). 20. ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education, 2018.

FIRTH, H. V.; HURST, J. A. **Oxford desk reference: Clinical genetics and genomics**. 2. ed. London, England: Oxford University Press, 2017.

READ, A. P.; DONNAI, D. **Genética clínica: uma nova abordagem**. Tradução Maria Regina Borges-Osório. Porto Alegre: Artmed, 2008.

TURNPENNY, P. **Emery Genética Médica**. [s.l.] Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2011.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine**. 8. ed. Filadélfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2021

CAPÍTULO XXI

SÍNDROME DE DOWN E CONDIÇÕES ONCOLÓGICAS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-21

Ingrid Costa Almeida Batista
Lysandra de Paiva Pinheiro Teixeira Lima
Marcela Olímpio Vasconcelos Carneiro
Thaís Rodrigues Mendes Carneiro
Virna Almeida Coutinho

PONTOS IMPORTANTES

1. As alterações hematológicas são mais frequentes nas pessoas com síndrome de Down do que na população geral.
2. As alterações em glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas são comuns e podem se resolver espontaneamente nas pessoas com síndrome de Down.
3. As pessoas com síndrome de Down têm risco aumentado para neoplasias hematológicas (18 vezes maior). Daí a necessidade de seguimento anual com hemograma.

1. INTRODUÇÃO

As pessoas com síndrome de Down apresentam alterações hematológicas mais frequentemente do que a população em geral. Podem apresentar anormalidades em glóbulos vermelhos, brancos ou plaquetas, as quais podem estar relacionadas a outras complicações médicas ou podem ser diagnosticadas sem nenhuma causa aparente.

A tabela abaixo contempla as alterações hematológicas mais frequentes nas pessoas com síndrome de Down e as suas respectivas definições.

Quadro 1 – Alterações hematológicas mais frequentes nas pessoas com síndrome de Down e as suas definições.

Policitemia	É o aumento do número de glóbulos vermelhos
Macrocitose	É o aumento do tamanho dos glóbulos vermelhos
Trombocitose	É o aumento do número elevado de plaquetas. Não é comum e desaparece nas primeiras semanas de vida
Trombocitopenia	É a redução do número de plaquetas e pode predispor sangramentos e estar relacionada a anomalias congênitas do coração

Leucopenia	É redução do número de glóbulos brancos e pode aumentar o risco de infecções
Reações leucemoides	É o número muito elevado de glóbulos brancos e pode estar associado a SMD

2. CLASSIFICAÇÃO DAS CONDIÇÕES ONCOLÓGICAS:

Podemos dividir as condições oncológicas mais frequentes nas pessoas com síndrome de Down em três grandes grupos:

- 1) **Condições pré-cancerosas**, como a síndrome mielodisplásica (SMD);
- 2) **Condições potencialmente cancerosas**, como a síndrome mieloproliferativa transitória (SMT);
- 3) **Condições cancerosas**, como a leucemia;

3. SÍNDROME MIELODISPLÁSICA (SMD):

A SMD se refere a um grupo de distúrbios pré-cancerosos que se originam na medula óssea, onde surgem células anormais. A medula óssea é um tecido encontrado no interior dos ossos, que tem a função de produzir todas as células sanguíneas.

3.1. Quadro Clínico

Os sintomas podem evoluir morosamente e dependem de qual tipo de célula está alterada. No geral, incluem:

Quadro 2 – Principais sintomas da síndrome mielodisplásica (SMD).

Fadiga e fraqueza (devido anemia)	Hematomas (devido redução de plaquetas)
Febre (devido infecções)	Ostealgia
Hemorragias anormais	Anorexia

3.2. Diagnóstico

Hemograma completo: Esses pacientes apresentam poucos glóbulos vermelhos e podem ter diminuição de glóbulos brancos e de plaquetas.

Testes de medula óssea: Deve-se apresentar menos de 20% de blastos no sangue e na medula óssea. Um paciente com mais de 20% de blastos é considerado portador de leucemia mieloide aguda (LMA).

Citometria de fluxo e imuno-histoquímica: As amostras de células são tratadas com anticorpos. Esses testes podem ser úteis para distinguir diferentes tipos de SMD ou leucemia de outras doenças.

Avaliação citogenética/citomolecular: cariótipo com bandas, Hibridização fluorescente in situ (FISH) e Reação em cadeia da polimerase (PCR).

3.3. Tratamento

Quadro 3 – Conduta para cada condição da síndrome mielodisplásica (SMD).

Condição	Conduta
Anemia	Injeções de fator de crescimento eritropoetina
Acúmulo de ferro	Agentes quelantes
Plaquetopenia	Transfusões de plaquetas ou fator de crescimento
Leucopenia	Observar possíveis sinais e sintomas de quadro infeccioso

4. SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVA TRANSITÓRIA (SMT):

A síndrome mieloproliferativa transitória (SMT) é uma doença hematológica das células mielóides. Apresenta como característica principal a proliferação excessiva ou maturação anormal destas células, com tendência a evoluírem para as leucemias mielóides agudas.

Embora raras em crianças, essas células possuem grande importância para que os mecanismos reconheçam os distúrbios hematopoéticos que podem levar às leucemias. Ela acomete cerca de 10% dos recém-nascidos com síndrome de Down e apresenta regressão espontânea na maioria dos casos num período de 4 a 8 semanas, sem necessidade de intervenção terapêutica.

4.1. Quadro Clínico

Com base em relatos de caso, há um espectro variável do quadro clínico, apresentando manifestações leves e graves:

Quadro 4: manifestações leves e graves da síndrome mieloproliferativa transitória (SMT)

Manifestações leves	Manifestações graves
Hepatoesplenomegalia	Icterícia obstrutiva com falência hepática
Problemas respiratórios	Edema pulmonar
Pápulas eritematosas difusas	Ascite
Disfunção hepática	Hiperleucocitose
Anemia	—

Em casos mais avançados e graves, o paciente pode evoluir para óbito.

4.2. Diagnóstico

Os exames complementares para a investigação compreendem a imunofenotipagem de sangue periférico, análise citogenética por banda G e, em alguns pacientes, o aspirado de medula óssea. É importante lembrar que o aspirado de medula óssea só é feito em caso do paciente não apresentar complicações.

4.3. Tratamento

A escolha da abordagem terapêutica depende do tipo da síndrome mieloproliferativa e da presença de sintomas. Alguns pacientes não apresentam sintomas e, portanto, não precisam de tratamento. Em geral, o tratamento visa corrigir as contagens sanguíneas anormais e pode incluir uma ou mais das seguintes opções:

Quadro 5 – Opções de tratamento para a síndrome mieloproliferativa transitória (SMT).

Medicamentos	Terapia de radiação
Transfusão de sangue ou plaquetas	Esplenectomia
Fatores de crescimento	Flebotomia ou sangria terapêutica

5. LEUCEMIAS

O termo leucemia compreende um grupo de doenças caracterizado pela proliferação anormal e clonal de células-tronco da medula óssea (blastos) que se espalham pela corrente sanguínea levando ao surgimento de diferentes manifestações e complicações. As leucemias podem ser classificadas em agudas ou crônicas e em linfoides ou mieloides.

As crianças com síndrome de Down têm risco aumentado (18 vezes), tanto para as leucemias linfoides agudas (LLA) quanto para as leucemias mieloides agudas (LMA) . Isso representa um caso em cada 100 crianças que têm SD. O risco é maior nos primeiros 4 anos de vida.

6. LEUCEMIA AGUDA

6.1. Quadro Clínico

Os primeiros sintomas geralmente surgem quando a medula óssea para de produzir as células sanguíneas normais, sendo os mais comuns:

Quadro 6 – Principais sintomas das leucemias.

Anemia	Infecções
Sangramentos no nariz e gengivas	Fadiga
Dor ou sensibilidade nos ossos	Febre
Manchas na pele	Sudorese noturna
Gânglios inchados	Aumento do volume do abdome

6.2. Diagnóstico

O rastreio é feito por meio do hemograma, que auxilia na identificação das alterações hematológicas. De acordo com as Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down, esse exame deve ser solicitado aos 6 meses e com 1 ano de idade e repetido semestralmente nos primeiros dois anos de vida e anualmente ao longo da vida. O diagnóstico para leucemia é confirmado a partir do aspirado e biópsia da medula óssea.

6.3. Tratamento

O tratamento de crianças com síndrome de Down com leucemia é, em grande parte, o mesmo que o para a população geral (agentes quimioterápicos e outras terapias adicionais, como transfusões de sangue). No entanto, os pacientes com síndrome de Down precisam de atenção à prevenção de infecções, já que são mais suscetíveis a, por exemplo, infecções por micoplasma, requerendo tratamento intensivo, e são mais sensíveis a certos quimioterápicos, como o metotrexato, cujos efeitos colaterais podem ser reduzidos se altas doses de ácido fólico forem administrados em conjunto.

7. PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE A LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) E A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

- a) A LLA é a leucemia mais comum na infância e acontece de forma mais frequente em crianças com síndrome de Down. O seu pico é entre 1 e 4 anos;
- b) O subtipo de LMA mais comum nas pessoas com síndrome de Down é a megacarioblástica (afeta as células produtoras de plaquetas), que é muito sensível à quimioterapia, aumentando as chances de cura.
- c) Crianças com síndrome de Down reagem muito bem ao tratamento intensivo da LMA. De forma geral, não há necessidade de transplante de medula óssea.

BIBLIOGRAFIA

ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P. e PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2004.

MARTINS, M.A. et al. **Clínica Médica: Doenças hematológicas, oncologia, doenças renais**. Barueri, SP: Manole, 2016.

DOWN 'S SYNDROME ASSOCIATION. LEUKEMIA. DOWN 'S SYNDROME ASSOCIATION. Reino Unido. Disponível em: <http://www.downs-syndrome.org.uk/>. Acesso em: 24 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed., 1. reimp. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 60 p. : il

CAPÍTULO XXII

O QUE SÃO DOENÇAS RARAS E ULTRARRARAS?

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-22

Letícia Bernardine Silva Arruda
Luana Maria Ramalho Castro Siqueira
Rodolfo Basílio Madeira Neto
Renata Viana Rodrigues
Ruan Braga Santiago
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. As doenças raras e ultrarraras são definidas pela sua baixa frequência em uma população. A primeira, geralmente é definida quando há 1 indivíduo a cada 2.000 na população. A segunda, quando acomete 1 indivíduo a cada 50.000.
2. A grande maioria das doenças raras e ultrarraras têm etiologia genética (80%) e tendem a ser crônicas, progressivas, incapacitantes e com manifestações já nos primeiros anos de vida.
3. Poucas doenças raras e ultrarraras têm tratamento específico (medicamentos-órfãos) e necessitam de cuidados contínuos e tratamento multiprofissional e multidisciplinar.
4. Apesar de sua baixa prevalência as doenças raras e ultrarraras atingem um número significativo de pessoas, trazendo elevado sofrimento biopsicossocial para os indivíduos e seus familiares, tornando-se um problema de saúde pública.

1. INTRODUÇÃO

As doenças raras (DR) e ultrarraras (DUR) tem como critério definidor a sua baixa frequência em uma determinada população. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Brasil consideram rara uma doença que acomete até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 para cada 2 mil pessoas. As doenças ultrarraras, por sua vez, têm definição mais escassa na literatura científica, porém considera-se quando tem incidência menor ou igual a 1 caso para cada 50.000 habitantes.

Apesar de pouco prevalentes são reconhecidas mais de 7 mil doenças raras e, a cada ano, principalmente após o sequenciamento de nova geração, novas doenças têm sido descritas (250 novas doenças por ano). Além disso, essas condições afetam mais de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo e, no Brasil, estima-se que entre 3,5 a 6% da população.

Outras características frequentes das doenças raras incluem a sua natureza crônica, progressiva, debilitante, com manifestação precoce, redução da expectativa de vida e grande repercussão na vida dos pacientes e seus familiares. Além disso, poucas doenças raras apresentam tratamento específico, uma vez que apenas 2% dos seus pacientes têm acesso a novas terapias.

Destaca-se ainda que 80% das doenças raras têm causa genética. Seja devido a alterações cromossômicas, genômicas, variantes patogênicas em genes específicos, ou mesmo em alterações epigenéticas. A pequena parcela restante compreende as doenças infecciosas, inflamatórias e autoimunes que também estão associadas à elevada morbimortalidade.

Por fim, uma outra característica das doenças raras e ultrarraras é a dificuldade de acesso a um diagnóstico específico. Por conta disso, os pacientes e seus familiares enfrentam verdadeiras odisséias diagnósticas e o papel de qualquer profissional da saúde é o de unir esforços por meio das diferentes expertises e garantir acesso à saúde a fim de reduzir a jornada assistencial para que medidas específicas sejam tomadas visando à redução da morbimortalidade e o aumento da qualidade de vida.

2. MANEJO

A porta de entrada de uma paciente com doença rara ou ultrarrara é a assistência básica que deve fazer o acolhimento, reconhecer os sinais de suspeita, encaminhar a um serviço de doença rara da sua Rede de Atenção à Saúde (RAS) e garantir a continuidade do tratamento dos pacientes adscritos.

É importante salientar que o diagnóstico e tratamentos específicos são, de uma forma geral, conseguidos em um serviço de referência ou atenção à doença rara. Dessa forma é importante conhecer esses centros no nosso estado (Quadro 1).

Quadro 1 – Centros de Referência e de atenção a doenças raras no Estado do Ceará.

Centros de Referência de Doença Rara no Estado do Ceará
Hospital Universitário Walter Cantídio (Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará)
Fluxo de acesso para residentes de Fortaleza: agendamento via Posto de Saúde através do sistema de regulação municipal.
Fluxo de acesso para residentes do interior: agendamento pela Secretaria de Saúde do município de origem, sendo regulado pela Secretaria Estadual de Saúde.
Fluxo interno: encaminhamento de outras especialidades do HUWC ou da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC)
Endereço e telefone: Rua Pastor Samuel Munguba, 1290 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza – Ceará, CEP 60430-380. Telefone (85) 3366 8143
Ambulatório de Genética Médica, localizado no ambulatório de Pediatria do HUWC: Rua Coronel Nunes de Melo, s/n - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60416-000. Telefone: (85) 3366-8383 ou 8380
Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS)
Fluxo de acesso: regulação da prefeitura de Fortaleza ou por vaga zero para doenças como erro inato do metabolismo, genitália ambígua, suspeita de distrofia muscular de docente, atrofia muscular espinhal, osteogênese imperfeita, ou por encaminhamento interno de outras especialidades do próprio HIAS ou encaminhamento do hospital Sarah, Hospital Geral de Fortaleza (referência em neonatologia) e Hospital Geral César Cals (referência em neonatologia).
Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544 Vila União, Fortaleza - CE, CEP 60410790. Telefone: (85) 31014200 (geral) ou (85)3101-4193/4195/4196/42
Centro de Atenção a Doenças Rara no Estado do Ceará
Hospital Geral de Fortaleza
Habilitado como centro de atenção em doenças raras

Um outro tópico importante é o reconhecimento de sinais de suspeita de doenças raras (Quadro 2) que justificarão o encaminhamento aos centros de referência em doenças raras.

Quando encaminhar a um Centros de Referência de Doença Rara?

Eixo I – 1. Anomalias congênicas ou de manifestação tardia

Encaminhar todo paciente com anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto, decorrente de fator originado antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido, mesmo quando o defeito não for aparente no recém-nascido e só se manifeste mais tarde. Inclui também doenças neurodegenerativas, bem como qualquer doença genética.

Exemplo: recém-nascido com malformações múltiplas ou malformações isoladas, como por exemplo, fenda palatina. Pessoas com dismorfismos craniofaciais ou característicos de uma síndrome genética, como por exemplo alta estatura e alta miopia, que sugerem síndrome de Marfan; pessoas com malformações associadas ao uso de teratógenos

Link com o livro: Ver Partes 1, 2 e 3

Eixo I – 2. Deficiência intelectual

Encaminhar todo paciente com:

- a) Deficiência intelectual (DI) aparentemente isolada (sem sinais dismórficos), com suspeita de doença rara para avaliação neurológica ou genética em função da suspeita clínica;
- b) Deficiência Intelectual associada a quadro dismórfico
- c) Deficiência Intelectual com ou sem sinais dismórficos, associado à consanguinidade e/ou histórico familiar positivo

Obs: Nas crianças menores de 5 anos, nas quais não é possível definir deficiência intelectual, encaminhar todos os que apresentarem atraso global do desenvolvimento, principalmente quando associado a malformações congênicas ou dismorfias.

Exemplo: criança com atraso global e dismorfismos não familiares que sugiram uma síndrome genética ou jovem com deficiência intelectual e histórico de irmãos e primos maternos com dificuldade de aprendizado.

Link com o livro: Ver Partes 5 e 6

Eixo I – 3. Erro Inato do Metabolismo

Encaminhar todo paciente com suspeita de doença metabólica hereditária ou erro inato do metabolismo

Período neonatal: Hipoglicemia injustificada, alcalose respiratória em intercorrências perinatais, acidose metabólica persistente, cetonúria, síndrome séptica sem fator de risco para infecção, cardiomiopatia hipertrófica, disfunção hepática injustificada, odores incomuns, manifestações neurológicas precoces não justificadas por intercorrências na gravidez, parto e período neonatal, discrasias sanguíneas inexplicadas, instabilidade térmica, catarata congênita, dificuldades alimentares. História Familiar: pais consanguíneos, abortos espontâneos, natimortos ou óbitos neonatais não explicados, hidropisia fetal não imune inexplicada, familiares afetados por algum EIM, fenilcetonúria materna, irmãos com doenças inexplicadas (encefalopatia, sepsis, síndrome da morte súbita do lactente). História gestacional: síndrome HELLP (hemólise, alteração de enzimas hepáticas e plaquetopenia), esteatose hepática aguda da gravidez.

Fora do período neonatal: Distúrbios metabólicos inexplicáveis, quadros recorrentes de vômitos e/ou desidratação que representam crise metabólica, epilepsia inexplicável e/ou de difícil controle, quadros neurológicos recorrentes como ataxia intermitente ou crises de letargia e/ou coma, quadro neurológico flutuante que alterna consciência com torpor, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou Deficiência Intelectual inexplicável, involução do desenvolvimento neuropsicomotor ou perda da fala e/ou marcha e/ou compreensão em qualquer idade, hepatomegalia e/ou esplenomegalia inexplicável acompanhada ou não de atraso do desenvolvimento ou Deficiência Intelectual, anormalidades oculares como, luxação do cristalino ou mancha vermelho cereja ou retinose pigmentar ou córnea verticillata ou cegueira familiar, quadro semelhante a acidente vascular encefálico inexplicável em qualquer idade.

Exemplo: recém-nascido com teste de triagem neonatal alterado; paciente irmão de paciente com algum erro inato do metabolismo, como por exemplo fenilcetonúria ou mucopolissacaridose. Adulto com doença multissistêmica de etiologia não definida.

Link com o livro: Ver Partes 3 e 5

BIBLIOGRAFIA

CHUNG, C. C. Y. et al. Rare disease emerging as a global public health priority. **Frontiers in public health**, v. 10, 2022.

MARWAHA, S.; KNOWLES, J. W.; ASHLEY, E. A. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. **Genome medicine**, v. 14, n. 1, 2022.

CROOKE, S. T. A call to arms against ultra-rare diseases. **Nature biotechnology**, v. 39, n. 6, p. 671–677, 2021.

LEE, S.; CHOI, M. Ultra-rare disease and genomics-driven precision medicine. **Genomics & informatics**, v. 14, n. 2, p. 42, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde/Departamento de Atenção Especializada e Temática/Coordenação Geral da Atenção Especializada. Linha de Cuidado Pessoas com Condições Raras na Rede de Atenção à Saúde (RAS) – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 15 p.

PARTE 5 – A COGNIÇÃO E AS ALTERAÇÕES DO COMPORTAMENTO



CAPÍTULO XXIII

ATRASO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-23

Renata Viana Rodrigues
Rodolfo Basílio Madeira Neto
Ruan Braga Santiago
Letícia Bernardine Silva Arruda
Luana Maria Ramalho Castro Siqueira
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. O termo atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) é inespecífico e não corresponde a nenhum diagnóstico específico.
2. O ADNPM está reservado para crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, uma vez que em idades maiores existem avaliações psicométricas que permitem definir se há deficiência intelectual.
3. É importante diferenciar o ADNPM da regressão neurológica, uma vez que a segunda exige investigação etiológica precoce que indicará o tratamento específico.
4. A etiologia do ADNPM é complexa e surge da interação entre diferentes fatores ambientais e genéticos.
5. O médico generalista e a atenção básica à saúde têm o papel de acolher e encaminhar para estimulação global o mais precocemente possível, pois o tratamento tem maior impacto do que a investigação de etiologia específica, que deve ocorrer de forma paralela.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) é o processo contínuo, progressivo e sequencial de aquisição e refinamento de habilidades a partir de estímulos. Essa aquisição ocorre em diferentes áreas, tais como: motora, da linguagem, intelectual e psicossocial.

O termo atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) é utilizado de forma inespecífica para caracterizar uma criança (menor que 5 anos) que não está se desenvolvendo

ou que não alcança habilidades esperadas para a sua idade. Por não se tratar de um diagnóstico específico, não aparece na Classificação Internacional de Doenças (CID 10 e 11) e nem no Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-V).

Essa inespecificidade do termo leva ao uso de diferentes sinônimos, tais como: atraso do desenvolvimento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, retardo mental, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor ou atraso do desenvolvimento global pelos diferentes profissionais de saúde e por seus pais. A palavra atraso geralmente é compreendida como uma condição transitória da qual o desfecho final depende da instituição de tratamento específico. De uma forma geral, essa ideia é verdadeira devido à plasticidade neuronal, mas também é importante reconhecer que esse termo pode incluir crianças gravemente acometidas cujo prognóstico acaba sendo a deficiência intelectual.

Por tratar-se de um processo evolutivo, o profissional de saúde deve realizar avaliações periódicas. Esse processo é dificultado pela limitação tanto de instrumentos adequados (testes válidos e confiáveis de desenvolvimento), como de profissionais habilitados que colaborem de maneira interdisciplinar.

Ainda sobre a inespecificidade do termo, não há um consenso sobre dados epidemiológicos no ADNPM. Estima-se que 200 milhões de crianças menores de cinco anos estão sob risco de não atingir seu pleno desenvolvimento ao redor do mundo e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 10% da população de qualquer país é formada por pessoas com algum tipo de deficiência, com uma frequência de 1-5% para crianças abaixo dos 5 anos com alguma alteração do desenvolvimento. Por conta disso, é uma das principais queixas nos ambulatórios especializados.

A avaliação do ADNPM é feita por meio de anamnese detalhada, exame físico e aplicação de um teste de triagem do desenvolvimento neurológico que é a escala de Denver II, de aplicação direcionada para o não-especialista, rápida e confiável. A partir disso, esse atraso pode ser melhor caracterizado (classificado) e indicado exames complementares que podem definir um diagnóstico específico.

2. CLASSIFICAÇÃO

Quanto ao nível de engajamento das diversas áreas do conhecimento neurológico, as modificações no desenvolvimento podem ser categorizadas em:

- a) Atraso global: comprometimento de duas ou mais áreas, como ocorre na encefalopatia não-progressiva e no Transtorno do Espectro Autista.

- b) Dissociação: atraso isolado ou muito mais significativo em uma determinada área, como no atraso isolado da fala.
- c) Desvio da sequência esperada das aquisições
- d) Quanto à progressão temporal, o desenvolvimento pode ser classificado em:
 - a. Regular: velocidade regular de aquisição de competências.
 - b. Estagnado: quando não se verificam novos ganhos.
 - c. Regressivo: quando há perda dos marcos já alcançados

É importante destacar que por tratar-se da avaliação de um processo evolutivo, o profissional de saúde deve reavaliar o paciente frequentemente. Dessa forma, não vale a máxima: “Volte a 6 meses para reavaliação.” Diante uma regressão neurológica a avaliação deve ser iminente e prontamente encaminhada para um serviço de atenção especializado.

3. ETIOLOGIA

O desenvolvimento é o resultado da interação entre diferentes fatores genéticos e ambientais. Dessa forma, é considerado uma característica multifatorial. Quando se fala em fatores ambientais é importante destacar um novo paradoxo relacionado aos avanços nos cuidados perinatais, permitindo uma maior sobrevivência de bebês de risco, principalmente os prematuros, com um maior número de crianças com possíveis sequelas no neurodesenvolvimento.

O quadro abaixo resume alguns dos fatores ambientais e genéticos que podem levar ao atraso do desenvolvimento.

Quadro 1 – Principais fatores ambientais e genéticos associados a atraso do desenvolvimento

Fatores ambientais associados ao Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor
Causas Perinatais baixa assistência pré-natal; teratógenos, infecções perinatais, encefalopatia hipóxico-isquêmica, prematuridade, kernicterus, hemorragia periventricular
Causas pós-natais Doenças crônicas, desnutrição, baixa condição socioeconômica e nível educacional dos pais
Fatores genéticos associados ao Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor
Síndromes cromossômicas (Ex: síndrome de Down)
Síndromes de microdeleção (Ex: deleção 22q11.2, síndrome de Prader-Willi e Angelman etc.)
Síndromes gênicas (síndrome de Kabuki, síndrome do X-frágil, encefalopatias epilépticas genéticas etc.)

4. TRATAMENTO

Independente da causa, que pode ser avaliada em paralelo, é essencial iniciar o tratamento/reabilitação o mais precocemente possível por meio de estimulação global com equipe multiprofissional incluindo, pelo menos, fisioterapia, fonoaudiologia e terapia

ocupacional. Sabemos que esse é o grande gargalo para os pacientes, já que os serviços de estimulação são limitados e trabalham no limite da sua capacidade.

BIBLIOGRAFIA

DORNELAS, L. DE F.; DUARTE, N. M. DE C.; MAGALHÃES, L. DE C. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor: mapa conceitual, definições, usos e limitações do termo. **Revista paulista de pediatria: órgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo**, v. 33, n. 1, p. 88–103, 2015.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico] : DSM-5 / [American Psychiatric Association; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento... et al.] ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: Artmed, 2014.

CARAM, L.H.A. et al. Investigação das causas de atraso no neurodesenvolvimento: recursos e desafios. **Arq Neuropsiquiatr**; v. 64, n.2-B, p. 466-472, 2006.

RITCHIE, K.; BORA, S.; WOODWARD, L. J. Peer relationship outcomes of school-age children born very preterm. **The journal of pediatrics**, v. 201, p. 238–244, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de estimulação precoce : crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 184 p. : il.

PACHECO, S.C.S., et al. Análise das condições materno-gestacionais, neonatais e do desenvolvimento motor de lactentes prematuros. **Pediatr Mod**. v. 49, n. 11, p.: 427-432, 2013.

SILVA, M.C.V., SANTOS, M. L. S. F., RODRIGUES, M. M. Atraso e Regressão do Desenvolvimento. In: RODRIGUES, M. M.; VILANOVA, L. C. P. **Tratado de Neurologia Infantil**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017

CAPÍTULO XXIV

DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-24

Rodolfo Basílio Madeira Neto
Luana Maria Ramalho Castro Siqueira
Letícia Bernardine Silva Arruda
Renata Viana Rodrigues
Ruan Braga Santiago
Carlos Henrique Paiva Granjeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A deficiência intelectual (DI) é um exemplo de transtorno do neurodesenvolvimento que traz limitações significativas do funcionamento intelectual e das atividades de vida diária.
2. A DI tem etiologia complexa e está associada à interação de fatores ambientais e genéticos. Seu diagnóstico está reservado para pessoas acima dos 5 anos e com sintomas iniciados antes dos 18 anos.
3. O médico generalista deve compreender que a DI é uma condição prevenível em diferentes níveis (primário, secundário e terciário) e o seu papel está em reconhecer sinais clínicos que permitam intervenção precoce.

1. INTRODUÇÃO

A deficiência intelectual (DI), antigamente denominada de retardo mental (CID -10), é um exemplo de transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por limitações significativas do funcionamento intelectual (QI inferior a 70) associada a limitações adaptativas em pelo menos duas áreas de habilidades (comunicação, autocuidado, adaptação social, saúde e segurança, uso de recursos da comunidade, funções acadêmicas, lazer e trabalho), presente antes dos 18 anos de idade. Por conta disso, esses indivíduos necessitam supervisão, apoio, proteção ao longo da sua vida e reabilitação para que possam desenvolver o máximo da sua humanidade.

A DI é uma condição heterogênea com uma prevalência mundial de 1-3%, com discreto predomínio do sexo masculino (1,5:1). O estabelecimento de um diagnóstico etiológico é desafiador, mesmo para especialistas, já que cerca de metade dos indivíduos permanecem sem esclarecimento diagnóstico. Essa definição etiológica é uma etapa importante do seguimento da pessoa com DI, pois ela pode determinar manejo específico e aconselhamento genético adequado para seus familiares.

O médico generalista tem papel fundamental nos diferentes níveis de prevenção da deficiência intelectual e no apoio da investigação diagnóstica e seguimento clínico. A prevenção primária é baseada na promoção de saúde e proteção específica para evitar o surgimento de uma determinada doença/condição. No caso da DI, reside em reduzir os riscos ambientais. A secundária baseia-se no diagnóstico precoce e limitação de incapacidade. No caso da DI, por exemplo, encaminhar para estimulação precoce todas as crianças em risco e com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. A terciária, por sua vez, baseia-se na redução das complicações e agravos por meio da reabilitação.

2. CLASSIFICAÇÃO

O termo deficiência intelectual está reservado para adultos ou crianças com idade superior a cinco anos, já que testes psicométricos (capacidade cognitiva) preconizados são confiáveis e podem ser aplicados.

A DI pode ser classificada, quanto à sua gravidade, em quatro graus segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Classicamente, essa classificação está baseada nos valores de quociente de inteligência (QI) utilizando escalas padronizadas. A escala de Stanford-Binet e o teste de Wechsler definem deficiência intelectual para aqueles indivíduos com pontuação abaixo de 68 e 70, respectivamente.

Quadro 1 – Classificação da deficiência intelectual quanto ao grau.

Deficiência intelectual	QI	CID	Idade mental (corresponde a uma criança de)
Leve	50 a 69	F70	9 a 12 anos
Moderada	35 a 49	F71	6 a 9 anos
Grave	20 a 34	F72	3 a 6 anos
Profunda	Abaixo de 20	F73	menos de 3 anos

Ressalta-se que o QI não é o único parâmetro definidor e que muitas vezes, os profissionais de saúde têm dificuldade de aplicação dessas escalas. Dessa forma, muitas vezes a DI é avaliada pelas limitações adaptativas que interferem nas atividades de vida diária.

Perguntas simples, tais como capacidade de tomar banho, de se vestir e calçar, de se interrelacionar, de se cuidar ou mesmo o valor monetário auxiliam nesta avaliação.

3. ETIOLOGIA

É importante revisar o capítulo anterior que aborda o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, uma vez que o atraso global do desenvolvimento e a DI compreendem, numa grande parcela dos casos, como a mesma entidade mórbida analisadas em momentos diferentes. Dessa forma, compartilham etiologia comum.

A etiologia da deficiência intelectual é complexa. Isto significa que na metade dos casos a etiologia é multifatorial, caracterizada pela combinação de fatores ambientais e genéticos, sendo estes últimos resultantes da interação de variantes em diferentes genes. Esses casos estão associados às formas não-sindrômicas ou isoladas de DI nas quais preponderam as formas leves e moderadas de DI. Vale ressaltar que cerca de 25 a 50% do atraso global de desenvolvimento e da deficiência intelectual moderada ou grave se constituem de forma isolada de origem genética.

As formas sindrômicas têm etiologia variada associada a cromossomopatias, como a síndrome de Down; síndromes de microdeleção, associadas a ganhos e perdas de pequenas regiões do genoma (variantes de número de cópia) e a variantes de ponto, identificadas por meio de técnicas de sequenciamento do DNA, associadas a diferentes padrões de herança como o autossômico dominante (AD), o autossômico recessivo (AR), o ligado ao cromossomo X (LX) e, mais raramente, o padrão mitocondrial.

A causa genética mais frequentemente associada à DI é a síndrome de Down, diferentemente da síndrome do X-frágil, que é considerada a causa herdada mais comumente associada a esta característica. As formas sindrômicas estão mais relacionadas com maior gravidade da deficiência intelectual.

Quadro 2 – Principais formas sindrômicas associadas à deficiência intelectual.

Síndrome Alcoólica-fetal (SAF)	Causa frequente de DI no nosso meio. Está associado ao efeito teratogênico do álcool no 1 trimestre da gestação. Apresenta dismorfismos craniofaciais que incluem microcefalia, orelhas pequenas, fendas palpebrais curtas, filtro nasolabial longo e apagado e alteração das pregas palmares. Lembrar dos efeitos fetais do álcool caracterizadas por dificuldade escolar, alteração comportamental e ausência de dismorfismos
Síndrome de Down	Considerada a anomalia cromossômica mais frequente. Tem como manifestações clínicas: hipotonia, fâcies plana, frouxidão articular (Ver Capítulo 3)

<p>Síndrome do X-Frágil (SXF)</p>	<p>Causa herdada mais comum de DI. Resulta de variantes patogênicas que levam à perda de função do gene <i>FMR1</i>, localizado em Xq27.3. Dessa forma, segue um padrão de herança ligado ao X com maior preponderância no sexo masculino do lado materno do probando. Apresentam face alongada, tendência à macrocefalia, prognatismo, orelhas salientes e macroorquidismo pós-puberal</p>
<p>Erros Inatos do Metabolismo</p>	<p>Grupo heterogêneo de doenças associado a deficiência na atividade de uma ou mais enzimas, cofatores ou defeito do transporte de proteínas, geneticamente determinado, levando ao aparecimento de sintomas variados e multissistêmicos. Alguns deles estão associados à DI. Alguns desses EIM podem ser triados pelo “teste do pezinho”, como a fenilcetonúria. A homocistinúria, por exemplo, é um EIM do grupo do metabolismo de aminoácidos no qual o paciente apresenta habitus marfanoide, DI e alteração ocular</p>

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DI é clínico. Por conta disso, é fundamental anamnese e exame físico detalhados. O exame clínico pode auxiliar na identificação de fatores que podem ser responsáveis pela deficiência intelectual. Na história familiar, por exemplo, a determinação de parentes com outros transtornos do desenvolvimento, como o transtorno do espectro autista (TEA), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno bipolar e esquizofrenia sem outros achados do exame físico pode sugerir a uma forma não sindrômica e de etiologia multifatorial. Já a observação de familiares maternos (irmãos, tios e primos) pode sugerir padrão de herança ligado ao X, como ocorre na síndrome do X-frágil.

O exame físico deve ser o mais completo possível incluindo dados antropométricos, como peso, estatura, perímetro cefálico; exame dismorfológico, em buscas de padrões de malformações que ajudam no reconhecimento de uma síndrome e o exame neurológico auxiliam na identificação de formas sindrômicas.

Ressalta-se que existem síndromes de microdeleção ou formas gênicas associadas a poucos dismorfismos que levam a dificuldade de reconhecimento clínico até mesmo para o especialista. Desta forma, é fundamental encaminhar todo paciente com deficiência intelectual de causa não determinada para avaliação com o médico geneticista, uma vez que o primeiro passo da abordagem diagnóstica é a investigação genético-clínica que diferencia as formas reconhecidas clinicamente daquelas não-reconhecidas.

Os exames complementares que auxiliam no diagnóstico da DI podem ser divididos em não-específicos e específicos (Quadro 3).

Quadro 3 – Principais exames não específicos e específicos para diagnóstico da deficiência intelectual.

Exames não-específicos	
Neuroimagem	RNM de crânio está indicada para indivíduos com alteração de perímetro cefálico (micro ou macrocefalia), epilepsia, sinal neurológico focal, distúrbios do movimento, involução neuropsicomotora, entre outros. Obs: A TC de crânio não está indicada para investigação de DI a não ser que seja uma suspeita de cranioestenose
Exames específicos	
Citogenético	O cariótipo banda G está indicado na suspeita de síndrome de Down e de síndromes de deleção envolvendo a deleção 4p e 5p
PCR para síndrome do X-Frágil	Na suspeita da síndrome do X-frágil e nos casos de DI com padrão de herança ligado ao X
FISH ou MLPA	Para síndromes de microdeleção ou microduplicação reconhecidas clinicamente
Testes metabólicos	Testes metabólicos de triagem devem ser solicitados para pacientes com involução neurológica, quadros metabólicos episódicos ou progressivos, consanguinidade parental ou qualquer sinal/sintoma sugestivo de doença metabólica, como visceromegalia não infecciosa, alterações osteoarticulares, odor incomum da urina e/ou do suor, entre outros Exames de triagem metabólica incluem: dosagem sérica de amônia e lactato, dosagem plasmática de aminoácidos, dosagem de homocisteína, perfil de acilcarnitinas, dosagem sérica de cobre e ceruloplasmina, dosagem urinária de ácidos orgânicos, purinas e pirimidinas, oligossacarídeos e glicosaminoglicanos.
SNP+CGH array	Para síndromes não reconhecidas clinicamente ou reconhecidas clinicamente e que estejam associadas a mecanismos de deleção/duplicação (CNV) e dissomia uniparental (DUP). É considerado, ainda, como exame de primeira linha.
Sequenciamento de Nova Geração	Para síndromes não reconhecidas clinicamente ou reconhecidas clinicamente e que estejam associadas a mecanismos de variantes de ponto (SNP)

5. TRATAMENTO

O tratamento da deficiência intelectual sempre inclui a reabilitação com equipe multiprofissional (terapia ocupacional, fonoaudiologia, fisioterapia, psicologia, psiquiatria, por exemplo). Para outras complicações, tais como alterações importantes do comportamento, auto e heteroagressividade e crises convulsivas devem ser tratadas de forma específica. Também deve ser incentivado atividades de lazer, interação social e participação em atividades esportivas.

BIBLIOGRAFIA

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo para Diagnóstico Etiológico da Deficiência Intelectual. Brasília, 2020.

DUARTE, R. C. B. Deficiência intelectual na criança. **Resid Pediatr.** v.8, Supl.1, p.17-25, 2018.

BOY, R. Abordagem diagnóstica de crianças com atraso do desenvolvimento e deficiência intelectual. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 15, n. 2, 19 jun. 2016.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico] : DSM-5 / [American Psychiatric Association; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento... et al.] ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: Artmed, 2014.

FUSÃO, E. F., VILANOVA, L. C. P. Transtornos do neurodesenvolvimento. In: RODRIGUES, M. M, VILANOVA, L. C. P. (eds.). **Tratado de Neurologia Infantil**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017

CAPÍTULO XXU

O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-25

Lia Gondim Araújo de Freitas
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

INFORMAÇÕES IMPORTANTES

1. O transtorno do espectro autista (TEA) é um termo guarda-chuva que compreende a um grupo de distúrbios neuropsiquiátricos ou do neurodesenvolvimento associado a déficits persistentes da comunicação e da socialização, além de um padrão de comportamento restrito, repetitivo ou estereotipado.
2. O TEA afeta cerca de 1% das crianças nos países ocidentais e tem sido notado um aumento significativo na sua incidência devido à ampliação dos critérios diagnósticos, do maior reconhecimento clínico, mas também pelo incremento diagnóstico.
3. O TEA tem etiologia complexa, associada à interação entre diferentes fatores ambientais e genéticos que atuam sobre a proliferação e diferenciação das células progenitoras neurais e sobre a plasticidade sináptica.
4. O TEA é o transtorno do neurodesenvolvimento com maior herdabilidade (até 90%) e tem maior incidência no sexo masculino (4 meninos:1 menina).
5. O médico generalista deve compreender que o paciente com TEA beneficia-se com o diagnóstico e tratamentos precoces. Para a investigação da sua etiologia é importante diferenciar o TEA “essencial” ou não-sindrômico, de etiologia multifatorial, do TEA “complexo” ou sindrômico, que é uma manifestação de uma síndrome genética subjacente.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) pertence a um grupo de transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits de comunicação e da interação social associado a um padrão de comportamentos e interesses repetitivos e estereotipados. Ele é o

principal responsável por incapacidade em crianças menores de 5 anos e está associado a impactos significativos econômicos, emocionais e físicos para o paciente e os seus familiares.

A prevalência de pessoas com TEA vem aumentando progressivamente ao longo dos anos. O relatório do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, de março de 2020, mostra que 1 em cada 44 crianças aos 8 anos de idade, em 11 estados norte-americanos, é diagnosticada autista. Segundo dados coletados no ano de 2018 e comparados com os relatórios anteriores, conforme tabela a seguir, é notória a mudança de cenário, em que cada vez mais cresce o número de diagnósticos de TEA.

Algumas pesquisas indicam que a taxa do TEA tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Estudos indicam que o aumento do número dos casos de autismo não ocorre apenas por fatores ambientais, mas estão ligados a um conjunto de fatores genéticos que contribuem para o surgimento deste distúrbio.

Tabela 1. Prevalência de TEA nos Estados Unidos, segundo relatório do CDC.

Ano de divulgação do relatório CDC	Prevalência de autismo
2004	1 a cada 166 crianças até 8 anos
2012	1 a cada 88 crianças até 8 anos
2018	1 a cada 59 crianças até 8 anos
2020	1 a cada 54 crianças até 8 anos
2021	1 a cada 44 crianças até 8 anos

O novo relatório apresenta nova prevalência, assim como a indicação de diagnósticos cada vez mais precoces. Em 2021, as crianças de até 4 anos de idade apresentaram mais chance de laudo de autismo, quando comparadas às de 8 anos. Um avanço para otimizar o prognóstico dos autistas, tendo em vista que um laudo precoce reflete no desenvolvimento infantil e cognitivo.

O diagnóstico do TEA é clínico, baseado em critérios estabelecidos pelo DSM-5 (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), porém é importante assinalar que existem escalas que auxiliam na triagem de lactentes, que devem ser aplicadas aos 18 e 24 meses de idade, que não são capazes de diagnosticar TEA, mas sim indicar a necessidade de uma avaliação especializada. Dentre essas escalas destaca-se o M-CHAT-R/F (Modified Checklist for Autism in Toddlers), constituída por 23 questões traduzidas que são respondidas com “sim” ou “não” e que está contida na caderneta da criança e que deve ser aplicada nas consultas de puericultura dos 18 e 24 meses.

Ressalta-se que não há um marcador ou prova biológica (exame complementar) que auxilie na definição de TEA e que podem existir outras condições clínicas que podem ser primárias, isto é, são as causas das alterações do comportamento que mimetizam o TEA. Dentre essas estão as perdas sensoriais (deficiência auditiva, visual e de fala), o atraso global do desenvolvimento, a deficiência intelectual e síndromes genéticas que podem ter como comorbidade o TEA. Por isso da importância de uma triagem realizada pelo médico generalista, que encaminhará para as terapias de estimulação global e para equipe multiprofissional que auxiliará no diagnóstico definitivo.

Dentre as avaliações especializadas que auxiliam no diagnóstico está a realizada pelo médico geneticista que, na tentativa de simplificar a complexidade do TEA e proporcionar diagnósticos de apoio ou diferenciais, diferenciará os pacientes com TEA em dois grupos: o TEA essencial, também chamado de isolado, simples ou não-sindrômico, e o TEA sindrômico ou complexo.

O primeiro é caracterizado pela ausência de dismorfismos (malformações menores) que auxiliam no reconhecimento de uma síndrome genética subjacente. Além disso, esses pacientes também não apresentam alterações antropométricas, como alta ou baixa estatura ou micro ou macrocefalia. Destacaremos que para esse grupo de pacientes a causa do TEA é denominada de multifatorial, isto é, resulta da combinação de diversos fatores ambientais e genéticos. Na anamnese deste grupo de pacientes observamos um aumento significativo de familiares de diversos graus com TEA ou outros transtornos neuropsiquiátricos, tais como: déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno opositor desafiador (TOD), depressão, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo (toque), bipolaridade, esquizofrenia.

O TEA complexo, também denominado de sindrômico, é aquele no qual o TEA é uma característica ou comorbidade. Dessa forma, os pacientes apresentam dismorfias, alterações antropométricas, crises convulsivas, manchas hipo ou hiperocrômicas ou outras características que auxiliam na identificação de uma síndrome genética subjacente. Os pacientes sindrômicos representam um terço dos pacientes com TEA e seus principais representantes incluem as síndromes de Rett, Angelman, esclerose tuberosa e alterações cromossômicas e, principalmente, alterações submicroscópicas (deleções e duplicações).

2. ETIOLOGIA

Existem vários autismos dentro do autismo. Essa frase clássica resume a heterogeneidade associada ao TEA. Na grande maioria dos pacientes o TEA tem etiologia

multifatorial, resultante da combinação de diversos fatores ambientais e genéticos que resultam nas suas manifestações clínicas.

3. FATORES AMBIENTAIS

Os fatores ambientais que reconhecidamente aumentam o risco para TEA incluem: **idade avançada dos genitores** (mães acima dos 35 anos e pais acima dos 40-45 anos), **condições maternas prévias ou durante a gestação** (obesidade, diabetes, hipertensão/ pré-eclâmpsia e condições reumatológicas e inflamatórias), **complicações pré-natais** (infecções congênitas; uso de drogas ilícitas no período gestacional, principalmente o uso do álcool; uso de alguns medicamentos, tais como abortivos e anticonvulsivantes), **complicações pós-natais** (prematuridade; baixo peso ao nascer; hipóxia/anóxia; icterícia prolongada). São falsas as associações de TEA com o uso de vacinas, como a tríplice viral, tabagismo e uso de técnicas de reprodução assistida.

E como os fatores ambientais podem aumentar o risco de TEA? A partir da interação destes com o *background* genético de cada pessoa. E como essa interação ocorre? Por meio dos mecanismos epigenéticos que podem alterar a qualidade e a quantidade da expressão de determinados genes sem modificar a sequência de nucleotídeos no DNA. Isto é, os mecanismos epigenéticos podem “ligar e desligar interruptores moleculares” que aumentam ou diminuem a expressão de determinados genes em momentos específicos da formação e diferenciação da sinapses. Esses mecanismos incluem a metilação do DNA, a modificação de histonas e a codificação de diversos RNA não codificantes.

Dessa forma, compreende-se que o TEA pode ser prevenido e que medidas simples, que podem ser orientadas pelo médico generalista, podem reduzir o risco de TEA. Essas medidas incluem orientação sobre: o planejamento familiar (casais evitem ter filhos nos extremos de idade); a gestação não só na melhor idade, mas também na melhor época, isto é, no melhor status de saúde da mulher, com peso ideal, doenças crônicas controladas e imunizações e exames preventivos atualizados; o uso de ácido fólico; evitar a exposição a determinados agentes como álcool, drogas ilícitas e determinados medicamentos, dentre outros.

4. FATORES GENÉTICOS

O nosso background genético, representado pelo nosso genoma, é rico em variações. Um a cada 1.000 nucleotídeos do nosso DNA difere de um DNA de referência. Essas variantes são denominadas de variante de nucleotídeo único (SNV. do inglês, *single nucleotide*

polimorphism) e é essa diversidade que nos faz normalmente diferente um dos outros e porque respondemos de maneiras diferentes aos fatores ambientais.

Quando um grupo de pessoas vai à praia um pequeno número nem bronzeia, sofrem queimadura da pele; um outro pequeno grupo bronzeia bastante e a grande maioria ficam com um bronzeado moderado que será mostrado nas redes sociais. No TEA a explicação é a mesma: as nossas SNV combinadas com os fatores ambientais aos quais somos expostos aumentam ou diminuem o risco para a alteração comportamental.

Não há dúvidas sobre a importância dos fatores genéticos no surgimento do TEA. Ele apresenta a maior herdabilidade dentre os transtornos neuropsiquiátricos (50-90%). A herdabilidade mede a fração da variabilidade do fenótipo que pode ser atribuída à variação genética. Em termos gerais, isso quer dizer que o fenótipo autismo tem forte implicação com as variantes no nosso DNA.

O TEA simples é bastante heterogêneo, resultante da associação de diferentes SNV comuns e de pequeno efeito que quando combinadas aumentam o risco de TEA. Quando esses fatores associados atingem um limiar há o desenvolvimento do TEA. É por isso que quando temos algum familiar com TEA o nosso risco é maior de ter novo parente com TEA quando comparado com outra família na qual não há outros indivíduos afetados. Por isso, é importante uma história familiar detalhada que inclua o questionamento de outros indivíduos com transtornos neuropsiquiátricos.

5. TEA COMPLEXO

A etiologia do TEA complexo ou sindrômico não tem muita relação com fatores ambientais, mas sim com variantes genéticas patogênicas raras únicas, de grande impacto e do tipo *de novo*, isto é, alterações genéticas que não são observadas nos genitores ou outros familiares e que surgiram por mutação nova. Essas variantes genéticas podem ser variantes em um único gene (monogênico), variantes de número de cópia (CNV, do inglês, *Copy Number Variant*), também denominadas de alterações submicroscópicas, ou mesmo as alterações cromossômicas.

As síndromes cromossômicas que podem ter como comorbidade o TEA inclui, por exemplo, a síndrome de Down. As alterações submicroscópicas recebem esta denominação porque não são visualizadas pelo exame citogenético (cariótipo), pois estão abaixo do poder de resolução do microscópio. Elas incluem as síndromes de microdeleção e microduplicação, tais como a síndrome de Williams-Beuren (deleção 7q11.23), Angelman (deleção 15q11-q13), duplicação 16p11.2, dentre outras. Dentre as causas monogênicas o TEA pode ser comorbidade

das seguintes síndromes: Rett, esclerose tuberosa, Phelan-McDermid, Sotos, X-frágil, dentre outras.

Dessa forma, destaca-se que tanto para o TEA simples como para o complexo é essencial a avaliação clínica pelo médico geneticista. As famílias com TEA simples beneficiam-se de atendimento incluindo o aconselhamento genético. Já no TEA complexo, é essencial a definição da síndrome genética subjacente seja somente pela avaliação clínica ou complementada por exames laboratoriais.

Os exames laboratoriais são solicitados a partir da suspeita clínica e pode incluir: o cariótipo; a pesquisa da síndrome do X-frágil, por meio de PCR sensível à metilação; a pesquisa de alterações submicroscópicas pelas técnicas de SNP+CGH array e a avaliação de variantes genéticas de ponto pela técnica de sequenciamento de Nova Geração. As síndromes associadas a genes únicos podem ser definidas pelo sequenciamento específico do gene, como: *MECP2* (Rett), *SHANK3* (Phelan-McDermid), *NSD1* (Sotos) ou painel gênico, como para esclerose tuberosa ou mesmo, técnicas genômicas como o exoma. No TEA complexo o aconselhamento genético é baseado no diagnóstico específico.

BIBLIOGRAFIA

GUPTA, A. R.; STATE, M. W. Autismo: genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. suppl 1, p. s29-s38, maio 2006.

DÍAZ ANZALDÚA, A.; DÍAZ MARTÍNEZ, A. Contribución genética, ambiental y epigenética en la susceptibilidad a los trastornos del espectro autista. **Revista de Neurología**, v. 57, n. 12, p. 556, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

FREITAS, A. M. DE; BRUNONI, D.; MUSSOLINI, J. L. Transtorno do Espectro Autista: Estudo de uma série de casos com alterações genéticas. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 17, n. 2, 2017.

HIROTA, T.; KING, B. H. Autism Spectrum Disorder: A Review. **JAMA**, v. 329, n. 2, p. 157-168, 10 jan. 2023.

CAPÍTULO XXVI

A DOENÇA DE ALZHEIMER PRECOCE

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-26

Ruan Braga Santiago
Tiago Siqueira de Albuquerque
Ruan Christian Braga Uchôa
Rodolfo Basílio Madeira Neto
Leticia Bernardine Silva Arruda
Pedro Brito Nogueira
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define demência como uma deterioração adquirida das capacidades cognitivas, como a memória (registro, armazenamento e recuperação de novas informações) e o pensamento, e de outras habilidades mentais, geralmente acompanhada e ocasionalmente precedida por deterioração do controle emocional, do comportamento social ou motivação, suficientes para comprometer as atividades cotidianas.
2. A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência no ocidente, responsável por mais da metade dos casos, seguida pela demência vascular e pela demência associada à doença de Parkinson, todas categorizadas como formas irreversíveis.
3. A DA manifesta-se pelo início sutil de perda de memória, acompanhada por um quadro demencial lentamente progressivo. Os exames de imagem demonstram uma atrofia difusa do córtex cerebral e aumento secundários do sistema ventricular. A histopatologia demonstra perda neuronal e acúmulo intracelular (emaranhados neurofibrilares) e/ou extracelular (placas de proteína amiloide) de proteínas fibrilares, incluindo os vasos sanguíneos cerebrais (angiopatia amiloide).
4. Aproximadamente 75% da DA é esporádica (não-familiar), ou seja, sem histórico familiar conhecido, enquanto 25% é familiar, ou seja, pelo menos 3 familiares que desenvolveram quadro demencial sugestivo de Alzheimer.

5. Tanto a DA-familiar como a esporádica apresentam as mesmas manifestações clínicas e patológicas e só podem ser diferenciadas pela história familiar e/ou por testes genéticos, ressaltando-se a importância da coleta detalhada da história familiar.
6. A DA-familiar pode ainda ser subdividida em duas formas: a de início tardio (início dos sintomas acima dos 60-65 anos) e a de início precoce (início dos sintomas abaixo dos 60-65 anos).
7. A DA familiar de início precoce (DAfp) corresponde a menos de 5% dos casos de DA e nela preponderam as formas monogênicas associadas a variantes patogênicas nos genes que codificam a proteína precursora-amiloide beta A4 (APP), presenilina-1 (PSEN1) e presenilina-2 (PSEN2).

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer no início do século XX. Ele acompanhou o caso de Auguste Deter, uma alemã que aos 51 anos iniciou um quadro demencial que Alzheimer denominou de demência pré-senil. Após a sua morte, aos 55 anos, após perder completamente a cognição e em decorrência de pneumonia, seu cérebro foi examinado por Alzheimer, que identificou afilamento cortical, placas senis e algo novo: emaranhados fibrilares. Dessa forma, a primeira descrição clínica da doença foi a forma precoce.

A DA é uma doença crônica, neurodegenerativa e incurável, caracterizada pelo início sutil de perda de memória, acompanhada por um quadro demencial lentamente progressivo, capaz de comprometer a autonomia e a qualidade de vida. Dentre as alterações morfológicas da DA está a atrofia cortical progressiva, principalmente no lobo temporal, área essa onde se encontra o hipocampo, responsável por armazenar as memórias de curto prazo e consolidar a memória topográfica. Por causa da atrofia de outros importantes lobos, os pacientes podem apresentar apraxia, afasia e por fim resultar em perda total da funcionalidade mental.

Outros achados comuns incluem confusão mental, falta de julgamento, distúrbios de linguagem, queixas visuais e sintomas psiquiátricos: agitação, retraimento e alucinações. Ocasionalmente, pode ocorrer convulsões, parkinsonismo e hipertonia. A duração típica da doença é de 8 a 10 anos, variando de 1 a 25 anos.

O quadro abaixo resume algumas características clínicas e principais causas de óbito relacionados à DA:

Quadro 1 – Principais sinais, sintomas e causas de óbito na doença de Alzheimer.

Sintomas mais frequentes	Sintomas menos comuns	Possíveis causas de óbito
Distúrbios na memória	Convulsões	Inanição
Confusão e mal julgamento	Parkinsonismo	Desnutrição
Problemas de linguagem	Hipertonia	Desidratação
Queixas visuais (até alucinações)	Incontinência	Pneumonia

A DA é o tipo mais comum de demência nos países ocidentais, comprometendo aproximadamente 5% de todos os idosos com idade superior aos 70 anos. Estima-se que, no mundo, existam cerca de 35,6 milhões de pessoas e, no Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas com DA, a maior parte deles ainda sem diagnóstico. Além disso, é importante ressaltar que com o envelhecimento natural da população, maior será a prevalência de DA, que tem elevados custos emocionais para familiares, cuidadores e para os sistemas de saúde.

O médico da atenção básica deve estar ciente das manifestações clínicas, que podem ser sutis no início da história natural da doença, assim como compreender a importância da coleta da história familiar detalhada para a diferenciação entre os casos familiares e não-familiares da DA, já que ambas apresentam as mesmas manifestações clínicas e patológicas.

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DA é clínico e em 90% dos casos os achados patológicos podem ser confirmados após o óbito. É importante ressaltar a importância do diagnóstico diferencial, pois eles incluem causas reversíveis de demência, tais como causas endocrinológicas (hipotireoidismo e hiperparatireoidismo); metabólicas (deficiência de B12 e tiamina); hidrocefalia de pressão normal; tumores (meningioma) e intoxicação medicamentosa.

Para o diagnóstico diferencial é crucial anamnese, exame físico geral e neurológico, testes cognitivos e exames complementares. A anamnese deve ser feita tanto com o paciente quanto com os cuidadores, pois são avaliadas as atividades da vida diária (AVD) e sintomas neuropsiquiátricos. Esses últimos tendem a ser mais proeminentes em estágios mais tardios da doença.

O exame neurológico geralmente é completamente normal nos estágios iniciais da doença, porém podem surgir outros sintomas, tais como: parkinsonismo, hipertonia, parkinsonianas, apraxia da marcha na evolução natural da doença.

A neuroimagem, incluindo tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio, é bastante significativa na avaliação do déficit cognitivo progressivo com o intuito de identificar tumores ou outras causas reversíveis de demência. Esses exames não detectam um padrão específico da DA, mas com a progressão da doença pode ser observado atrofia cortical

difusa e hipocampal. Atualmente, outros exames de imagem mais modernos como o PET-CT/FDG, o PET-amiloide e o PET-tau e biomarcadores no líquido e no plasma têm sido utilizados, principalmente para o diagnóstico de formas atípicas e mais precoce de DA.

3. ETIOLOGIA E FENÓTIPOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Aproximadamente 75% da DA é esporádica, ou seja, são casos únicos nas suas famílias ou sem história familiar reconhecida de DA. Neste grupo de paciente a etiologia é multifatorial, resultante da associação entre diferentes fatores ambientais e genéticos. Pesquisas identificaram pelo menos 20 genes de susceptibilidade para a DA. Muitos desses genes têm papel no desenvolvimento do cérebro, na organização do citoesqueleto e na função imunológica. Por serem genes apenas de susceptibilidade, não está indicado a realização de nenhum teste genético para os pacientes com DA sem história familiar.

A DA familiar (forma hereditária) é caracterizada pela presença de pelo menos 3 familiares com quadro demencial sugestivo de doença de Alzheimer. Esse grupo corresponde a 25% do total de pacientes e podem ser subdivididos em duas formas: a de início tardio (início dos sintomas acima dos 60-65 anos) e a de início precoce (início dos sintomas abaixo dos 60-65 anos). É nesse grupo que prepondera as formas herdadas da doença e que se beneficiam de testes genéticos capazes de definir diagnóstico precoce e permitir aconselhamento genético.

Os três genes que devem ser investigados são os que codificam a proteína precursora-amiloide beta A4 (APP), localizado no cromossomo 21 e responsável por 10-15% dos casos; a presenilina-1 (PSEN1), localizado no cromossomo 14 e responsável por 20-70% dos casos e a presenilina-2 (PSEN2), localizado no cromossomo 1 e responsável por 5% dos casos. As variantes patogênicas nesses genes são responsáveis pela superexpressão da proteína amiloide A β 42, que é provavelmente a principal “neurotoxina” nestas formas da doença de Alzheimer.

Por fim, é importante destacar o papel de uma gene de predisposição denominado Apolipoproteína E (APOE). O gene APOE tem três variantes alélicas principais (ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4) que codificam diferentes isoformas da proteína ApoE. A presença do alelo ϵ 4 em heterozigose (APOE ϵ 3/ ϵ 4) ou em homozigose (APOE ϵ 4/ ϵ 4) aumenta o risco de DA de início precoce e tardio, mas não é suficiente para causar doença. Dessa forma, o principal efeito do alelo ϵ 4 parece ser o de antecipar a idade de início dos sintomas (em média 5–10 anos na presença de um alelo e de 10–20 anos nos homozigotos ϵ 4/ ϵ 4) naqueles com uma doença ou suscetibilidade à doença de Alzheimer. A pesquisa dos alelos de APOE não está indicada de forma rotineira na prática clínica.

BIBLIOGRAFIA

YANG, H. D. et al. History of Alzheimer's disease. **Dementia and neurocognitive disorders**, v. 15, n. 4, p. 115, 2016.

GRAFF-RADFORD, J. et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. **Lancet neurology**, v. 20, n. 3, p. 222–234, 2021.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 24, p. 5789, 2020.

JEFFERIES, K.; AGRAWAL, N. Early-onset dementia. **Advances in psychiatric treatment: the Royal College of Psychiatrists' journal of continuing professional development**, v. 15, n. 5, p. 380–388, 2009.

CHÉTELAT, G. Multimodal neuroimaging in Alzheimer's disease: Early diagnosis, physiopathological mechanisms, and impact of lifestyle. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 64, n. s1, p. S199–S211, 2018.

FIRTH, H. V.; HURST, J. A. **Oxford desk reference: Clinical genetics and genomics**. 2. ed. London, England: Oxford University Press, 2017.

DAVID PERKIN, G. **Atlas mosby em cores e texto de neurologia**. [s.l.] Editora Manole Ltda, 1998.

LARRY JAMESON, J. et al. **Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes**. [s.l.: s.n.].

PARTE 6 – ALGUMAS SÍNDROMES FRECUENTES



CAPÍTULO XXVII

SÍNDROME DE MARFAN: DIAGNÓSTICO

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-27

Cauã Pimenta do Nascimento
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A síndrome de Marfan é uma doença do tecido conjuntivo com padrão autossômico dominante.
2. Acomete, principalmente, os sistemas cardiovascular, esquelético e ocular.
3. Apresenta critérios diagnósticos que facilitam o diagnóstico clínico.
4. Possui características semelhantes a várias outras síndromes, por conta disso, faz-se necessário atentar para os diagnósticos diferenciais.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan (SM) é uma doença multissistêmica do tecido conjuntivo. Sua incidência é de aproximadamente 1 a cada 5.000 indivíduos. Seu padrão de herança é o autossômico dominante e está associado a variantes patogênicas no gene que codifica a fibrilina-1 (*FBN1*), principal componente das microfibrilas da matriz extracelular.

2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SM é uma condição pleiotrópica, isto é, vários sistemas são afetados e as principais manifestações envolvem os sistemas cardiovascular, ocular e esquelético, tendo a dilatação e dissecção da aorta como os eventos mais importantes e ameaçadores à vida.

Atentando-se para os fatores de risco da SM, o diâmetro da aorta superior a 5 cm, a rápida progressão da dilatação aórtica (mais de 0,5 cm por ano), antecedentes familiares de dissecção, reduzida distensibilidade da aorta e presença de insuficiência aórtica moderada a severa requerem a devida atenção.

A seguir estão resumidas as principais características clínicas:

Quadro 1 – Principais sistemas acometidos e suas manifestações clínicas na síndrome de Marfan.

Sistemas	Manifestações clínicas e comorbidades
Cardiovascular	Dilatação da raiz da aorta e da aorta ascendente proximal com apagamento da junção sino-tubular.
Esquelético	Crescimento desproporcional dos ossos dos membros superiores e inferiores Escoliose toracolombar
Tórax	<i>Pectus excavatum</i> ou <i>pectus carinatum</i>
Ocular	Luxação do cristalino (<i>ectopia lentis</i>)
Face	Dolicocefalia; Palato ogival; Apinhamento dentário; Retrognatia ou micrognatia
Nervoso	Ectasia da dura-máter

3. DIAGNÓSTICO

Em 1996 surgiram os critérios diagnósticos de Ghent, englobando as várias manifestações da SM e seu envolvimento de vários sistemas com a história familiar. Entretanto, devido às limitações, em 2010 foi proposta uma revisão dos critérios diagnósticos de Ghent, de modo a proporcionar o diagnóstico precoce da doença, evitar diagnósticos ambíguos e facilitar o acompanhamento dos doentes.

Atenção: Já com o valor medido da raiz da aorta, verificar a necessidade de correção de acordo com a idade e a área de superfície corporal e interpretado de acordo com o Z-score.

Os critérios diagnósticos podem ser visualizados nos Quadros 2 e 3.

Quadro 2 – Critérios diagnósticos da síndrome de Marfan.

Na AUSÊNCIA de história familiar
a) Diâmetro da Aorta ($z \geq + 2DP$) + Ectopia lentis b) Diâmetro da Aorta ($z \geq + 2DP$) + variante em <i>FBN1</i> c) Diâmetro da Aorta ($z \geq + 2DP$) + critérios sistêmicos ≥ 7 d) Ectopia lentis + variante em <i>FBN1</i> descrita em pacientes com aneurisma de aorta
Na PRESENÇA de história familiar
a) Ectopia lentis + História familiar de Marfan b) Critérios sistêmicos ≥ 7 + História familiar de Marfan c) Diâmetro da Aorta $\geq + 2 DP$ (acima dos 20 anos) ou $\geq + 3 DP$ (abaixo dos 20 anos) + História familiar de Marfan
Outros diagnósticos:

- 1) Ectopia lentis com ou sem critério sistêmico **E** com variante em *FBN1* descrita em pacientes com aneurisma de Aorta ou sem variante em *FBN1* = síndrome de ectopia lentis
- 2) Diâmetro da Aorta < + 2DP **E** com critérios sistêmicos ≥ 5 , com pelo menos um achado esquelético e sem ectopia lentis = fenótipo MASS
- 3) 3) Prolapso de valva mitral **E** diâmetro da Aorta < + 2DP **E** critério sistêmico ≥ 5 sem ectopia lentis = síndrome de prolapso de valva mitral

***Observação:** sem características discriminatórias de síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz ou síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular e depois de realizados testes genéticos apropriados (*TGFRI/II*, bioquímica do colágeno, *COL3A1*). Outras condições/genes surgirão com o tempo

DA, diâmetro da aorta nos seios de Valsava acima do Z-score indicado ou dissecação da raiz da aorta; **COL3A1**, gene *COL3A1*; **EL**, ectopia lentis; **SEL**, síndrome da ectopia lentis; **FBN1**, gene fibrilina-1; **MASS**, miopia, prolapso da válvula mitral, dilatação borderline da raiz da aorta ($Z < 2$), estrias, achados esqueléticos; **MVP**, prolapso da válvula mitral; **MVPS**, síndrome de prolapso da válvula mitral; **Sist**, score sistêmico; **SM**, síndrome de Marfan; **TGFRI/II**, gene receptor do fator beta de transformação do crescimento I/II; **Z**, Z-score.

Quadro 3 – Pontuação para as avaliações do escore sistêmico da síndrome de Marfan.

Escore Sistêmico
Sinal do punho e do polegar = 3 (sinal do punho ou do polegar = 1)
Pectus carinatum = 2 (pectus excavatum ou assimetria do tórax = 1)
Desvio em valgo do retro pé = 2 (pés planos -1)
Pneumotórax = 2
Ectasia dural = 2
Protusão acetabular = 2
Redução ratio segmento superior/segmento inferior e aumento da altura/comprimento dos braços e escoliose não severa - 1
Escoliose ou cifose toracolombar = 1
Redução da extensão do cotovelo = 1
Características faciais (3/5) --- 1 (dolicocefalia, enoftalmia, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, hipoplasia malar, retrognatismo)
Estrias da pele = 1
Miopia > 3 dioptrias --- 1
Prolapso da válvula mitral (todos os tipos) = 1
Total máximo: 20 pontos. Escore ≥ 7 indica envolvimento sistêmico

4. EXAMES

Saber qual exame solicitar ao paciente pode ajudar bastante no diagnóstico, seja ele precoce ou não. Isso posto, é essencial que o profissional saiba quais exames solicitar para dar continuidade e avaliar a situação do paciente.

Abaixo, segue a lista com os principais exames diagnósticos da SM e sua utilidade:

Quadro 4 – Os principais exames diagnósticos da síndrome de Marfan.

Exame	Utilidade
Ecocardiograma, aortograma, ressonância magnética e tomografia computadorizada da aorta	Medição da raiz da aorta e detecção de prolapso da válvula aórtica
Exame de lâmpada de fenda	Anormalidades do cristalino

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Há muitas síndromes que possuem achados semelhantes e que por conta disso podem dificultar o verdadeiro diagnóstico. Nessa perspectiva, existem várias síndromes que se assemelham com a SM, sabendo disso, o profissional deve ficar atento para essas peculiaridades a fim de realizar o melhor diagnóstico nas condições possíveis.

Abaixo, veja uma lista com diagnósticos diferenciais mais importantes da SM:

Quadro 5 – Diagnóstico diferencial, alterações nos genes e as consequências dessas alterações.

Diagnóstico diferencial	Gene	Características discriminantes
Síndrome de Loey-Dietz (LDS)	<i>TGFBR1/2</i>	Úvula bífida/fenda palatina, tortuosidade arterial, hipertelorismo, aneurismas arteriais e aórticos difusos, craniossinostose, pé torto, instabilidade da coluna cervical, pele fina e aveludada, hematomas fáceis
Aracnodactilia contratural congênita	<i>FBN2</i>	Orelhas “amassadas” e contraturas
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	<i>FBN1</i> e outros	Craniossinostose e deficiência intelectual
Síndrome de ectopia lentis	<i>FBN1</i> <i>LTBP2</i> <i>ADMTSL4</i>	Ausência de dilatação da raiz aórtica
Homocistinúria	<i>CBS</i>	Habitus marfanoide, acidente vascular encefálico, deficiência intelectual e alta miopia/ectopia lentis
Síndrome familiar de aneurisma da aorta torácica	<i>TGFBR1/2</i> <i>ACTA2</i>	Ausência de manifestações esqueléticas e livedo reticular
Síndromes de Ehlers-Danlos (tipo vascular, valvular, cifoescoliótico)	<i>COL3A1</i> <i>COL1A2</i> <i>PLOD1</i>	Aneurisma de artéria de tamanho médio, insuficiência valvular grave, pele translúcida, cicatrizes distróficas, características faciais

BIBLIOGRAFIA

COELHO, S. G.; ALMEIDA, A. G. Síndrome de Marfan revisitada–da genética à clínica. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 39, n. 4, p. 215-226, 2020. ISSN 0870-2551.

RADKE, R. M.; BAUMGARTNER, H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. **Heart**, v. 100, n. 17, p. 1382-1391, 2014. ISSN 1355-6037.

YUAN, S.-M.; JING, H. Marfan's syndrome: an overview. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 128, p. 360-366, 2010. ISSN 1516-3180.

LOEYS, B. L. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. **Journal of medical genetics**, v. 47, n. 7, p. 476-485, 2010. ISSN 0022-2593.

ADES, L. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. **Heart, Lung and Circulation**, v. 16, n. 1, p. 28-30, 2007. ISSN 1443-9506

CAPÍTULO XXVIII

SÍNDROME DE MARFAN: MANEJO CLÍNICO

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-28

Esaú Lima Brasilino de Freitas
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. Aneurismas aórticos são a principal causa de mortalidade na síndrome de Marfan. A formação destes é garantido por um sinergismo entre a distrofia da túnica média e do estresse hemodinâmico inerente da aorta.
2. O crescimento exagerado de estruturas lineares, como os membros, predispõem ao desenvolvimento de escoliose, definida por um ângulo de Cobb $> 10^\circ$, e de dismorfias esqueléticas, como *pectus carinatum* e *pectus excavatum*.
3. Problemas oculares são comuns na síndrome de Marfan, subluxação do cristalino e miopia afeta aproximadamente metade dos indivíduos com a síndrome, pode ocorrer também descolamento de retina, catarata precoce e glaucoma.
4. A prática esportiva deve ser regrada. Exercícios físicos de alta intensidade estática e os que exigem contato físico direto devem ser evitados, pois intensificam o acometimento cardiovascular.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan (SM) é pleiotrópica (multissistêmica), por isso se faz necessário avaliar os principais sistemas afetados que têm impacto na morbimortalidade. Logo, o acompanhamento deve ser multidisciplinar com avaliação regular cardiovascular, ocular e musculoesquelética.

Na anamnese, a revisão da história familiar deve ser revisada regularmente, com o objetivo de identificar parentes que devem ser clinicamente avaliados, já que 75% dos pacientes SM têm um dos genitores afetados (25% dos casos são “*de novo*”). No exame físico, deve ser dada uma atenção especial à inspeção do tronco e proporção corpórea e à ausculta

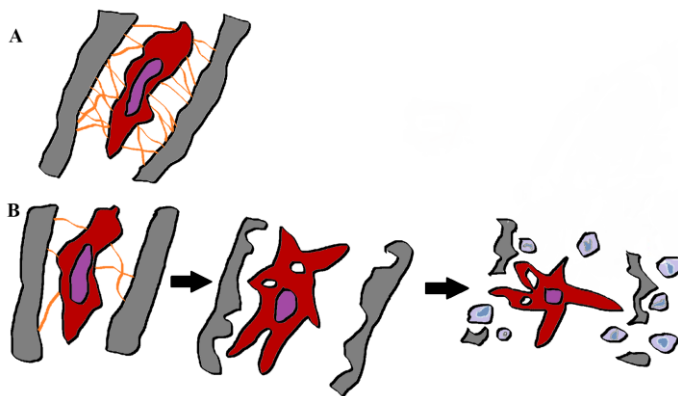
cardíaca. Além disso, é necessária avaliação com exames complementares por meio de exames imagiológicos (radiografias e ecocardiograma) e avaliação especializada, principalmente com a oftalmologia.

2. ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR

Este sistema é o principal responsável pela morte prematura em pacientes com SM, em virtude da maior facilidade que estes possuem em desenvolver aneurismas aórticos em consequência da patogênese da síndrome e do estresse hemodinâmico natural que a aorta sofre, sendo a dissecação de aorta a geradora de mortalidade em pacientes adultos com SM. Além disso, a regurgitação da válvula mitral na insuficiência cardíaca congestiva constitui uma causa de morte em crianças com SM.

A causa de aneurismas é ilustrada na figura 1 na sua forma histológica para a patogênese.

Figura 1. (a) Representação esquemática do mecanismo de ligação da célula muscular lisa para com as lâminas elásticas adjacentes através de filamentos de conexão compostos por fibrilina-1. (b) Modelo de elastólise na síndrome de Marfan, mostrando que o déficit de filamentos de fibrilina-1 origina uma alteração no programa sintético da célula muscular lisa que proporciona uma destruição das estruturas elásticas de modo precoce, à qual se associa uma infiltração de células inflamatórias na túnica média do vaso sanguíneo precipitando o seu colapso estrutural. Adaptado de COELHO, S. G. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. Revista Portuguesa de Cardiologia. v. 39, n. 4, p. 215-226, abr. 2020.



Por causa de uma maior chance de dissecação de aorta devido a aneurisma, a classificação de Stanford é a principal usada para sistematizar os tipos de dissecações de aorta, além de avaliar a gravidade do aneurisma e direcionar o tipo de tratamento. A classificação é apresentada a seguir no Quadro 1.

Quadro 1 – Tabela referente à classificação de Stanford para dissecções de aorta, podendo ser usada para verificar a gravidade de aneurismas de aorta em pacientes com SM.

TIPOS	SEGMENTOS ENVOLVIDOS	TRATAMENTO
Tipo A	Envolve a aorta ascendente, independentemente do local da ruptura íntima primária. A dissecção tipo A é definida como uma dissecção proximal à artéria braquiocefálica.	Necessariamente cirúrgico.
Tipo B	Origina-se distalmente à artéria subclávia esquerda e envolvendo apenas aorta descendente.	Cirúrgico ou medicamentoso.

O tipo A é comumente tratado de modo cirúrgico em virtude da alta letalidade que o envolve, sendo dispensado neste caso a terapia medicamentosa isolada. Já no tipo B, foi constatado que não há diferenças na mortalidade ao se optar entre uma terapia medicamentosa ou de reparo cirúrgico, ambas de modo isolado.

O prognóstico de um aneurisma é avaliado considerando os seguintes fatores:

- Diâmetro da aorta superior a 5 cm;
- Progressão da dilatação aórtica maior que 0,5 cm por ano;
- Antecedentes familiares de dissecção;
- Redução da distensibilidade da aorta;
- Presença de insuficiência aórtica de moderada a severa.

Esses fatores dizem respeito a aneurisma diagnosticados, contudo, na avaliação de crianças com SM é visto que o desenvolvimento de Prolapso da Válvula Mitral (PVM) tende a ocorrer antes da formação de aneurismas (mais de 60% dos casos), então a ausculta cardíaca deve visar um diagnóstico precoce de qualquer insuficiência cardíaca congestiva gerada por regurgitação, sendo a principal causa para indicação cirúrgica em crianças com SM. Degerações na válvula tricúspide também podem vir a ocorrer, assim como dilatação proximal do tronco pulmonar.

Notar também durante a ausculta respiratória que devido às deformidades ósseas relacionadas ao tipo de tórax (*pectus excavatum* e *pectus carinatum*) e às curvaturas vertebrais (escoliose e cifoescoliose), é comum que o padrão respiratório de um paciente com a SM seja do tipo restritiva, o que explica uma fácil ocorrência de pneumotórax e de pneumotórax.

Em decorrência destes acometimentos, a terapia farmacológica objetiva diminuir o estresse hemodinâmico inerente a aorta. Betabloqueadores e anti-hipertensivos, como captopril e losartana, são usados para este fim, e há uma melhora significativa quando os dois tipos são usados simultaneamente, cabendo esta decisão ao cardiologista ou geneticista com

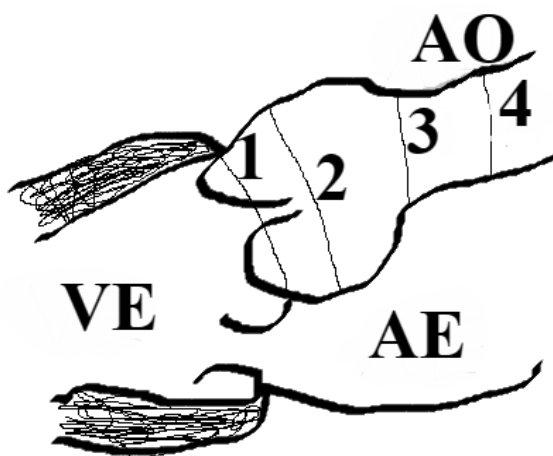
experiência neste âmbito (Quadro 2), em virtude de chances significativas de processos alérgicos.

Quadro 2 – Princípios na terapia medicamentosa em pacientes com SM.

Idade	Não importa, quando há casos de dissecação de aorta na família, ou quando o gene patogênico é envolvido no acometimento aórtico.
Dose	Não depende da pressão arterial, visto o objetivo ser uma prevenção de um desenvolvimento maior de um possível aneurisma, ou mesmo quando não há.
Otimização de dose	Uso de um fármaco antes da administração de outro, para se causar um sinergismo.
Gravidez	Evitar uso de bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA), ou se a gravidez tiver sido antecipada.
BRA (bloqueadores de receptores de angiotensina)	Evitar uso de anti-hipertensivos sem evidência de eficácia.

Para obter resultados de resposta ao tratamento é preciso a realização de exames imagiológicos da aorta. A forma mais comum de se avaliar qualitativamente a aorta é por meio da ecocardiografia transtorácica (figura 2). A ressonância magnética é usada para fins de reparo cirúrgico, pois possui melhor resolução para se estudar a área afetada. Em todos esses exames deve-se relacionar o tamanho da dilatação aórtica com o peso e altura do paciente através de calculadoras específicas de Z-escore da raiz aórtica. A principal indicação para o reparo cirúrgico é um diâmetro maior que 5 cm no seio de Valsalva na raiz da aorta, ou um aumento progressivo de 0,5 - 1,0 cm anual.

Figura 2. Diagrama da raiz aórtica como visto na ecocardiografia. O diâmetro da aorta deve ser medido no anel aórtico (1), nos seios de Valsalva (2), na crista supra-aórtica (3) e na aorta ascendente proximal (4). Na síndrome de Marfan, a dilatação geralmente começa nos seios de Valsalva, portanto, essa medida é crítica no monitoramento da evolução inicial da condição. Os diâmetros devem estar relacionados com valores normais para a idade e a área de superfície corporal. VE, ventrículo esquerdo; AE, átrio esquerdo; AO, aorta.



Quando é preciso a realização de reparo de um aneurisma de aorta ascendente, é observado que a suscetibilidade para a formação de novos aneurismas no arco aórtico, aorta descendente ou abdominal se torna maior de forma decrescente, respectivamente. Por isso, o monitoramento após uma cirurgia corretiva deve se concentrar mais nos demais segmentos da aorta após correção cirúrgica.

Quadro 3 – Resumo de pontos na avaliação cardiovascular de indivíduos com SM.

Avaliação	Evolução	Manejo
Raiz aórtica e válvula mitral	<p>Ecocardiografia transtorácica, a fim de examinar aneurismas de aorta e qualidade da válvula mitral;</p> <p>Utilizar calculadora para Z-escore para avaliar a dimensão da raiz da aorta;</p> <p>Usar classificação de Stanford;</p> <p>Examinar fatores de risco para dissecação de aorta.</p>	<p>Encaminhamento ao cardiologista;</p> <p>Realização anual de exames imagiológicos. Ou, a cada 6 meses nos casos mais graves em que há rápida evolução de aneurismas, ou quando se trata de crianças;</p> <p>Terapia farmacológica individual e cuidadosa com betabloqueadores com aorta com percentil 95 para área de superfície corporal. Considerar o sinergismo com anti-hipertensivo;</p> <p>Em caso de mutação conhecida no gene <i>FBN1</i>, considerar terapia farmacológica com antagonista de beta-TFG;</p> <p>Cirurgia considerada em diâmetro de raiz aórtica maior que 5 cm, ou progressão de 0,5 - 1,0 cm por ano.</p>
Sistema respiratório	<p>História clínica de dispneia e dor torácica;</p> <p>Realizar radiografia simples caso necessite;</p> <p>Pacientes tendem a ter um padrão respiratório do tipo restritivo, não excluindo hipótese de pneumotórax;</p> <p>Deformações graves do tórax são indicados para correção cirúrgica.</p>	<p>Caso haja presença de bolhas apicais, sendo frequente na SM, só merece tratamento se ocorrer rompimento no local;</p> <p>Tratamento de pneumotórax por drenagem do ar;</p> <p>Na recorrência de pneumotórax e outros agravos, considerar pleurodese.</p>

<p style="text-align: center;">Gravidez</p>	<p>Ideal é a avaliação para a estabilização do funcionamento cardiovascular antes de engravidar, por meio de exames de imagem seriado, sendo esta gravidez de alto risco; Análise do diâmetro da aorta de modo individual, considerando a idade de dissecação de aorta em casos na família;</p> <p>Diâmetro aórtico maior que 45 mm indica demanda por maior monitoramento durante toda a gestação, parto e pós-parto;</p>	<p>Acompanhamento com cardiologista, geneticista e obstetra;</p> <p>Caso haja necessidade de cirurgia antes da gravidez, é recomendável a necessidade de preservar a válvula, para não ser preciso o uso de anticoagulantes, que podem ter efeito adverso sobre o feto;</p> <p>Consultas rotineiras em obstetrícia como paciente de alto risco, e efetuar ecocardiografia a cada 2 ou 3 meses;</p> <p>Betabloqueadores podem ter efeitos adversos no feto, causar hipoglicemia, apneia, e bradicardia na paciente. Considerar quais betabloqueadores utilizar, bem como outras terapias;</p> <p>Hipertensão na gravidez. Evita-se BRAs, inibidores de ECA, e bloqueadores dos canais de cálcio. Considerar metildopa, hidralazina e labetalol;</p> <p>Parto cesariano nos casos de complicação obstétrica, diâmetro de aorta > 45mm, e alto risco de dissecação.</p>
--	--	---

3. ACOMETIMENTO MUSCULOESQUELÉTICO

O acometimento do sistema ósseo e muscular na SM é característico e o acompanhamento de sua evolução e tratamento de possíveis manifestações devem ser apoiadas por um seguimento preciso de deformidades e complicações, e por encaminhamentos a especialistas.

Pontos importantes a serem analisados em pacientes com SM estão resumidos no Quadro 4.

Quadro 4 – Principais pontos a serem atentados em consultas de rotina na SM.

Avaliação	Evolução	Manejo
Crescimento	Grau de dolicostenomelia através das medidas de envergadura, altura e segmento inferior do corpo (da borda superior da sínfise púbica até a face plantar do pé); Utilizar as proporções para comparar com médias: segmento superior do corpo ÷ segmento inferior do corpo; envergadura ÷ altura.	Meninas em pré-puberdade com altura excessiva para sua idade óssea, para reduzir altura adulta final, usa-se terapia com dose alta de estrogênio em conjunto com progesterona, sob orientação de endocrinologista. Este método tem maior eficácia quando se inicia antes da puberdade (8 ou 9 anos), mas possui consequências psicológicas consideradas; De modo similar para os meninos que visam prevenir grande altura, neste caso se faz com testosterona.
Desenvolvimento motor	Avaliado a cada consulta de rotina na atenção pediátrica; Atrasos neste caso podem ser devido a Hiperextensibilidade articular.	Acompanhamento por fisioterapeuta é aconselhável.
Sistema musculoesquelético	Radiografias simples feitas regularmente para acompanhar possíveis progressões de curvaturas na coluna vertebral. Em crianças e adolescentes, é provável que curvas que excedam 20° sofram progressão, assim como no adulto quando o ângulo está entre 30°-40°; Avaliar hiper mobilidade articular.	Encaminhamento ao ortopedista eventualmente; Acompanhamento por fisioterapeuta; No caso de <i>pectus excavatum</i> grave, é indicado a correção cirúrgica, em virtude das complicações para possível cirurgia cardiovascular eletiva.

A escoliose é comum na SM e a principal anomalia esquelética que tem potencial para aumentar a morbidade de modo progressivo, surgindo principalmente na adolescência quando ocorre o “estirão” de crescimento e merece vigilância contínua quando grave. Para verificar se há escoliose, ou o desenvolvimento desta, segue-se o exame físico sequencial sugerido no quadro 5 com o paciente descalço e em sua posição em pé relaxado, sempre avaliando se há assimetrias significativas.

Quadro 5 – Modo sequencial (de cima para baixo) para se avaliar o grau de acometimento da escoliose, bem como seu diagnóstico através da manobra de Adams.

Nível dos ombros
Nível das escápulas
Nível da pelve
Centralizar a sétima vértebra cervical com a linha interglútea

Avaliar o triângulo formado pela união dos dois membros superiores com o centro do tronco, se regular ou não
Realiza-se, por fim, a manobra de Adams

A manobra de Adams serve para avaliar a presença de escoliose e é realizada com o paciente inclinado para a frente, com a cabeça o mais abaixada possível (de frente para o chão) sem dobrar os joelhos até que os ombros estejam à altura dos quadris, mantendo pendente os braços e palmas juntas (como uma oração). A assimetria deve ser observada nos hemidorsos. A manobra é positiva quando a corcunda está presente (Adams positivo) e negativo quando ausente (Adams negativo).

Diagnosticada a escoliose, a análise de sua desenvoltura se faz através de radiografias regularmente, sendo a interpretação do acometimento feito por meio da medição do ângulo de Cobb, que a depender de seu valor pode indicar se o seguimento será observacional, ortopédico ou cirúrgico (Quadro 6). Vale ressaltar que é considerado escoliose quando o ângulo de Cobb é maior que 10°.

Quadro 6 – Seguimento da escoliose de acordo com o ângulo de Cobb e recomendações terapêuticas para o acompanhamento de rotina da condição.

Ângulo de Cobb em graus	Opção terapêutica
0 - 25°	Observação seriada
25 - 30° com progressão de 5 - 10°	Ortopédico
30 - 40°	Ortopédico
Maior que 40°	Cirurgia em pacientes esqueleticamente imaturos
Maior que 50°	Cirurgia em pacientes esqueleticamente maduros

No entanto, outras anomalias comuns incluem as do tórax, *pectus carinatum* e *pectus excavatum*, em decorrência de um crescimento acelerado e exagerado da SM. Contudo, o acompanhamento destas formações se dá até o atingimento da maturidade óssea do indivíduo, complicações maiores como a acentuação de um padrão respiratório restritivo merecem tratamento cirúrgico, fora isso, a correção é apenas estética.

4. ACOMETIMENTO OFTALMOLÓGICO

A miopia afeta cerca de 50% dos pacientes, sendo progressiva, enquanto a subluxação do cristalino (*ectopia lentis*) pode chegar a uma frequência de 50%-80%. Além disso, catarata

precoce (10-20 anos mais cedo do que na população em geral), glaucoma e descolamento de retina também podem vir a ocorrer, embora em frequência menor.

Nestes casos, a avaliação por um oftalmologista experiente é o mais habitual. O médico generalista deve, no entanto, registrar regularmente no seguimento o estado oftalmológico no que tange reflexo pupilar, movimentos oculares, campimetria por confrontação, sinais de catarata e glaucoma, e oftalmoscopia, quando houver o oftalmoscópio.

O aconselhamento sobre a realização de autoavaliação sobre sinais e sintomas de descolamento de retina é crítico para uma busca imediata de atendimento médico. É preciso que o paciente, e as pessoas de seu convívio, esteja atento se ocorrer *flashes*, moscas volantes, alterações em campo visual, e uma sensação de “cortina” ou “sombra” sobre a visão

5. ESTILO DE VIDA

Categoricamente, a abordagem se concentra na análise regular da condição da pressão arterial e da prática de esportes. O tabagismo sempre deve ser evitado na SM, em virtude do efeito que este tem sobre o aumento da PA, que é algo propenso nos pacientes com a síndrome. É aconselhável ao paciente que verifique regularmente a PA, que deve estar abaixo de 120/80 mmHg. O uso de descongestionantes nasais devem ser evitados, sobretudo pelo seu potencial efeito estimulatório do coração.

Para a prática de esportes e musculação, além de acompanhamento profissional, é recomendável que se evite esportes de alta intensidade e/ou com contato físico direto, o que resta é a prática daqueles com baixa intensidade dinâmica e de baixa/moderada intensidade estática quando sob a ausência de uma ou mais das seguintes condições:

- Dilatação da aorta (Z-score $\geq 2,0$, ou diâmetro da aorta > 40 mm, ou > 2 desvios padrão da média relativa à área da superfície corporal em crianças ou adolescentes < 15 anos);
- Regurgitação mitral de moderada a severa;
- Disfunção sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção $< 40\%$);
- História familiar de dissecação aórtica com diâmetro aórtico < 50 mm.

A prática de mergulho é indicada para aqueles com grau significativo de pneumotórax recorrente, com o fim de garantir uma maior pressão positiva nos pulmões. Porém, não exclui o acompanhamento profissional nesta prática.

BIBLIOGRAFIA

LEVY D. *et al.* **Aortic Dissection**. Treasure Island (FL): StatPearls, 2023. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722992/>.

COELHO, S. G. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v. 39, n. 4, p. 215-226, abr. 2020. DOI: 10.1016/j.repc.2019.09.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439107/>.

MILEWICZ, D. M. *et al.* Marfan Syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**. v. 7, n. 1, p. 64, set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00298-7>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00298-7#citeas>.

DEAN, J. C. S. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. **European Journal of Human Genetics**. v. 15, n. 7, p. 724-733, maio 2007. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201851. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17487218/>.

Sociedad Argentina de Pediatría. **Adolescent idiopathic scoliosis**. Archivos Argentinos de Pediatría. v. 114, n. 6, p. 585-594, dez. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27869435/>.

Cassidy, S. B. *et al.* **CASSIDY AND ALLANSON'S MANAGEMENT OF GENETIC SYNDROMES**. 4 ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2021.

CAPÍTULO XXIX

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS: VISÃO GERAL E SUBTIPOS

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-29

Gilberto de Barros Freitas Junior
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) compreende um grupo heterogêneo de doenças genéticas que acometem o sistema conjuntivo, mais precisamente a fibra mais comum desse tecido: o colágeno. Dessa forma, a SED é um exemplo de colagenopatia (doenças do colágeno).
2. As principais manifestações clínicas da SED incluem a hipermobilidade articular, a hiperextensibilidade da pele e a fragilidade tecidual, levando à formação de hematomas. Esses sinais e sintomas variam desde quadros leves a complicações graves e potencialmente fatais (heterogeneidade clínica).
3. A SED apresenta não só heterogeneidade clínica (13 subtipos), mas também genética, uma vez que pode acometer a síntese de diferentes tipos de molécula de colágeno (tipo I, III e/ou V).
4. A SED mais comum é a do tipo hipermobilidade (hEDS), única que não possui base molecular descrita.
5. O diagnóstico da SED está baseado em critérios clínicos primários e secundários adaptados para cada subtipo, mas a confirmação molecular é essencial devido à sobreposição clínica com os seus subtipos e outras colagenopatias.
6. Por tratar-se de um grupo bastante heterogêneo, a suspeita de SED pelo médico generalista é fundamental, pois permitirá a definição diagnóstica; o seguimento específico, com redução dos riscos associados e aconselhamento genético preciso.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) pertence a um grupo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo, causada por um defeito na biossíntese de colágeno. Essa proteína é encontrada nas articulações, pele e ossos, desempenhando um papel de manutenção e estabilidade estrutural de vários órgãos.

A prevalência da SED é de 1 caso a cada 5000 nascimentos, acometendo igualmente homens e mulheres de todas as etnias. Na maioria dos casos, os indivíduos são assintomáticos ou desenvolvem sintomas leves, porém existem formas graves e potencialmente fatais.

2. PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SED

As principais manifestações clínicas da SED são: hiperextensibilidade da pele, hipermobilidade articular, problemas cicatriciais e facilidade para formar hematomas e, em menores graus, apresentam problemas oculares, gastrointestinais, cardiovasculares e musculoesqueléticos.

A seguir são explicados como identificar as principais características da SED.

O que é hipermobilidade articular?
A hipermobilidade articular refere-se a uma amplitude de movimento nas articulações além do normal. Ela é avaliada de acordo com o escore de Beighton. Um escore > 5 é considerado positivo para a presença de hipermobilidade articular generalizada. Uma vez que a hipermobilidade articular diminui com a idade, os pacientes com uma pontuação de Beighton < 5/9 podem ser considerados positivos com base em suas observações históricas. O escore de Beighton está descrito no próximo capítulo.

O que é hiperextensibilidade da pele?
A hiperextensibilidade da pele refere-se à capacidade excessiva da pele para se esticar e retornar à sua forma original. Isso significa que a pele é mais elástica e flexível do que o normal. Geralmente é mais evidenciada em articulações, face e pescoço. A pele é considerada hiperextensível, se puder ser esticada sobre um recorte padronizado nas seguintes áreas: 1,5 cm para a parte distal dos antebraços e dorso das mãos; 3 cm para pescoço, cotovelo e joelhos; 1 cm na superfície volar da mão (palma).

O que é uma cicatriz atrófica?

A cicatriz atrófica é resultado da perda de tecido e da espessura da pele na área afetada. Ela é caracterizada por uma depressão na pele de aparência mais fina e pálida que o tecido circundante. Nas pessoas com a síndrome de Ehlers-Danlos, essas cicatrizes assumem essas características devido ao fornecimento inadequado de colágeno, essencial para a cicatrização. Isso pode resultar em uma redução na elasticidade e na resistência da pele na área cicatrizada.

3. SUBTIPOS

A síndrome de Ehlers-Danlos é caracterizada por um amplo espectro clínico (heterogeneidade clínica) e por heterogeneidade de locus, caracterizada por variantes patogênicas nos genes que codificam diferentes moléculas de colágeno (tipos I, III e V, por exemplo) e de enzimas que participam do metabolismo do colágeno. Além disso, existe uma grande sobreposição de características entre as diferentes formas clínicas. Dessa forma, é essencial a sua subdivisão em subtipos.

O quadro abaixo resume os subtipos mais comuns e raros de SED.

Quadro 1 – Subdivisão das formas mais frequentes e raras da síndrome de Ehlers-Danlos entre

Subtipos comuns	Subtipos raros
Clássico	Periodontal
Hipermobilidade	Miopático
Vascular	Espôndiloplástica
Cifoescoliótico	Fragilidade corneana
Artrocalásico	Músculo-contratural
Dermatoparaxis	Valvular-cardíaco
	Forma clássica-like

Abordaremos a seguir, os subtipos mais comuns de SED, com os seus critérios maiores e menores e como se dá o seu diagnóstico sugestivo e definitivo.

3.1. SED forma clássica (SEDC)

Quadro 2 – Critérios maiores e menores da SED forma clássica

Subtipo	Critérios maiores	Critérios menores
Clássica (SEDC)	Hipermobilidade articular Hiperextensibilidade da pele Cicatrizes atróficas	Facilidade para contusões Pele macia e aveludada Pele frágil Pseudotumores moluscoides nos cotovelos e joelhos Esferoides/esférulas subcutâneas (lesões endurecidas e móveis palpadas em regiões de contato/pressão) Hérnias (incluindo hérnias incisionais) Pregas epicânticas Complicações da hipermobilidade articular (por exemplo, entorses, luxações/subluxações, pé plano) Manifestações de extensibilidade e fragilidade tecidual (por exemplo, hérnia de hiato, prolapso anal na infância, insuficiência cervical) Histórico familiar de parente de 1º grau que preencha critério clínico

O diagnóstico clínico sugestivo e o definitivo de SEDc estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 3 – Diagnóstico sugestivo e definitivo da SED forma clássica

Critério mínimo sugestivo da SED forma clássica
<p>Critério maior: hiperextensibilidade da pele e cicatriz atrófica associado a: Outro critério maior: hipermobilidade de grandes articulações e/ou pelos menos 3 critérios menores</p>
Diagnóstico definitivo da SED forma clássica
<p>Presença de variante patogênica que justifique o quadro clínico > 90% com variantes em heterozigose em um dos genes que codificam o colágeno do tipo V (<i>COL5A1</i> e <i>COL5A2</i>) Algumas variantes em heterozigose no gene que codifica a molécula de colágeno do tipo I (<i>COL1A1</i>) c.934C>T ou p.(Arg312Cys): aumenta o risco de rupturas vasculares Padrão de herança: Autossômico dominante</p>

3.2. SED do tipo vascular (SEDv)

Quadro 4 – Critérios maiores e menores da SED forma vascular.

Subtipo	Critérios maiores	Critérios menores
Vascular (SEDv)	<p>Histórico familiar de SED vascular com determinação de variante patogênica em <i>COL3A1</i></p> <p>Ruptura arterial em idade jovem</p> <p>Perfuração espontânea do sigmoide na ausência de doença diverticular conhecida ou outra patologia intestinal</p> <p>Ruptura uterina durante o 3º trimestre na ausência de cesárea anterior e/ou rupturas graves periparto do períneo</p> <p>Formação de fístula carotídeo - cavernosa na ausência de trauma</p>	<p>Hematomas de localização não-usual (bochecha ou dorso) ou associado a traumas mínimos</p> <p>Pele fina e translúcida com aumento da visibilidade dos vasos</p> <p>Pneumotórax espontâneo</p> <p>Acrogeria (aparência envelhecida nas extremidades, particularmente nas mãos)</p> <p>Pé torto</p> <p>Luxação congênita do quadril</p> <p>Hipermobilidade de pequenas articulações</p> <p>Ruptura de tendão ou músculo</p> <p>Ceratocone</p> <p>Fragilidade gengival ou aumento do recesso da gengiva</p> <p>Varizes precoces (< 30 anos e nulíparas)</p>

O diagnóstico clínico sugestivo e o definitivo de SEDv estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 5 – Diagnóstico sugestivo e definitivo da SED forma vascular.

Critério mínimo sugestivo da SED forma vascular
Qualquer critério maior ou a combinação envolvendo critérios menores deve levar a investigação molecular
Diagnóstico definitivo da SED forma vascular
<p>Presença de variante patogênica que justifique o quadro clínico</p> <p>Variantes em heterozigose no gene que codificam o colágeno do tipo III (<i>COL3A1</i>). Mais raramente, variantes bialélicas</p> <p>Variantes raras em heterozigose no gene que codifica a molécula de colágeno do tipo I (<i>COL1A1</i>) c.934C>T ou p.(Arg312Cys); c.1720C>T ou p.Arg574Cys; c.3277C>T ou p.Arg1093Cys: aumenta o risco de rupturas vasculares</p> <p>Padrão autossômico dominante. Mais raramente AR</p>

3.3. SED forma cifoesciolítica (SEDcs)

Quadro 6 – Critérios maiores e menores da SED forma cifoesciolítica.

Subtipo	Critérios maiores	Critérios menores
Cifoesciolótico (SEDcs)	<p>Hipotonia muscular congênita</p> <p>Cifoescoliose congênita ou de início precoce (progressiva ou não-progressiva)</p> <p>Hipermobilidade de grandes articulações com luxações/subluxações (ombros, quadris e joelhos)</p>	<p>Hiperextensibilidade da pele</p> <p>Pele com facilidade de hematomas/contusões</p> <p>Ruptura/aneurisma de artérias de médio calibre</p> <p>Osteopenia/osteoporose</p> <p>Esclera azulada</p> <p>Hérnias (umbilical ou inguinal)</p> <p>Deformidade de pectus</p> <p>Habitus marfanoide</p> <p>Pé torto congênito</p> <p>Erros de refração (miopia, hipermetropia)</p> <p>Microcórnea ou fragilidade ou risco de ruptura ocular</p> <p>Dismorfias craniofaciais (orelhas baixo implantadas, epicanto, palato alto e sinofre)</p> <p>Perda auditiva</p> <p>Hiperkeratose folicular</p> <p>Divertículo de bexiga</p>

O diagnóstico clínico sugestivo e o definitivo de SEDcs estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 7 – Diagnóstico sugestivo e definitivo da SED forma cifoesciolótica.

Critério mínimo sugestivo da SED forma cifoesciolótica
<p>Critério maior: hipotonia muscular congênita E cifoescoliose congênita ou de início precoce associado a:</p> <p>Outro critério maior: Hipermobilidade de grandes articulações e/ou pelos menos 3 critérios menores</p>
Diagnóstico definitivo da SED forma cifoesciolótica
<p>Presença de variantes patogênicas bialélicas em <i>PLOD1</i> e <i>FKBP14</i></p> <p>Padrão autossômico recessivo</p>

3.4. SED forma artrocalásica (SEDa)

Quadro 8 – Critérios maiores e menores da SED forma artrocalásica.

Subtipo	Critérios maiores	Critérios menores
Artrocalásico (SEDa)	<p>Luxação congênita bilateral do quadril</p> <p>Hipermobilidade de grandes articulações grave, com múltiplas luxações</p> <p>Hiperextensibilidade da pele</p>	<p>Hipotonia muscular</p> <p>Cifoesciose</p> <p>Osteopenia leve</p> <p>Fragilidade tecidual, incluindo cicatrizes atróficas</p> <p>Pele com facilidade de hematomas/contusões</p>

O diagnóstico clínico sugestivo e o definitivo de SEDa estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 9 – Diagnóstico sugestivo e definitivo da SED forma artrocalásica.

Critério mínimo sugestivo da SED forma artrocalásica
<p>Critério maior: Luxação congênita bilateral do quadril associada a:</p> <p>Outro critério maior: Hiperextensibilidade da pele OU Hipermobilidade de grandes articulações e pelos menos 2 critérios menores</p>
Diagnóstico definitivo da SED forma artrocalásica
<p>Presença de variantes patogênicas em heterozigose em <i>COL1A1</i> e <i>COL1A2</i> (perda completa ou parcial do exon 6)</p> <p>Padrão autossômico dominante</p>

3.5. SED forma dermatoparaxis (SEDd)

Quadro 10 – Critérios maiores e menores da SED forma dermatoparaxis.

Subtipo	Critérios maiores	Critérios menores
Dermatoparaxis (SEDd)	<p>Fragilidade extrema da pele com lesões cutâneas congênicas ou pós-natais</p> <p>Dismorfias craniofaciais (olhos proeminentes, edema de pálpebras e periorbitário, epicanto, fendas palpebrais inclinadas para baixo, esclera azulada, fontanelas amplas)</p> <p>Pele redundante com dobras cutâneas excessivas</p> <p>Aumento do enrugamento das pregas palmares</p> <p>Pele com facilidade de hematomas/contusões</p> <p>Baixa estatura pré-natal</p> <p>Membros curtos (mãos e pés)</p>	<p>Textura de pele macia e pastosa</p> <p>Hiperextensibilidade da pele</p> <p>Cicatrizes atróficas</p> <p>Hipermobilidade articular generalizada</p> <p>Complicações associadas à fragilidade visceral (ruptura de bexiga e diafragma e prolapso retal)</p> <p>Atraso do desenvolvimento</p> <p>Osteopenia</p>

	Hérnia umbilical Complicações perinatais devido à fragilidade do tecido conjuntivo (fratura de crânio, hemorragia intracraniana, cordão umbilical friável, pneumotórax espontâneo)	Hirsutismo Anormalidades dentárias Erros de refração e estrabismo
--	---	---

O diagnóstico clínico sugestivo e o definitivo de SEDd estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 11 – Diagnóstico sugestivo e definitivo da SED forma dermatoparaxis.

Critério mínimo sugestivo da SED forma artrocalásica
Critério maior: Fragilidade extrema da pele E dismorfias craniofaciais associados a: Um outro critério maior e/ou 3 critérios menores
Diagnóstico definitivo da SED forma artrocalásica
Presença de variantes bialélicas em <i>ADAMTS2</i> Padrão autossômico recessivo

Devido à complexidade descritiva da síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper móvel (SEDh), esta será descrita no próximo capítulo.

3.5.1. Diagnóstico Molecular

A tecnologia de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) compõe a primeira linha diagnóstica na suspeita de SED. As duas principais estratégias são os painéis que incluem os genes-alvo ou o próprio exoma. Nas formas recessivas, caso seja descrito apenas uma variante patogênica é importante pesquisar a outra variante por meio de técnicas que identificam deleções (MLPA, array-CGH).

3.5.2. Tratamento

Até o momento não existe uma cura para SED, portanto o manejo clínico é realizado de acordo com os sintomas do paciente.

O acompanhamento médico para esta doença é de extrema importância devido às graves complicações possíveis. Crianças podem apresentar hipotonia e necessitar de fisioterapia específica; medicações podem ser indicadas para diminuir o tempo de sangramento e as dores nas articulações; orientações de trabalho e atividades específicas também são importantes para evitar o risco de trauma e rupturas espontâneas. O acompanhamento cardiovascular também é muito importante.

Traumas devem ser minimizados. Roupas protetoras e coxins podem ajudar. No caso de cirurgias, a homeostase deve ser meticulosa. Feridas devem ser cuidadosamente suturadas e a tensão tissular evitada. Durante a gestação, é obrigatória a supervisão da gestação e do parto. O aconselhamento genético deve ser realizado para todas as formas, incluindo o tipo hipermóvel.

BIBLIOGRAFIA

BUSON, E. SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS, TIPO CLÁSSICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA. TCC (Doutorado em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília. Brasília, p. 1-32. 2021

GENSEMER, Cortney et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. **Developmental Dynamics**, v. 250, n. 3, p. 318-344, 2021.

BRADY, A. F. et al. The Ehlers–Danlos Syndromes, rare types. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**. v. 175, n. 1, p. 70–115, 2017.

MALFAIT, F. et al. The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**.v.175, n.1, p.8-26. 2017

CAPÍTULO XXX

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS DO TIPO HIPERMIBILIDADE

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-30

Francisco Adriano Brito Aguiar Junior
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A síndrome de Ehlers-Danlos do subtipo hiper mobilidade (SEDh) é caracterizada pela tríade comum da SED: hiper mobilidade articular, hiper extensibilidade da pele e fragilidade tecidual.
2. A SEDh é a forma mais branda de SED, porém pode apresentar complicações significativas, principalmente do sistema musculoesquelético (doença articular degenerativa).
3. A SEDh é diagnosticada apenas por critérios clínicos, incluindo a história familiar, uma vez que não possui base molecular definida.
4. A SEDh é o subtipo mais comum e o seu padrão de herança é o autossômico dominante.
5. A SEDh tem prevenção primária e secundária que podem ser realizadas pela atenção básica. Daí a necessidade de o médico generalista reconhecer suas manifestações clínicas e iniciar o tratamento.

1. INTRODUÇÃO

A forma mais comum de síndrome de Ehlers-Danlos é tipo hiper mobilidade (SEDh). Ele é caracterizado pela tríade composta por hiper mobilidade articular, hiper extensibilidade da pele e fragilidade tecidual de forma mais branda que os outros subtipos. Isso não quer dizer que não esteja associada com manifestações graves, tais como: luxações e subluxações articulares aos mínimos traumas; dor articular crônica e doença articular degenerativa. O seu nome está relacionado ao aumento do movimento ativo ou passivo de uma articulação além de sua amplitude normal (hiper mobilidade).

As bases moleculares da SEDh permanecem desconhecidas, o que contrasta com outros subtipos de SED. O diagnóstico é essencialmente clínico, incluindo a descrição de história familiar característica de padrão autossômico dominante.

A importância do médico generalista está em reconhecer e valorizar eos sintomas apresentados pelo paciente, iniciar tratamento visando prevenção primária e secundária e encaminhar o paciente e seus familiares para um centro de referência em doença rara.

2. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A história natural da SEDh cursa em três fases:

- 1) Primeira fase: inclui frouxidão ligamentar em crianças sem queixa de dor, apesar de luxações e subluxações frequentes;
- 2) Segunda fase (fase da dor): há possibilidade de redução da hiper mobilidade, mas há piora da dor;
- 3) Terceira fase (fase da rigidez): os movimento articulares são limitados e há redução das curvas vertebrais com dor crônica.

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A clínica da Síndrome de Ehlers-Danlos é marcada pela hiper mobilidade, por manifestações cutâneas, por fadiga, por dor crônica, por problemas cardiovasculares, por problemas de massa óssea, por problemas neurológicos e da coluna vertebral, por problemas psicológicos e por sintomas gastrointestinais (Quadro 1).

Quadro 1 – Principais manifestações clínicas da SEDh.

Sistema	Manifestações
Cardiovascular	Síndrome da taquicardia ortostática postural e seus sintomas (má qualidade do sono, fadiga, tontura, sintomas gastrointestinais, hipomobildade esofágica, doença do refluxo gastroesofágico, problemas urinários e manifestações cutâneas) ou intolerância ortostática Síncope vasovagal ou hipotensão mediada neuralmente Prolapso da válvula mitral Dilatação da raiz aórtica Fenômeno de Raynaud
Musculoesquelético	Dor musculoesquelética (muitas vezes, diárias) por instabilidade articulares ou dor neuropática Subluxação ou luxação Entorse Lesão de tecidos moles (por exemplo, cisto ganglionares, pseudotumores moluscoide, esferoide e pápulas piezogênicas) Tendinite

Sistema	Manifestações
	Rupturas musculares, ligamentares e de tendões
Neuropsicológico	Ansiedade e depressão
Gastrointestinal	Dor e distensão abdominal Náuseas e vômitos Sintomas de refluxo Alteração do hábito intestinal (constipação e diarreia) Dismotilidade e retardo do esvaziamento gástrico
Genitourinário	Prolapso de órgãos pélvicos Complicações na gravidez e no ciclo menstrual Incontinência urinária Infertilidade
Imune	Distúrbios da ativação de mastócitos (aumento no número ou atividade de mastócitos) relacionados à fadiga Urticária Manifestações cutâneas (pele macia, aveludada com redução da espessura dérmica e aumento da fragilidade da pele) Hipersensibilidade mediada por IgE

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SEDh é clínico e deve ser prontamente reconhecido para o manejo precoce das suas manifestações. Como não há base molecular definida, todos os critérios clínicos devem estar presentes.

- **CRITÉRIO 1: Hiper mobilidade articular generalizada (HAG), por meio do escore de Beighton**

O Sistema de pontuação de Beighton se refere a uma técnica de identificação de hiper mobilidade. É uma escala de 9 pontos e requer a realização de 5 manobras (4 bilaterais passivas, valendo 2 pontos cada, e 1 unilateral ativa, valendo 1 ponto). O escore entre 0 e 3 é considerado normal, enquanto um escore entre 4 e 9 revela frouxidão ligamentar (HAG). As manobras são:

- a) Dorsiflexão passiva da quinta articulação metacarpofalângica além de 90°;
- b) Oposição passiva do polegar em relação ao antebraço (polegar toca o antebraço);
- c) Hiperextensão passiva do cotovelo além de 10°;
- d) Hiperextensão passiva do joelho além de 10°;
- e) Colocar as mãos espalmadas no chão sem dobrar os joelhos;

Escore ≥ 6 para crianças e adolescentes pré-púberes

Escore ≥ 5 para homens e mulheres púberes até 50 anos

Escore ≥ 4 para indivíduos maiores que 50 anos

Caso o indivíduo tenha limitação articular adquirida, em decorrência de cirurgia, por exemplo, e essa condição afete o cálculo do escore de Beighton, a avaliação pode incluir informações históricas usando o questionário de cinco pontos (5PQ) apresentado no “Quadro 1”, em que a resposta “sim” a duas ou mais perguntas sugere hipermobilidade articular com sensibilidade 80 a 85% e especificidade de 80 a 90%.

Quadro 2 – Refere-se às cinco perguntas que devem ser realizadas de acordo com o questionário “5PQ” para avaliar a hipermobilidade articular por meio de informações da história do paciente.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1- Você consegue (ou já conseguiu) colocar as mãos espalmadas no chão sem dobrar os joelhos?2- Você consegue (ou já conseguiu) dobrar o polegar para tocar o antebraço?3- Quando criança, você divertia seus amigos contorcendo seu corpo em formas estranhas ou você conseguia fazer espacates?4- Quando criança ou adolescente, seu ombro ou rótula se deslocou mais de uma vez5- Você se considera “dupla articulação”? |
|--|

Se, na contagem de escore, o paciente estiver 1 ponto abaixo da pontuação de corte específica para idade e sexo, a avaliação de 5 pontos positiva fornecerá o diagnóstico.

Por fim, o uso do sistema de pontuação de Beighton pretende ser um método de triagem diagnóstica. Entende-se que gênero, idade, etnia, treinamento de força, exercícios de alongamento e aquecimento afetam a Hipermobilidade articular e, portanto, a HAG.

- **CRITÉRIO 2: Presença obrigatória de dois ou mais das seguintes características (A-C)**

Características A

1. Pele extraordinariamente macia ou aveludada;
2. Hiperextensibilidade leve da pele;
3. Estrias inexplicadas, como estrias distensas ou avermelhadas nas costas, virilha, coxa, seios e/ou abdômen em adolescentes, homens ou mulheres pré-púberes sem histórico de ganho ou perda significativa de gordura corporal ou peso;
4. Pápulas piezogênicas bilaterais do calcanhar;
5. Hérnia(s) abdominal(is) recorrente(s) ou múltipla(s) (por exemplo, umbilical, inguinal, crural);
6. Cicatrizes atróficas envolvendo pelo menos dois locais e sem a formação de cicatrizes verdadeiramente papiráceas e/ou hemossídicas como visto na EDS clássica;
7. Prolapso do assoalho pélvico, retal e/ou uterino em crianças, homens ou mulheres nulíparas sem histórico de obesidade mórbida ou outra condição médica predisponente conhecida;
8. Apinhamento dentário e palato alto ou estreito;

9. Aracnodactilia, conforme definido em um ou mais dos seguintes: (i) sinal positivo do punho (sinal de Steinberg) em ambos os lados; (ii) sinal do polegar positivo (sinal de Walker) em ambos os lados;

10. Dolicoestenomelia (relação da envergadura/altura $\geq 1,05$);

11. Prolapso da válvula mitral (MVP) leve ou maior com base em critérios ecocardiográficos rigorosos;

12. Dilatação da raiz aórtica com escore $Z > +2$;

Característica B: História familiar positiva, com um ou mais parentes de primeiro grau preenchendo independentemente os critérios diagnósticos atuais para SEDh;

Característica C: Ao menos uma das seguintes complicações musculoesqueléticas:

- a) Dor musculoesquelética em dois ou mais membros, recorrente diariamente por pelo menos 3 meses;
- b) Dor crônica generalizada por ≥ 3 meses;
- c) Luxações articulares recorrentes ou instabilidade articular franca, na ausência de trauma.

• **CRITÉRIO 3: Atender todos os seguintes pré-requisitos:**

1. Ausência de fragilidade incomum da pele, o que deve levar à consideração de outros tipos de SED;
2. Exclusão de outras doenças hereditárias e adquiridas do tecido conjuntivo, incluindo condições reumatológicas autoimunes. Em pacientes com um distúrbio adquirido do tecido conjuntivo (por exemplo, lúpus, artrite reumatoide, etc.), o diagnóstico adicional de SEDh requer o cumprimento das características A e B do Critério 2. A característica C do Critério 2 (dor crônica e/ou instabilidade) não pode ser contados para um diagnóstico de hEDS nesta situação;
3. Exclusão de diagnósticos alternativos que também possam incluir hipermobilidade articular por meio de hipotonia e/ou frouxidão do tecido conjuntivo. Diagnósticos alternativos e categorias diagnósticas incluem, entre outros, distúrbios neuromusculares (por exemplo, SED miopática, miopatia de Bethlem), outras HCTD (por exemplo, outros tipos de SED, síndrome de Loey-Dietz, síndrome de Marfan) e displasias esqueléticas (por exemplo, OI). A exclusão dessas considerações pode ser baseada na história, exame físico e/ou teste genético molecular, conforme indicado.

5. MANEJO

Por não possuir cura, é necessária uma assistência multidisciplinar, dependente das manifestações identificadas ou esperadas.

O tratamento multidisciplinar, preferivelmente, deve ser precoce e incluir fisioterapia, terapia ocupacional e terapia cognitivo-comportamental. Nesse sentido, a avaliação e assistência fisioterapêutica são essenciais, buscando reverter ou minimizar incapacidades ou deficiências físicas e tratar a dor.

Em relação à farmacoterapia, os princípios são semelhantes aos de outras condições de dores crônicas/neuropáticas, podendo incluir também, antidepressivos e antiespasmódicos. Lembrar de estimular os exercícios de baixo impacto, como o Pilates e outros exercícios prescritos pela fisioterapia e/ou fisioterapia. Referenciar o paciente e seus familiares para avaliação com médico geneticista.

BIBLIOGRAFIA

GENSEMER, C. et al. Hypermobility Ehlers-Danlos syndromes: complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. **Developmental Dynamics**, v. 250, n. 3, p. 318-344, 2021.

MARTÍN-MARTÍN, M. et al. Ehlers–Danlos Syndrome Type Arthrochalasia: A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, p. 1870, 2022.

BRADY, A. F. et al. The Ehlers–Danlos Syndromes, rare types. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**. v. 175, n. 1, p. 70–115, 2017.

RILEY, B. The many facets of hypermobility Ehlers-Danlos syndrome. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 120, n. 1, p. 30-32, 2020.

ATWELL, K. et al. Diagnosis and management of hypermobility spectrum disorders in primary care. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 34, n. 4, p. 838-848, 2021.

MALFAIT, F. et al. The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**.v.175, n.1, p.8-26. 2017.

CAPÍTULO XXXI

NEUROFIBROMATOSE DO TIPO 1

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-31

Esaú Lima Brasilino de Freitas
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma síndrome genética de reconhecimento clínico, multissistêmica e caracterizada por múltiplas manchas café-com-leite, neurofibromas e sardas em região de dobra.
2. As manifestações mais graves, porém mais raras, na NF1 incluem gliomas (tumores benignos) do nervo óptico ou de outras regiões do sistema nervoso central, tumores malignos da bainha dos nervos periférico e aumento do risco de neoplasias malignas, como o câncer de mama precoce.
3. O padrão de herança da NF1 é o autossômico dominante, com risco de recorrência de 50% para os descendentes, porém mutações novas ou “*de novo*” ocorrem em metade dos pacientes
4. A NF1 é caracterizada por expressividade variável, isto é, indivíduos de uma mesma família podem apresentar sinais clínicos distintos e com variação da gravidade.
5. O seguimento clínico é interdisciplinar e de preferência em centro especializado em doenças raras. Em toda avaliação é importante questionar se há aumento do volume dos neurofibromas e se há surgimento de dor ou prurido local, pois são sinais de invasão local (“malignização”).

1. INTRODUÇÃO

A neurofibromatose do tipo 1 é uma doença multissistêmica, com padrão autossômico dominante e associada a variantes patogênicas de perda de função no gene *NF1*.

O Quadro 1 resume as principais manifestações clínicas da neurofibromatose do tipo 1 (NF1).

Quadro 1- Principais manifestações clínicas da NF1.

Mácula café-com-leite
Neurofibromas cutâneos e plexiformes
Nódulos de Lisch (hamartomas da íris)
Sardas (efélides) axilares e/ou inguinais
Displasia esfenoidal, ou pseudoartrose da tibia ou outro osso longo
Glioma óptico

2. EPIDEMIOLOGIA

Sua frequência independente do sexo e etnia e a sua incidência é de 1 a cada 2.000 nascimentos, sendo uma das doenças genéticas dominantes mais frequentes. Sua prevalência é maior em coortes mais jovens em comparação com as mais velhas, demonstrando a redução da expectativa de vida, em 8 a 15 anos, devido a neoplasias malignas e a doenças vasculares.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico baseado em critérios estabelecidos (Quadro 2) e é importante recordar que a NF1 apresenta grande variabilidade clínica, inclusive entre familiares (expressividade variável). Dessa forma, a partir do diagnóstico do caso índice, é importante uma avaliação clínica detalhada de todos os parentes de primeiro grau. Além disso, as manifestações clínicas tornam-se mais evidentes após a puberdade e o diagnóstico ser mais fácil em adultos que em crianças. Sendo assim, na suspeita de uma criança que não preencha os critérios clínicos sempre deve ser avaliado os pais (50% dos casos são herdados).

Quadro 2 – Critérios clínicos da NF1.

Critérios Clínicos de Neurofibromatose do Tipo 1 (Probando com ≥ 2 critérios clínicos descritos abaixo)
café-com-leite (MCL), sendo >5 mm no maior diâmetro para pré-púberes e > 15 mm nos pós-púberes)
Efélides em região de dobras (pescoço, axilar ou inguinal)
≥ 2 neurofibromas de qualquer tipo ou 1 neurofibroma plexiforme
Glioma de nervo óptico
≥ 2 nódulos de Lish identificados por exame de lâmpada de fenda ou ≥ 2 alterações coroidais (nódulos brilhantes e irregulares visualizados por tomografia de coerência óptica/imagem de reflectância infravermelha)

Crítérios Clínicos de Neurofibromatose do Tipo 1 (Probando com ≥ 2 critérios clínicos descritos abaixo)
Lesões ósseas típicas (displasia do esfenóide, arqueamento anterolateral da tíbia ou pseudoartrose de qualquer osso longo)

A identificação de dois ou mais dos sinais descritos no Quadro 2 definem o diagnóstico clínico. Exames moleculares, como o sequenciamento do gene *NF1* ou painel gênico incluindo o gene *NF1*, podem ser necessários para diagnóstico diferencial.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O Quadro 3 resume alguns diagnósticos diferenciais da NF1.

Quadro 3 – Principais diagnósticos diferenciais da NF1. A síndrome de Legius também apresenta macrocefalia e dificuldades de aprendizagem, dificultando mais o diagnóstico diferencial quando se trata de pacientes pediátricos.

Síndrome	Tumores	Acometimento cutâneo	Acometimento ocular
Neurofibromatose tipo 1	Neurofibromas (cutâneos, subcutâneos, plexiformes) Glioma óptico Tumor maligno da bainha do nervo periférico Tumor estroma l gastrointestinal Feocromocitoma Câncer de mama Leucemia mielomonocítica juvenil	Manchas café-com-leite Sardas Neurofibromas cutâneos	Nódulos de Lisch Glioma óptico
Síndrome de Legius	Não	Manchas café-com-leite Sardas	Não
Síndrome de Noonan	Neoplasias hematológicas Tumores embrionários (raros)	Manchas café-com-leite	Estrabismos Distúrbio de refração Ambliopia Nistagmo

Além dos diagnósticos descritos acima, é importante destacar que existem outros tipos de neurofibromatose além da NF1 com critérios diagnósticos e genes diferentes (Quadro 4).

Quadro 4 – Critérios diagnósticos dos diferentes tipos de neurofibromatose.

Neurofibromatose tipo 1 Presença de ≥ 2 achados seguintes	Neurofibromatose tipo 2 Presença de qualquer 1 dos seguintes	Schwannomatose Presença de todos os critérios seguintes
≥ 6 manchas café-com-leite, diâmetros > 5 mm na pré-puberdade e > 15 mm na pós-puberdade	Schwannoma vestibular (SV) bilateral antes dos 70 anos	Idade superior a 30 anos 2 schwannomas não-intradérmicos (pelo menos 1 com confirmação histológica) Ausência de critérios para neurofibromatose do tipo 2 Ausência de tumor vestibular em ressonância magnética Ausência de familiar de primeiro grau com neurofibromatose do tipo 2 Teste molecular negativo para neurofibromatose do tipo 2
2 neurofibromas ou 1 neurofibroma plexiforme	SV unilateral antes dos 70 anos e familiar de primeiro grau com diagnóstico de neurofibromatose tipo 2	Ou o seguinte critério: Idade superior a 30 anos com confirmação de schwannoma não-vestibular e familiar de primeiro grau afetado por schwannomatose
Sardas axilares ou inguinais (sinal de Crowe)	Pelo menos 2 dos critérios: Meningioma Schwannoma não-vestibular Neurofibroma Glioma Calcificação cerebral Catarata Familiar de primeiro grau afetado SV unilateral com teste negativo em <i>LZTR1</i>	Segunda possibilidade, atendendo a todos os critérios abaixo: > 45 anos; 2 schwannomas não-intradérmicos (pelos menos 1 confirmado histologicamente) Ausência de disfunção do nervo vestibulococlear (VIII nervo craniano); Ausência de familiar de 1 grau com neurofibromatose do tipo 2 Teste molecular negativo para neurofibromatose do tipo 2
2 nódulos de Lisch (hamartomas da íris)	Meningiomas múltiplos e SV unilateral ou pelo menos 2 dos critérios: Schwannoma não-vestibular Neurofibroma Glioma Calcificação cerebral Catarata	Ou o seguinte critério: Evidência radiográfica de schwannoma não-vestibular com familiares de primeiro grau afetados por schwannomatose

Neurofibromatose tipo 1 Presença de ≥ 2 achados seguintes	Neurofibromatose tipo 2 Presença de qualquer 1 dos seguintes	Schwannomatose Presença de todos os critérios seguintes
Glioma óptico	Identificação de variante patogênica no gene <i>NF2</i>	
Uma lesão óssea distinta: displasia esfenoidal, ou espessamento de córtex de osso longo, com ou sem pseudoartrose		
Familiares com diagnóstico de neurofibromatose do tipo 1, de acordo com os critérios acima		

5. MANEJO CLÍNICO

Deve ser realizado por equipe multiprofissional de preferência em centro de referência de doenças raras ou outro centro especializado. Na suspeita de NF1, o médico generalista deve avaliar e encaminhar com urgência se houver sinais de alerta nos neurofibromas (crescimento, dor local ou perda de função) ou a presença de neurofibromas plexiformes em crianças, pois existe tratamento específico. Além disso, deve avaliar todos os parentes de 1 grau do probando para auxiliar no diagnóstico. Nas pacientes adultas com NF1 é importante explicar e estimular o autoexame das mamas e indicar exame de imagem quando necessário. Também está indicado a realização de hemograma anual pelo risco de neoplasia hematológica.

O Quadro 5 resume o manejo específico associado às manifestações clínicas da NF1.

Quadro 5 – Manejo específico das manifestações clínicas e comorbidades da NF1. Os especialistas incluem: médico geneticista, dermatologista ou especialista em neurofibromatose.

Manifestação	Manejo	Idade de surgimento
Manchas e sardas	Exame da pele Encaminhar para centro de atenção especializada ou especialista se houver várias manchas café com leite e/ou efélides em face ou regiões de dobra Não há tratamento dermatológico específico	Recém-nascido - 10 anos

Manifestação	Manejo	Idade de surgimento
Neurofibromas cutâneos	<p>Exame da pele</p> <p>Encaminhar para centro de atenção especializada ou especialista na presença de neurofibromas e se houver dor ou prurido encaminhar com urgência</p> <p>Dermatologia ou cirurgia plástica avaliarão caso a caso a exérese do neurofibromas (localização, desconforto do paciente ou outros sinais), já que podem recidivar</p>	Fim da infância - adulto jovem
Neurofibroma plexiforme	<p>Exame físico e neurológico anual</p> <p>Encaminhar para centro de atenção especializada ou especialista</p> <p>Solicitar RNM do local afetado principalmente se houver relato de dor, perda de função ou ser esteticamente perturbadora</p> <p>Encaminhar para neurocirurgião, cirurgião ortopédico ou plástico, para avaliação de ressecção das lesões sintomáticas</p> <p>Considerar selumetinibe quando o neurofibroma plexiforme for inoperável e sintomático</p>	Congênito - adulto
Tumor maligno da bainha do nervo periférico	<p>Avaliação multidisciplinar desde o início da suspeita (orienta o tratamento específico)</p> <p>Ressonância magnética regional (com contraste) para delinear anatomicamente o tumor</p> <p>Encaminhar ao cirurgião para biópsia e confirmação histológica</p> <p>Encaminhar ao oncologista</p>	Idade adulta
Nódulos de Lisch	<p>Encaminhar para oftalmologia realizar biomicroscopia (exame com lâmpada de fenda)</p>	Fim da infância - adulto jovem
Glioma óptico	<p>Encaminhar para oftalmologia anualmente se < 10 anos. Adolescentes e adultos de acordo com a necessidade;</p> <p>Ressonância magnética de órbitas e crânio se anormalidades no exame oftalmológico</p> <p>Considerar a continuação de triagem oftalmológica anual para adultos ou por 10-25 anos após o diagnóstico de glioma óptico, caso necessário;</p> <p>Encaminhar ao oncologista ou ao especialista em neurofibromatose nos casos de anormalidades na ressonância magnética.</p>	Recém-nascido - 10 anos

Manifestação	Manejo	Idade de surgimento
Dificuldades de aprendizagem e comportamentais	Encaminhar ao psicólogo ou psicopedagogo para avaliação psicométrica Recomendar a atuação de psicopedagogia, terapia ocupacional, fonoaudiólogo, e apoio acadêmico Considerar encaminhar à neurologia ou à psiquiatria para avaliar terapia farmacológica nas dificuldades de comportamento	Infância - adulto jovem
Escoliose e pseudoartrose de osso longo	Radiografias simples Tranquilizar os pais Encaminhar à ortopedia para a avaliação	Infância - adulto jovem
Hipertensão	Mensurar rotineiramente a pressão arterial, desde a infância (manguito específico) Tratamento farmacológico Investigar possíveis causas da hipertensão, especialmente nos casos de refratariedade ao tratamento farmacológico	Adolescência -adulto
Câncer de mama	Orientar autoexame mensal Realização de mamografia anual a partir dos 30 anos	Adulto, mais precoce que na população em geral

O selumetinib é um medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento de crianças ≥ 2 anos de idade com NF1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis. Ele é uma fármaco oral e inibidor não competitivo específico de ATP das proteínas MEK1/2, participantes da via de sinalização MAPK-ERK. O uso em pacientes pediátricos revelou reduções objetivas no tamanho do tumor, diminuição dos escores de dor, melhora no funcionamento diário, melhora da qualidade de vida e melhora dos resultados funcionais, como força e amplitude de movimento. Ele não está indicado para neurofibromas com transformação maligna.

BIBLIOGRAFIA

LY, K. I.; BLAKELEY, J. O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. **The Medical Clinics of North America**. v. 103, n. 6, p. 1035-1054, nov. 2019.

TAMURA, R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 22, n. 11, p. 5850, maio 2021.

FRIEDMAN, J. M. **Neurofibromatosis 1**. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle, 1998.

Cassidy, S. B *et al.* **CASSIDY AND ALLANSON'S MANAGEMENT OF GENETIC SYNDROMES**. 4 ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2021.

MILLER, D. T. *et al.* Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. **Pediatrics**. v. 143, n. 5, maio 2019.

LEGIUS, E. *et al.* Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. **Genetics in Medicine**. v. 23, n. 8, p. 1506-1513, ago. 2021.

CAMPAGNE, O. *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selumetinib. **Clinical pharmacokinetics**. v. 60, n. 3, p. 283–303, 2021.

CAPÍTULO XXXII

FRAQUEZA MUSCULAR NA INFÂNCIA: DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-32

João Paulo Batista Neto
Antonia Elisabeth Cristhina Batista Mendes
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

PONTOS IMPORTANTES

1. A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é um exemplo de miopatia, doença primária do músculo, de causa genética, assim como as miopatias congênitas, as miopatias metabólicas e as síndromes miotônicas.
2. A DMD pertence ao grupo das distrofias musculares associadas a variantes patogênicas (mutações) no gene da distrofina (*DMD*), localizado em Xp21. Esse gene codifica a proteína de mesmo nome, que participa do citoesqueleto da fibra muscular. A deficiência da distrofina leva à perda definitiva da fibra muscular.
3. Existem duas principais formas de distrofia muscular: A DMD e a distrofia muscular de Becker (DMB). A DMB tem quadro clínico mais brando e mais atípico que a DMD.
4. A DMD deve ser suspeitada em meninos que apresentam fraqueza muscular progressiva e proximal dos membros, de início entre os 2 a 5 anos e com perda da deambulação ao redor dos 9 a 13 anos, associado à pseudo-hipertrofia das panturrilhas e CPK aumentada.
5. Pacientes com DMD podem apresentar ainda atraso no desenvolvimento psicomotor, incluindo atraso na aquisição da marcha ou da fala, podendo evoluir com deficiência intelectual e transtorno comportamental (características de TEA).
6. As mães “portadoras” da variante patogênica no gene *DMD* não apresentam miopatia, porém podem apresentar miocardiopatia. Dessa forma, todas devem ser avaliadas com ecocardiograma.

7. Alguns pacientes com DMD são elegíveis a tratamento específico baseados em oligonucleotídeos antisense. Dessa forma, é essencial que todo paciente com suspeita de DMD realize exame molecular não só para o diagnóstico precoce, mas também para indicar terapia específica.
8. O médico generalista deve reconhecer os sinais clínicos sugestivos de miopatia, propiciando diagnóstico precoce; identificar outros familiares acometidos ou em risco; indicar terapias de suporte e encaminhar aos serviços de atenção especializada (referência).

1. QUANDO DEVO SUSPEITAR DE UMA MIOPATIA NA INFÂNCIA?

De uma forma geral, as miopatias são caracterizadas por fraqueza proximal dos músculos, hipotonia, redução dos reflexos e consequente deformidades esqueléticas. O comprometimento muscular deve ser considerado nas seguintes situações:

- a) Síndrome da criança hipotônica e atraso do desenvolvimento motor;
- b) Hipotrofia muscular proximal
- c) Levantar miopático ou “se escalando” (sinal de Gowers);
- d) Pseudo-hipertrofia de grupos musculares, como as panturrilhas;
- e) Marcha anserina, com báscula de bacia ou deformidades de coluna;

2. O QUE É A DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE?

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma distrofinopatia, isto é, uma doença muscular degenerativa associada a variantes patogênicas no gene codificante da distrofina. Ela acomete quase que exclusivamente o sexo masculino, com uma incidência de 1 em cada 3.500 a 5.000 nascidos vivos do sexo masculino, já que o gene *DMD* está localizado no cromossomo X (Xp21.2). Dentre as distrofinopatias ela apresenta o fenótipo mais grave.

A DMD é caracterizada pela perda de função da distrofina, um dos componentes essenciais do citoesqueleto da fibra muscular, já que ela forma uma interface entre o sistema contrátil intracelular (sarcômero) e a matriz extracelular. A ausência completa (DMD) ou parcial (DMB) da distrofina é explicada por deleções completas de éxons que alteram a matriz de leitura ou por “mutações” de ponto nesse gene.

3. QUANDO DEVO PENSAR EM DMD?

- Criança do sexo masculino, independente da história familiar, com os seguintes achados:
- a) Fraqueza proximal com início entre 2 a 5 anos;

- b) Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, incluindo atraso motor ou da fala, podendo evoluir para deficiência intelectual e podendo associar-se a transtorno do neurodesenvolvimento (TEA);
- c) Pseudo-hipertrofia de panturrilhas;
- d) Aumento significativo da CPK;
- e) Achado incidental de aumento das transaminases;

Se qualquer um desses achados for observado, está indicado à dosagem de CPK e a sua confirmação numa nova amostra.

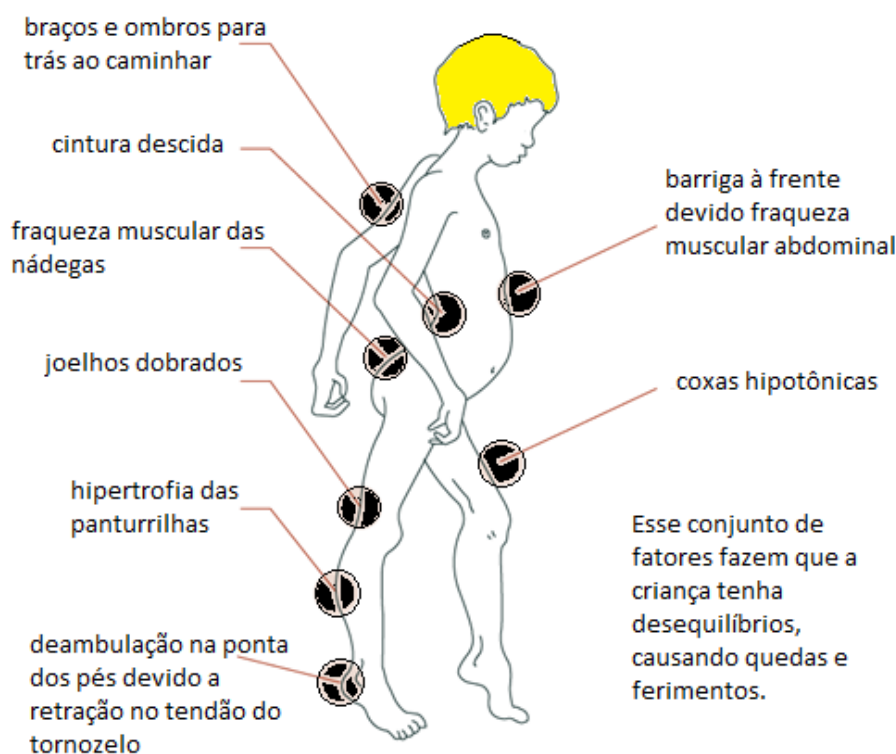
4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A degeneração progressiva e irreversível da fibra muscular associada pela proliferação do tecido conjuntivo levam às principais manifestações clínicas da DMD:

- 1) Atraso do desenvolvimento, principalmente motor, mas incluindo atraso na aquisição da fala, podendo evoluir com deficiência intelectual e/ou transtorno do neurodesenvolvimento (TEA).
- 2) Fraqueza muscular: iniciada por volta dos 5 anos e caracterizada por dificuldade para acompanhar os pares, quedas frequentes, dificuldade para subir escadas e dificuldades de erguer-se do chão (sinal de Gowers). A fraqueza da cintura pélvica é seguida pela da cintura escapular. Também pode ocorrer dores/cãibras.
- 3) Pseudo-hipertrofia, principalmente de panturrilhas: inicialmente há aumento do tamanho das fibras musculares seguido pelo aumento de tecido adiposo e conjuntivo.
- 4) Dependência de cadeira de rodas ao redor dos 12 anos.

O sexo feminino geralmente é assintomático, porém algumas mulheres “portadoras” apresentam uma forma mais branda da doença, podendo levar à cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca. Nos casos de mulheres com sintomatologia muscular avaliar se não há rearranjos cromossômicos.

Figura 1 – Características de uma criança com DMD. Figura adaptada de: Moraes et al. Rev. Cient FMC. 2011 Nov;6(2):11-5;3 NIH, NINDS, OCPL. Muscular dystrophy: hope through research.2023.



5. DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica pode ser reforçada pela alteração de alguns exames bioquímicos, como o aumento acentuado da creatinofosfoquinase (CPK), geralmente 10 vezes acima do valor de referência. É importante destacar que é importante solicitar CPK e transaminases na investigação de meninos com atraso do desenvolvimento.

A realização de exame genético é essencial, pois ele permitirá a definição diagnóstica; aconselhamento genético, com a avaliação de pessoas assintomáticas e em risco e, mais recentemente, a possibilidade de tratamento específico com medicamentos direcionados à patologia molecular.

O teste genético de primeira linha para a DMD deve ser uma técnica que avalia a variação do número de cópias (CNV) para detectar grandes deleções de um ou mais éxons e duplicações, como a Amplificação de Múltiplas Sondas Dependente de Ligação (MLPA) e a Hibridização Genômica Comparativa baseada em Microarranjos (CGH-array), pois as CNVs são as variantes mais frequentes. Se o teste para deleção/duplicação for negativo, um exame para detecção de mutação de ponto e deleções menores é requerido, nesse caso, temos os Sequenciamento de Nova Geração (NGS). Cabe ressaltar que as novas técnicas de sequenciamento são capazes de detectar, com segurança, as CNV, porém esses exames devem ser solicitados por profissionais especializados após aconselhamento genético pré-teste.

6. MANEJO

O seguimento clínico dos pacientes com DMD deve ocorrer em centros especializados, como os Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR) com equipe multidisciplinar incluindo neuropediatra, neurologista e médico geneticista.

A atenção primária deve acolher esses pacientes e seus familiares, indicar a reabilitação o mais precocemente possível, incluindo fisioterapia motora e respiratória; fonoaudiologia e terapia ocupacional. Além disso, deve avaliar o status nutricional, evitando o sobrepeso e a obesidade; avaliar a reposição de cálcio e vitamina D para redução do risco de fraturas; indicar exercícios de baixo impacto, como a natação e avaliar calendário vacinal, indicando imunização contra influenza, coronavírus e pneumococo.

Na ausência de um centro de referência com equipe multidisciplinar lembrar de encaminhar para avaliação com cardiologista, pneumologista e ortopedista anualmente. Considerar solicitar: radiografia de coluna panorâmica, para avaliar deformidades e o seu grau; ECG e ecocardiograma e espirometria.

A expectativa de vida das pessoas com DMD é em torno de 30 a 40 anos, devido às complicações associadas, tais como a insuficiência cardíaca, respiratória, obesidade e até desnutrição.

7. TRATAMENTO

Não há cura para a DMD, mas desde a década de 1970, diversos estudos têm mostrado os benefícios do uso de corticosteroides para retardar o declínio da função motora e estabilização da função pulmonar. Parece ainda haver benefícios na função cardíaca, melhorando e prolongando assim a qualidade de vida desses pacientes.

A corticoterapia (prednisolona, prednisona e deflazacort) deve ser iniciada ainda na fase de platô dos déficits motores, a partir dos 2 anos de idade e todos os pacientes com DMD deveriam permanecer na terapia com uso de glicocorticoide pelo período que não apareça nenhuma reação adversa importante que justifique a sua interrupção.

Mais recentemente, alguns medicamentos foram desenvolvidos para alvos-moleculares específicos. O Atalureno (Translarna®) está indicado para os pacientes com DMD cujo mecanismo molecular são as variantes de término de cadeia prematura (*nonsense*). Mais recentemente, estão sendo desenvolvidos oligonucleotídeos antisense indicados para variantes que incluam o mecanismo de “*exon skipping*”. Esses medicamentos promovem maior expressão do RNA-mensageiro e consequente tradução da distrofina, possibilitando a redução da

progressão da doença. Por fim, o órgão americano de registro de medicamentos (FDA) aprovou a primeira terapia gênica, em dose única, utilizando adenovírus modificado contendo como inserto a microdistrofina, porção importante do gene da distrofina.

BIBLIOGRAFIA

ARAUJO, A. P. DE Q. C. et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 81, n. 01, p. 081–094, 2023.

MERCURI, E.; MUNTONI, F. Muscular dystrophies. **Lancet**, v. 381, n. 9869, p. 845–860, 2013.

REGATEIRO, F. J. **Manual de genética médica**. [s.l.] Imprensa da Universidade de Coimbra, 2003.

Conselho Federal de Medicina - Brasília. **Genética médica para não especialistas: o reconhecimento de sinais e sintomas**. ISBN: 978-85-87077-61-5. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual de Telessaúde para a Atenção Básica / Atenção Primária à Saúde : Protocolo de Solicitação de Teleconsultorias / Ministério da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.

BASIL T. D.; David K. U.; Partha S. G. Dystrophinopathies. In: ADAM, M.P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. **GeneReviews**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023

PARTE 7 – GENÉTICA REPRODUCTIVA



CAPÍTULO XXXIII

INFERTILIDADE CONJUGAL: DEFINIÇÕES E INVESTIGAÇÃO

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-33

Carlos Henrique Paiva Grangeiro

CONCEITOS IMPORTANTES

1. A Genética reprodutiva inclui diferentes conceitos que levam a abordagens clínicas diferenciadas.
2. Esterilidade é a incapacidade definitiva de reprodução. Por conta disso, é um termo em desuso ou utilizado de forma bastante específica.
3. Infertilidade conjugal é uma doença do sistema reprodutivo caracterizada pela incapacidade de concepção após 12 meses de intercursos sexuais, de forma regular e sem a utilização de métodos contraceptivos de um casal em idade reprodutiva.
4. Abortamento habitual ou de repetição é uma doença caracterizada pela perda espontânea de duas ou mais gestações antes da viabilidade fetal (< 20 - 24s) seja de forma consecutiva ou não.
5. Falha de implantação é caracterizada pelo insucesso na obtenção de gravidez após, pelo menos, três tentativas de fertilização com boa qualidade embrionária.

1. DEFINIÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a infertilidade conjugal como uma doença do casal. Dessa forma, depreende-se que a linha de cuidado deve envolver a investigação, em paralelo, de possíveis fatores masculinos e femininos. Além disso, o período de observação varia de acordo com a idade da parceira (Quadro 1).

Quadro 1 – Relação entre o período de observação de gestação em um casal e a idade da parceira para caracterizar infertilidade conjugal.

Idade da Parceira	Período de observação
<35 anos	12 meses
≥ 35 anos	6 meses
≥ 40 anos	Imediatamente

2. EPIDEMIOLOGIA

É uma comorbidade frequente que atinge 15 a 20% dos casais ao redor do mundo (± 200 milhões de pessoas).

3. ETIOLOGIA

As causas associadas à infertilidade conjugal são variadas, podendo incluir fatores genéticos e ambientais de forma isolada ou a partir da interação entre esse fatores (multifatorial). Além disso, cerca de 40% dos casos estão associados a fatores masculinos ou femininos de forma isolada e em 20%, pela combinação dos dois. Esse capítulo focará na investigação dos fatores masculinos.

4. FATOR FEMININO

Em relação a infertilidade por fator feminino é importante diferenciar a infertilidade primária da secundária. Na primeira, não há relato ou comprovação de gravidez anterior. As causas mais frequentes associadas à infertilidade por fator feminino incluem: desordens ovulatórias, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP); insuficiência ovariana precoce; obstrução do trato reprodutivo e endometriose.

Dessa forma, essas pacientes devem ser avaliadas em um serviço especializado de ginecologia. O médico generalista deve estar ciente dessas principais causas e iniciar a investigação incluindo história clínica detalhada e exames laboratoriais que incluam dosagens hormonais (gonadotrofinas – FSH e LH; testosterona total e livre; 17-OH-progesterona; estradiol e prolactina) e exame de imagem (US pélvico).

Para as pacientes jovens com hipogonadismo hipergonadotrófico solicitar cariótipo banda G com exclusão de mosaicismo. Nas pacientes com falência ovariana precoce detalhar a história familiar e avaliar se há casos de deficiência intelectual nos irmãos, tios e sobrinhos do lado materno (considerar pré-mutação no gene *FMR1* – síndrome do X-frágil). Sugere-se

encaminhamento a um ambulatório de doenças raras para as pacientes nas quais foram afastados os fatores ginecoendocrinológicos descritos acima.

5. FATOR MASCULINO

A infertilidade relacionada ao fator masculino é um fenótipo complexo que exige a investigação de diferentes fatores, sejam eles ambientais ou genéticos, que impactam de diferentes formas para esse fenótipo. Para facilitar essa compreensão, esses fatores podem ser subdivididos em fatores **pré-testiculares**, relacionados a alteração do eixo hipotálamo-hipófise-testículo e levando à falência espermatogênica secundária; **testiculares**, levando à falha espermatogênica primária e **pós-testiculares**, também denominadas de causas obstrutivas e que estão associadas à integridade neurológica ou anatômica do sistema de transporte dos espermatozoides do testículo ao meio externo.

O quadro 2 descreve esses principais fatores com algumas causas relacionadas à infertilidade masculina.

Quadro 2 – Descrição dos principais fatores associados à infertilidade masculina. AZF = fator de azoospermia (região do braço longo do cromossomo Y onde estão localizados grupo de genes que controlam a espermatogênese); IST = infecções sexualmente transmissíveis.

Pré-testiculares	Falha do eixo hipotálamo-hipófise- testículo (Endocrinopatias)	Hipogonadismo hipogonadotrófico
		Hiperprolactinemia
		Hiper/Hipotireoidismo
		Uso de esteroides anabolizantes
Testiculares	Patologias ou procedimentos que podem levar à falha na produção espermática	Quimioterapia ou Radioterapia
		Orquite traumática ou infecciosa
		Varicocele (\geq grau II)
		Criptorquidia bilateral
		Polimorfismos cromossômicos
		Anomalias cromossômicas numéricas ou estruturais
		Microdeleções de AZF
Pós-testiculares	Disfunções Sexuais	Disfunção erétil/ Perda da libido/Anorgasmia
	Disfunção ejaculatória	Ejaculação retrógrada/Anejaculação
	Congênitas	Agenesia Bilateral Congênita de Deferentes (ABCVD)
	Adquiridas	Vasectomia
		Obstrução mecânica resultante de trauma ou IST

O médico generalista deve avaliar e descrever na anamnese fatores ambientais que podem alterar o potencial de fertilidade. Entre esses fatores estão tabagismos; etilismo; uso de anabolizantes; consumo de drogas ilícita e obesidade. Nos pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico (FSH e LH baixos) é importante detalhar a história familiar e identificar se o paciente apresenta alteração do olfato (anosmia/hiposmia) e malformações, tais como: fenda labiopalatina, agenesia dentária e/ou renal, e alterações esqueléticas. Essas alterações podem ser identificadas no hipogonadismo hipogonadotrófico síndrome, antes denominado de síndrome de Kallmann.

Além da anamnese detalhada é importante descrever no exame físico alguns pontos:

- 1) No exame antropométrico: avaliar altura, envergadura e calcular relação entre envergadura/altura. (Ver capítulo 6)
- 2) Observar a presença de caracteres sexuais secundários e biotipo.
- 3) Avaliar tamanho (orquidômetro) e consistência testicular.

6. INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

A investigação laboratorial complementar inclui:

- a) Perfil hormonal: dosagem de testosterona, FSH, LH e prolactina
- b) Espermograma: avalia o potencial de fertilidade. Idealmente, 2 coletas com intervalo de, no mínimo, 2 meses. É importante esclarecer o chamado fenótipo seminal (ver abaixo).
- c) Exame citogenético: solicitar para pacientes com oligospermia e azospermia não obstrutiva. Solicitar cariótipo banda G com exclusão de mosaicismos cromossômicos que pode revelar alterações estruturais (translocações ou inversões) ou numéricas (ver capítulo 1).

Exames mais específicos, geralmente solicitados por equipe especializada, incluem a pesquisa de microdeleções em AZF nos pacientes com oligospermia grave e o sequenciamento de gene *CFTR* e *ADGRG2* para os pacientes com azospermia obstrutiva.

7. FENÓTIPO SEMINAL

O espermograma é o principal método de avaliação do potencial de fertilidade. Dentre outras características, ele analisa a função testicular (produção de espermatozoides), o funcionamento adequado dos outros componentes do sistema genital (glândulas acessórias) e a capacidade ejaculatória, além de auxiliar na complementação da rotina diagnóstica na infertilidade masculina. É importante que o médico generalista conheça os principais fenótipos seminais pois eles orientam as principais causas e formas de investigação.

A partir da avaliação dos parâmetros seminais padronizados pela Organização Mundial da Saúde em 2010, foram estabelecidas as seguintes categorias:

1. Alterações Quantitativas:

- Azoospermia: ausência de espermatozoides (spz) após duas centrifugações do líquido seminal, a 3000g, por 15 minutos.
- Criptozoospermia: ausência de espermatozoides na avaliação seminal, porém com presença de algumas formas após a centrifugação do líquido seminal. Ou ainda, concentração espermática < 1 milhão de spz/mL.
- Oligozoospermia: concentração espermática \leq 15 milhões de spz/mL. Segundo a gravidade desse parâmetro, esses pacientes podem ser subclassificados e:
 - a) Oligozoospermia leve: 15 - 10 milhões de spz/mL
 - b) Oligozoospermia moderada: 10 - 5 milhões spz/mL
 - c) Oligozoospermia grave: < 5 milhões de spz/mL

2. Alterações Qualitativas

- Astenozoospermia: redução da motilidade espermática (<32%) avaliada pela motilidade progressiva. Resulta da soma da motilidade progressiva rápida e lenta.
- Teratozoospermia: redução de formas normais dos espermatozoides (< 4%) pelo critério estrito de Tygerberg.
- Globozoospermia: é um subtipo de Teratozoospermia na qual a cabeça do espermatozoides tem formato globoso. Está associado a alteração do acrossomo.

Por fim, o exame clínico também é capaz de auxiliar na diferenciação entre a azoospermia obstrutiva (AO) e a não-obstrutiva (ANO) (Quadro 3). Pacientes com AO apresentam volume testicular e dosagem de FSH normais, enquanto os pacientes com ANO apresentam redução do volume testicular e aumento de gonadotrofinas.

Quadro 3 – Parâmetros clínicos e laboratoriais encontrados nos pacientes com azoospermia não-obstrutiva

Parâmetro	Valor
Comprimento	< 4,5 cm
Largura	< 2,5 cm
Volume	< 15 cm ³
FSH	> 7,5 mUI/mL

BIBLIOGRAFIA

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. **Fertil Steril**. 2020 Mar;113(3):533-535

ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. **Hum Reprod Open**. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004

BASHIRI, A.; HALPER, K. I.; ORVIETO, R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. **Reproductive biology and endocrinology: RB&E**, v. 16, n. 1, p. 121, 2018.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F. et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. **Fertility and sterility**, v. 108, n. 3, p. 393–406, 2017.

GRANGEIRO, C. H. P. **Avaliação genômica da infertilidade masculina idiopática por azoospermia não obstrutiva**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018

CAPÍTULO XXIV

INFERTILIDADE POR FATOR FEMININO

DOI: 10.51859/ampla.tgm874.1124-34

Nadiejda Mendonça Aguiar Nobre
Carlos Henrique Paiva Grangeiro

1. INTRODUÇÃO

Como detalhado no capítulo anterior, a Organização Mundial da Saúde (OMS) define a infertilidade como uma doença do aparelho reprodutivo que atinge o casal. O fator feminino isolado é responsável por cerca de 40% dos casos e será o foco desse capítulo.

Mulheres em relações heterossexuais que não gestam após 12 meses de atividade sexual regular e desprotegida devem ser avaliadas. A investigação para mulheres com mais de 35 anos deve ser realizada quando não obtiverem concepção por 6 meses e avaliação imediata para mulheres com mais de 40 anos.

A avaliação da fertilidade também é recomendada nas seguintes situações que podem acometer as mulheres:

- a) Oligomenorreia ou amenorreia;
- b) Patologia uterina conhecida ou suspeitada;
- c) Alteração tubária ou peritoneal (incluindo estágio III ou IV de endometriose);
- d) Parceiros masculinos com infertilidade conhecida ou se já houver suspeita por fator masculino.

Para que a gravidez ocorra, todas as etapas do processo de reprodução humana no organismo feminino devem ocorrer corretamente. As etapas que compreendem esse processo são:

1. Um dos dois ovários libera um óvulo maduro;
2. O óvulo é captado pela tubas uterinas;
3. Os espermatozoides sobem pelo colo do útero, atravessam o útero e entram na tuba uterina para alcançar o óvulo para a fertilização;
4. O óvulo fertilizado desce pela tuba uterina até o útero;

5. O óvulo fertilizado se fixa (implanta) no interior do útero e se desenvolve.

Nas mulheres, vários fatores podem atrapalhar esse processo em qualquer etapa, podendo haver sobreposição de fatores. Entre as causas da infertilidade, há fatores genéticos associados, descritos a seguir:

Alterações genéticas em genes envolvidos no desenvolvimento sexual feminino podem resultar em diferenças do desenvolvimento sexual (DDS) isolada ou sindrômica (associada a outras anomalias congênitas). Essas alterações podem comprometer na diferenciação normal do ovário (disgenesia gonadal) ou na anatomia da genitália interna e/ou externa.

As formas não sindrômicas incluem variantes patogênicas (“mutações”) nos genes (Quadro 1):

Principais genes associados a formas não-sindrômicas de DDS		
Gene	Função	Fenótipos
<i>NR5A1</i>	Regula o desenvolvimento gonadal e da adrenal e a esteroidogênese	Falência ovariana precoce Insuficiência adrenal DDS 46,XY
<i>DHH</i>	Ainda pouco conhecido, mas participa da morfogênese	Disgenesia gonadal XY com polineuropatia minifascicular
<i>WNT4</i>	Regula a diferenciação gonadal e renal	Malformação mulleriana (agenesia uterina e do terço proximal da vagina) associada à hiperandrogenismo

As formas sindrômicas estão associadas desde a alterações cromossômicas, como ocorre na síndrome de Turner, levando à disgenesia ovariana, hipogonadismo hipergonadotrófico e infertilidade (Capítulo 9) e a variantes patogênicas em outros genes, como por exemplo no gene do receptor de andrógeno (AR), localizado no braço longo do cromossomo X (Xq21), e associado a formas de insensibilidade androgênica (IA). O termo insensibilidade androgênica quer dizer há determinação em testículo e síntese normal de testosterona, porém na ausência do receptor na periferia não há masculinização da genitália externa. As pacientes com a forma mais grave, denominada de insensibilidade androgênica completa (SICA), apresentam genitália externa feminina, desenvolvimento mamário normal, mas procuram atendimento por amenorreia primária e descobrem que seu cariótipo é 46,XY (Atenção: existem mulheres com cariótipo 46,XY, assim como existem homens com cariótipo 46,XX).

Principais genes associados a formas sindrômicas de DDS		
Gene	Função	Fenótipos
<i>SOX9</i>	Fator de transcrição essencial para o desenvolvimento sexual e esquelético	Displasia campomélica associada à reversão sexual
<i>FMR1</i>	Pré-mutação no gene associado à síndrome do X-frágil. O papel ainda sobre a formação das gônadas não é bem conhecido	Falência Ovariana Precoce

Outros diagnósticos diferenciais com cariótipo 46,XX incluem a atresia vaginal isolada e septos vaginais transversos. Nesses casos há impossibilidade da progressão dos espermatozoides.

Além dessas alterações genéticas descritas acima, didaticamente divide-se a causa da infertilidade em compartimentos, guiando o raciocínio clínico e a investigação:

2. DISFUNÇÃO OVULATÓRIA OU ANOVULAÇÃO

Menstruações cíclicas regulares com sintomas pré-menstruais já é suficiente para estabelecer que há ovulação. A anovulação deve ser suspeitada em casos de ciclos irregulares, com intervalos entre as menstruações menores de 21 dias ou maior de 35 dias, ou em casos de sangramento uterino anormal ou amenorreia. Em caso de incerteza, a ovulação deve ser documentada com a dosagem de progesterona sérica pós ovulação, na fase lútea, aproximadamente uma semana antes da provável data da menstruação.

A causa mais comum de anovulação é a síndrome dos ovários policísticos (SOP), que afeta 70% das mulheres com anovulação. Ela é uma doença também com componente genético com vários sítios associados. Além de SOP, a obesidade está associada a anovulação, doença também influenciada por fatores genéticos, além dos ambientais.

Outras causas incluem as tireoidopatias (2%–3%); doenças hipofisárias (por exemplo, prolactinoma, 13%); andrógenos elevados devido à hiperplasia adrenal ou a tumor adrenal (2%); anovulação crônica idiopática (7% a 8%) e amenorreia hipotalâmica funcional (baixo peso, transtornos alimentares e exercícios físicos excessivos, por exemplo). Pacientes com transtornos alimentares têm infertilidade anovulatória com mais frequência do que mulheres sem transtorno alimentar.

Dentre as causas hipofisárias-hipotalâmicas também se encontram síndromes genéticas como Síndrome de hipogonadismo hipogonadotrófico com anosmia (Kalman).

3. FATOR TUBÁRIO

A infertilidade tubária, causada pela obstrução das tubas uterinas ou a incapacidade das trompas de captar um ovócito do ovário devido a aderências pélvicas, representa entre 11% e 67% dos diagnósticos de infertilidade, dependendo da população estudada. Deve-se suspeitar de infertilidade tubária em mulheres com histórico de infecção sexualmente transmissível, cirurgia abdominal ou infecção intra-abdominal anterior (por exemplo, apêndice rompido). A histerossalpingografia (HSG) é uma ferramenta diagnóstica de primeira linha para infertilidade tubária.

4. FATOR PERITONEAL

A endometriose é a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina e afeta 25% a 40% das mulheres com infertilidade. Distorção anatômica, como a presença de aderências prejudicando a permeabilidade tubária, ou massas ovarianas (por exemplo, endometriomas) ocorrendo entre a tuba e o local da ovulação que pode prejudicar a permeabilidade tubária, a qualidade do oócito e a recuperação de oócitos pela fímbria tubária. Há uma complexa rede de fatores de imunidade celular e humoral modula o crescimento e o comportamento inflamatório dos implantes endometriais e tais fatores também são associados a redução da fertilidade.

5. RESERVA OVARIANA DIMINUÍDA

Existe um declínio na fecundidade com a progressão da idade, principalmente devido à perda de folículos e ovócitos (a “reserva ovariana”) e a deterioração da qualidade dos gametas com a idade. Outros fatores de risco para reserva ovariana diminuída incluem história de cirurgia ovariana, quimioterapia, radioterapia com exposição aos ovários, história familiar de menopausa precoce ou pré-mutação do X frágil (*FMR1*). A reserva ovariana pode ser avaliada com marcadores séricos, como hormônio anti-mulleriano ou com ultrassom com contagem dos folículos antrais.

6. ALTERAÇÕES UTERINAS OU CERVICAIS

Fatores que distorcem a cavidade uterina incluem pólipos endometriais, miomas principalmente submucosos, sinéquias intrauterinas e malformações uterinas congênitas, como septo, podem ocasionar uma falha na implantação do embrião, além de serem fatores associados a abortamento ou parto prematuro. Alterações na cavidade e morfologia uterina são avaliadas por ultrassonografia transvaginal, histerosalpingografia e/ou histeroscopia. Se houver suspeita de uma malformação congênita (por exemplo, útero bicorno), é necessária uma avaliação adicional com ressonância magnética pélvica ou ultrassonografia tridimensional.

O exame do colo uterino pode revelar patologia cervical como uma anormalidade anatômica, estenose uterina ou diminuição do muco cervical que interfere na progressão natural dos espermatozoides no útero. As anomalias cervicais congênitas são raras (1/80.000) e a estenose cervical pode ocorrer como resultado de cirurgia (por exemplo, conização de colo uterino para neoplasia cervical). Também pode ser observado pólipos ou miomas obstruindo a progressão dos espermatozoides.

Após essa investigação do casal, sabemos que infertilidade é causada por anormalidades identificáveis ou doenças subjacentes em 85% dos casais inférteis. As causas mais comuns de

infertilidade são disfunção ovulatória, infertilidade por fator masculino e fator tubário, devendo cada casal ter manejo e tratamento de acordo com seu diagnóstico. No entanto até 15% dos casais serão classificados como "infertilidade inexplicável", devendo ser encaminhados a especialistas em reprodução humana.

REFERÊNCIAS

PENZIAS, A. et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. **Fertility and sterility**, v. 113, n. 2, p. 305–322, 2020.

Infertility workup for the women's health specialist: ACOG committee opinion, number 781. **Obstetrics and gynecology**, v. 133, n. 6, p. e377–e384, 2019.

CARSON, S. A.; KALLEN, A. N. Diagnosis and management of infertility: A review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 326, n. 1, p. 65, 2021.

BECKER, C. M. et al. ESHRE guideline: endometriosis. **Human reproduction open**, v. 2022, n. 2, 2022.

IGAZ, P., PATÓCS, A. **Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes**. Springer. Cap 17. pag 367-384.

VIUFF, M.; GRAVHOLT, C. H. Turner syndrome and fertility. **Annales d'endocrinologie**, v. 83, n. 4, p. 244–249, 2022.

LEDIG, S.; WIEACKER, P. Clinical and genetic aspects of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. **Medizinische Genetik: Mitteilungsblatt des Berufsverbandes Medizinische Genetik e.V**, v. 30, n. 1, p. 3–11, 2018.

PENZIAS, A. et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. **Fertility and sterility**, v. 116, n. 5, p. 1255–1265, 2021

