

ORGANIZADORES:
THIFFISSON RIBEIRO DE SOUZA
MÁRCIO THADEU ASSEF NUNES POGGIALI GASPARONI
BIANCA LUCARELLI FONTES
JULIANA MARCELINO BERCHIOR DOS SANTOS SOUZA
KEILA RIBEIRO ROSA
VALTER DIAS DA SILVA

MEDICINA CLÍNICA





2026 - Thesis Editora Científica

Copyright © Thesis Editora Científica

Copyright do texto © 2026 Os organizadores

Copyright da edição © 2026 Thesis Editora Científica

Direitos para esta edição cedidos à Thesis Editora Científica pelos organizadores.

Open access publication by Thesis Editora Científica

Editor Chefe: Felipe Cardoso Rodrigues Vieira

Diagramação, Projeto Gráfico e Design da Capa: Thesis Ed. Cien. e Os organizadores

Revisão: Os organizadores



Licença Creative Commons

Medicina Clínica da Thesis Editora Científica está licenciada com uma Licença Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND 4.0).

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 Thesis Editora Científica. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

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

ISBN: 978-65-83199-61-4

Thesis Editora Científica
Teresina – PI – Brasil
contato@thesiseditora.com.br
www.thesiseditora.com.br



2026

Medicina Clínica

Thifisson Ribeiro de Souza

Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde (FAMERV) -
Universidade de Rio Verde (UniRV). Contato principal: thifissonribeiro@gmail.com

Márcio Thadeu Assef Nunes Poggiali Gasparoni

Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC: marcio.thadeu@live.com

Bianca Lucarelli Fontes

Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC: biancalucarelli14@gmail.com

Juliana Marcelino Berchior dos Santos Souza

Pedagoga pelo Centro Universitário Leonardo da Vinci:
juliana.berchior.santos@gmail.com

Keila Ribeiro Rosa

Advogada graduada na Universidade de Rio Verde e Pedagoga pela Universidade
Anhanguera: keilaribeiro13@hotmail.com

Valter Dias da Silva

Doutor em Fisiopatologia e Saúde Animal pela UNOESTE (2023). Mestre em Ciência Animal pela Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE (2011) - área de concentração em Fisiopatologia; Especialista em Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica pela Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE (2015); Especialista em Nutracêuticos e Suplementação na Prática Clínica Farmacêutica pelo Instituto de Ciência Tecnologia e Qualidade Industrial - ICTQ (2025); Graduado em Farmácia - Faculdades Adamantinenses Integradas - FAI (2006).

CONSELHO EDITORIAL

Felipe Cardoso Rodrigues Vieira – lattes.cnpq.br/9585477678289843
Adilson Tadeu Basquerote Silva – lattes.cnpq.br/8318350738705473
Andréia Barcellos Teixeira Macedo – lattes.cnpq.br/1637177044438320
Eliana Napoleão Cozendey da Silva – lattes.cnpq.br/2784584976313535
Rodolfo Ritchelle Lima dos Santos – lattes.cnpq.br/8295495634814963
Luís Carlos Ribeiro Alves – lattes.cnpq.br/9634019972654177
João Vitor Andrade – lattes.cnpq.br/1079560019523176
Bruna Aparecida Lisboa – lattes.cnpq.br/1321523568431354
Júlio César Coelho do Nascimento – lattes.cnpq.br/7514376995749628
Ana Paula Cordeiro Chaves – lattes.cnpq.br/4006977507638703
Stanley Keynes Duarte dos Santos – lattes.cnpq.br/3992636884325637
Brena Silva dos Santos – lattes.cnpq.br/8427724475551636
Jessica da Silva Campos – lattes.cnpq.br/7849599391816074
Milena Cordeiro de Freitas – lattes.cnpq.br/5913862860839738
Thiago Alves Xavier dos Santos – lattes.cnpq.br/4830258002967482
Clarice Bezerra – lattes.cnpq.br/8568045874935183
Bianca Thaís Silva do Nascimento – lattes.cnpq.br/4437575769985694
Ana Claudia Rodrigues da Silva – lattes.cnpq.br/6594386344012975
Francisco Ronner Andrade da Silva – lattes.cnpq.br/5014107373013731
Maria Isabel de Vasconcelos Mavignier Neta – lattes.cnpq.br/8440258181190366
Anita de Souza Silva – lattes.cnpq.br/9954744050650291
Sara Milena Gois Santos – lattes.cnpq.br/6669488863792604
Leônidas Luiz Rubiano de Assunção – lattes.cnpq.br/4636315219294766
Jose Henrique de Lacerda Furtado – lattes.cnpq.br/8839359674024233
Noeme Madeira Moura Fé Soares – lattes.cnpq.br/7107491370408847
Luciene Rodrigues Barbosa – lattes.cnpq.br/2146096901386355
Mário César de Oliveira – lattes.cnpq.br/8924508898024445
Antonio da Costa Cardoso Neto – lattes.cnpq.br/9036328153320126



2026 - Thesis Editora Científica

Copyright © Thesis Editora Científica

Copyright do texto © 2026 Os organizadores

Copyright da edição © 2026 Thesis Editora Científica

Direitos para esta edição cedidos à Thesis Editora Científica pelos organizadores.

Open access publication by Thesis Editora Científica

Editor Chefe: Felipe Cardoso Rodrigues Vieira

Diagramação, Projeto Gráfico e Design da Capa: Thesis Ed. Cien. e Os organizadores

Revisão: Os organizadores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Medicina clínica [livro eletrônico] / organizadores Thifisson Ribeiro de Souza ... [et al.]. -- Teresina, PI : Thesis Editora Científica, 2026.
PDF

Outros organizadores: Márcio Thadeu Assef Nunes Poggiali Gasparoni, Bianca Lucarelli Fontes, Juliana Marcelino Berchior dos Santos Souza, Keila Ribeiro Rosa, Valter Dias da Silva
Bibliografia
ISBN 978-65-83199-61-4

1. Medicina 2. Medicina e saúde I. Souza, Thifisson Ribeiro de. II. Gasparoni, Márcio Thadeu Assef Nunes Poggiali. III. Fontes, Bianca Lucarelli. IV. Souza, Juliana Marcelino Berchior dos Santos. V. Rosa, Keila Ribeiro. VI. Silva, Valter Dias da

26-382718.0

CDD-610
NLM-WB 100

Índices para catálogo sistemático:

1. Medicina 610

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

Thesis Editora Científica
Teresina – PI – Brasil
contato@thesiseditora.com.br
www.thesiseditora.com.br



2026

APRESENTAÇÃO

A **Medicina Clínica** caracteriza-se por sua constante evolução, impulsionada pela integração entre os avanços da pesquisa científica, da genética, da farmacologia, da medicina baseada em evidências e da prática assistencial. Nesse contexto, esta obra reúne um conjunto de capítulos cuidadosamente elaborados com o propósito de proporcionar ao leitor uma visão atualizada e abrangente de diferentes condições clínicas, contemplando desde doenças raras de origem genética até temas de elevada relevância na prática médica contemporânea.

Os capítulos iniciam abordando enfermidades genéticas e hereditárias de grande impacto clínico, explorando seus mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e possibilidades terapêuticas. São discutidas condições como a **Síndrome de Patau, Doença de Gaucher, Doença de Pompe, Doença de Huntington, Atrofia Muscular Espinhal, Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, Síndrome de Edwards, Síndrome de Rett, Doença de Fabry, Surdez Congênita, Amaurose Congênita de Leber e Síndrome de Waardenburg**, evidenciando os avanços da genética médica, do diagnóstico molecular, das terapias de precisão e da abordagem multidisciplinar necessária para o acompanhamento desses pacientes.

A obra também amplia seu escopo para discutir temas relacionados à saúde ocupacional, apresentando um capítulo dedicado à **Síndrome de Burnout no Corpo Docente**, no qual são analisados os fatores desencadeantes, os impactos sobre a saúde mental e a qualidade de vida dos profissionais da educação, bem como estratégias de prevenção e promoção do bem-estar.

Na área da farmacologia clínica, destaca-se o capítulo sobre **Opioides**, que discute os fundamentos farmacológicos dessa importante classe terapêutica, seus benefícios no controle da dor, os riscos associados ao uso inadequado, os fenômenos de dependência e tolerância, além da necessidade de prescrição racional e monitoramento contínuo dos pacientes.

Aspectos relacionados às especialidades clínicas também recebem atenção especial. A obra contempla capítulos voltados à **Disfonia Infantil, Doença Inflamatória Pélvica, Sangramento Uterino Anormal e Gravidez Ectópica**, reunindo conhecimentos fundamentais sobre diagnóstico, condutas terapêuticas e manejo clínico dessas importantes condições que frequentemente desafiam os profissionais da assistência médica.

Complementando essa diversidade temática, os capítulos finais abordam questões relacionadas à farmacoterapia em pacientes com doenças crônicas, especialmente as **interações medicamentosas em indivíduos com doença renal crônica** e a **terapêutica do diabetes em pacientes renais crônicos e hipertensos**, ressaltando a importância da individualização do tratamento, da segurança medicamentosa e da prevenção de eventos adversos. A obra encerra-se discutindo os **biomateriais aplicados ao processo de cicatrização**, destacando os avanços da engenharia biomédica e da medicina regenerativa no desenvolvimento de novas alternativas para a recuperação tecidual.

Ao reunir contribuições de estudantes, pesquisadores e profissionais de diferentes instituições, este livro evidencia o caráter interdisciplinar da Medicina Clínica e reforça a importância da integração entre pesquisa, ensino e prática assistencial. Mais do que apresentar informações técnico-científicas, a obra busca estimular o raciocínio clínico, a atualização permanente e a reflexão crítica sobre os desafios enfrentados na assistência em saúde.

Espera-se que esta coletânea constitua uma fonte relevante de consulta para acadêmicos, docentes, pesquisadores e profissionais das diversas áreas da saúde, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento científico, o fortalecimento da prática baseada em evidências e a qualificação do cuidado prestado aos pacientes.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	6
CAPÍTULO 1	9
SÍNDROME DE PATAU	9
CAPÍTULO 2	11
DOENÇA DE GAUCHER	11
CAPÍTULO 3	14
DOENÇA DE POMPE	14
CAPÍTULO 4	17
DOENÇA DE HUNTINGTON	17
CAPÍTULO 5	20
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL	20
CAPÍTULO 6	23
FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA	23
CAPÍTULO 7	26
SÍNDROME DE EDWARDS	26
CAPÍTULO 8	29
SÍNDROME DE RETT	29
CAPÍTULO 9	32
DOENÇA DE FABRY	32
CAPÍTULO 10	35
SURDEZ CONGÊNITA	35
CAPÍTULO 11	38
AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER	38
CAPÍTULO 12	42
SÍNDROME DE BURNOUT NO CORPO DOCENTE	42
CAPÍTULO 13	45
SÍNDROME DE WAARDENBURG	45
CAPÍTULO 14	48
OPIOIDES	48
CAPÍTULO 15	51
DISFONIA INFANTIL	51
CAPÍTULO 16	54

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA	54
CAPÍTULO 17	57
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL	57
CAPÍTULO 18	61
GRAVIDEZ ECTÓPICA.....	61
CAPÍTULO 19	64
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM RENAI CRÔNICOS	64
CAPÍTULO 20	67
TERAPÊUTICA DO DIABETES EM RENAI CRÔNICOS E HIPERTENSOS	67
CAPÍTULO 21	70
BIOMATERIAIS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

CAPÍTULO 1

SÍNDROME DE PATAU

Márcio Thadeu Assef Nunes Poggiali Gasparoni (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Stephania Borges Chaves (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Gabriela Dias Evangelista (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Thayna Thays Bessa Neves (Médica pela Faculdade de Medicina de Olinda)

ASPECTOS GERAIS

A Síndrome de Patau, classicamente definida como trissomia do cromossomo 13, representa uma das anomalias cromossômicas autossômicas mais graves e prevalentes em nascidos vivos, com incidência estimada entre 1:8.000 a 1:15.000 nascimentos. Caracterizada por um fenótipo multissistêmico severo, a patologia decorre, em cerca de 75% a 80% dos casos, da não disjunção meiótica materna, sendo os casos restantes associados a translocações robertsonianas ou mosaicismos, estes últimos apresentando, via de regra, um espectro clínico mais atenuado.

A fisiopatologia da síndrome de Patau é intrinsecamente ligada à desregulação da expressão gênica decorrente do excesso de material genético do braço longo do cromossomo 13. Esse cromossomo abriga genes críticos para a morfogênese craniofacial, desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e organogênese visceral. A translocação robertsoniana, que envolve habitualmente os cromossomos acrocêntricos 13 e 14, constitui um diagnóstico de extrema importância, pois exige a investigação citogenética dos progenitores, dado o risco elevado de recorrência em gestações subsequentes, diferentemente da não disjunção primária.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico da trissomia do 13 é reconhecido por um conjunto de malformações graves que frequentemente levam ao óbito precoce. A avaliação clínica deve ser minuciosa, observando-se:

- Alterações Craniofaciais: Microcefalia, frequentemente acompanhada de holoprosencefalia (HPE) — um espectro de malformação do prosencéfalo que varia de anencefalia a cíclopia. Observa-se ainda fenda labial e/ou palatina (frequentemente bilateral), microftalmia ou anoftalmia, coloboma de íris e defeitos no couro cabeludo (aplasia cútis).

- Anomalias do Sistema Nervoso Central: A holoprosencefalia alobar é o marco, mas também são comuns a hipoplasia do corpo caloso, agenesia do bulbo olfatório e malformações cerebelares.
- Malformações Cardiovasculares: Presentes em até 80% dos pacientes, destacando-se a comunicação interventricular (CIV), comunicação interatrial (CIA), persistência do canal arterial (PCA) e dextrocardia.
- Disfunções Renais e Genitais: Rim policístico, hidronefrose e criptorquidia em pacientes do sexo masculino, além de útero bicornio ou hiperplasia de clitóris em pacientes do sexo feminino.
- Alterações Esqueléticas: Polidactilia pós-axial (em mãos e pés) e pés em "roqueiro" (calcâneo proeminente).

DIAGNÓSTICO E MANEJO

O diagnóstico pré-natal tem avançado significativamente com o advento do NIPT (*Non-Invasive Prenatal Testing*), que analisa o DNA fetal livre circulante no plasma materno. Contudo, a confirmação diagnóstica permanece sendo realizada por meio da análise cariotípica fetal, obtida por amniocentese ou biópsia de vilos coriais. O rastreio ultrassonográfico morfológico no primeiro trimestre, com avaliação da translucência nuchal e anatomia craniofacial, constitui a pedra angular para a suspeição clínica, frequentemente revelando restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e marcadores específicos como a holoprosencefalia.

Ao nascimento, a confirmação é feita por cariótipo do sangue periférico, que permite diferenciar a trissomia livre da translocação ou do mosaicismo, o que altera drasticamente o aconselhamento genético familiar.

A conduta frente ao diagnóstico de síndrome de Patau é um dos pontos mais complexos da neonatologia e da genética clínica. O prognóstico é sombrio: cerca de 90% dos pacientes falecem no primeiro ano de vida, frequentemente por complicações respiratórias, arritmias cardíacas ou sepse decorrente das múltiplas malformações.

O manejo é essencialmente paliativo. A discussão sobre a ortotanásia e a limitação de suporte terapêutico (como a não realização de procedimentos cirúrgicos invasivos ou manobras de reanimação cardiopulmonar em casos de falência múltipla) deve ser conduzida com a família, sempre baseada em uma comunicação empática e transparente.

O foco deve estar no conforto, ou seja, oferecendo suporte nutricional, manejo da dor e suporte psicológico para familiares.

CAPÍTULO 2

DOENÇA DE GAUCHER

Bianca Lucarelli Fontes (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Isabella Miranda de Souza (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Lhavinia Cardoso Ferraz (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Luiza Natiely Carvalho Pedroza (Médica pela UNIFAGOC)

BASES MOLECULARES E FISIOPATOLOGIA

A Doença de Gaucher (DG) é a doença de depósito lisossômico mais prevalente entre as lipídoses, sendo transmitida por herança autossômica recessiva. A patologia decorre de mutações no gene *GBA1*, localizado no cromossomo 1q21, que codifica a enzima lisossômica beta-glucocerebrosidase (GCase). A deficiência na atividade desta enzima resulta no acúmulo progressivo de glicosilceramida (glicocerebrosídeo) nos macrófagos, células que, uma vez infiltradas por esse substrato, são denominadas "células de Gaucher". Estas células, com seu aspecto característico de "papel de seda amassado" ao exame histopatológico, infiltram diversos órgãos, culminando em uma disfunção multissistêmica.

A patogênese da DG não se resume ao simples acúmulo inerte de substrato. A deposição de glicocerebrosídeos no sistema reticuloendotelial desencadeia uma cascata inflamatória crônica. Os macrófagos ativados secretam citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-alfa, além de quimiocinas que perpetuam a infiltração celular e o dano tecidual.

A variabilidade fenotípica é notável e, embora correlacionada ao genótipo, é também influenciada por fatores modificadores, como polimorfismos e fatores ambientais. As mutações mais frequentes, como a N370S e L444P, modulam a estabilidade, o processamento e o tráfego da enzima para o lisossomo, definindo as manifestações clínicas da doença.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E FENÓTIPO

Tradicionalmente, a doença é classificada em três tipos principais, embora o entendimento atual sugira um *continuum* fenotípico:

- Tipo 1 (Não neuronopática): É a forma mais frequente, especialmente em populações de origem judaica asquenaze. Caracteriza-se pela ausência de

acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC). O quadro clínico é marcado por hepatoesplenomegalia — frequentemente volumosa —, citopenias (anemia e trombocitopenia decorrentes do hiperesplenismo e infiltração medular) e manifestações ósseas.

- Tipo 2 (Neuronopática aguda): A forma mais grave e progressiva. Manifesta-se nos primeiros meses de vida com disfunção do tronco encefálico (estrabismo, retroflexão cervical, dificuldades de deglutição), rigidez, crises convulsivas e falência progressiva, com desfecho fatal geralmente antes dos dois anos de idade.
- Tipo 3 (Neuronopática subaguda/crônica): Apresenta um curso mais lento que o tipo 2. O envolvimento neurológico é caracterizado predominantemente por apraxia do olhar conjugado horizontal, além de epilepsia e declínio cognitivo progressivo, sobrepondo-se às manifestações viscerais observadas no tipo 1.

Deve-se enfatizar que o envolvimento esquelético é uma das complicações mais deletérias, frequentemente subdiagnosticado até que sequelas irreversíveis ocorram. O acúmulo de células de Gaucher na medula óssea compromete a microcirculação, gerando crises ósseas, osteopenia severa, infartos ósseos e osteonecrose (especialmente da cabeça do fêmur). A clássica deformidade em "frasco de Erlenmeyer" da metáfise distal do fêmur é um achado radiológico sugestivo. Hematologicamente, a trombocitopenia é um marcador de gravidade e risco de hemorragias, demandando monitoramento constante da contagem de plaquetas e hemoglobina.

DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA

O diagnóstico de escolha permanece sendo a dosagem da atividade enzimática da beta-glucocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos, utilizando substratos sintéticos (4-metilumbeliferil-beta-D-glicopiranosídeo). A atividade enzimática reduzida confirma o diagnóstico.

O estudo molecular para identificação das variantes no gene GBA1 é essencial para o aconselhamento genético e para auxiliar no prognóstico, dada a correlação entre genótipos específicos e o fenótipo neuronopático. Adicionalmente, biomarcadores séricos como a quitotriosidase e a CCL18 são ferramentas valiosas para monitorar a atividade da

doença e a resposta terapêutica, apresentando níveis significativamente elevados em pacientes não tratados.

Ademais, vale ressaltar que o cenário terapêutico da DG Tipo 1 foi revolucionado nas últimas décadas, alterando drasticamente o prognóstico dos pacientes:

- Terapia de Reposição Enzimática (TRE): Consiste na administração intravenosa de GCase modificada (como Imiglucerase, Velaglucerase ou Taliglucerase). A TRE demonstrou eficácia robusta na redução da esplenomegalia e hepatomegalia, normalização de citopenias e estabilização de crises ósseas. É a terapia padrão ouro.
- Terapia de Redução de Substrato (TRS): Utiliza moléculas pequenas, como Miglustate ou Eliglustate, que inibem parcialmente a enzima glicosilceramida sintase, reduzindo a taxa de síntese de glicocerebrosídeo e prevenindo seu acúmulo. A TRS é uma via de administração oral que oferece conveniência, sendo uma alternativa eficaz em pacientes com fenótipos específicos.

Para os tipos neuronopáticos (2 e 3), o desafio persiste, visto que as enzimas de reposição e a maioria das terapias de redução de substrato não atravessam a barreira hematoencefálica em concentrações terapêuticas. Pesquisas atuais focam em chaperonas farmacológicas, terapias gênicas e abordagens para modulação da inflamação sistêmica.

Logo, a gestão do paciente com DG requer uma equipe multidisciplinar. O hematologista coordena a avaliação das citopenias e o manejo da TRE; o ortopedista monitora a saúde esquelética, frequentemente necessitando de colaboração com especialistas em imagem para a detecção precoce de lesões focais por meio de ressonância magnética. O suporte psicológico é fundamental, dado o caráter crônico e o impacto sistêmico da condição na qualidade de vida.

A medicina translacional avança rapidamente. A identificação de que mutações no GBA1 representam um importante fator de risco para a Doença de Parkinson e a Doença de Corpus de Lewy abriu um novo paradigma: a compreensão do eixo lisossomo-neurodegeneração. Estudar a Doença de Gaucher não é apenas tratar uma lipidose rara, mas descortinar mecanismos moleculares que podem ser a chave para entender doenças neurodegenerativas comuns na população idosa.

CAPÍTULO 3

DOENÇA DE POMPE

Anna Karoline Gomes dos Santos (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Alíssia Baêso di Mingo (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Julia Wamser da Fonseca Salim (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Isabela de Carvalho Casarim (Médica pela UNIFAGOC)

BASES MOLECULARES E FISIOPATOLÓGICAS

A Doença de Pompe, classificada como glicogenose tipo II, é uma patologia autossômica recessiva de armazenamento lisossômico, resultante da deficiência da enzima ácido alfa-glicosidase (GAA). Esta enzima é responsável pela hidrólise do glicogênio em glicose dentro do lisossomo. A ausência ou redução drástica de sua atividade leva ao acúmulo intralisossomal de glicogênio em diversos tecidos, com tropismo acentuado pelo tecido muscular esquelético, cardíaco e liso, resultando em uma miopatia progressiva grave e, em casos de início precoce, em cardiomiopatia hipertrófica fulminante.

O gene responsável, GAA, está localizado no cromossomo 17q25.3. As mutações associadas levam a uma perda de função enzimática, cujo impacto clínico é inversamente proporcional à atividade residual da GAA. O acúmulo progressivo de glicogênio nos lisossomos musculares causa distensão celular, disfunção da autofagia e, consequentemente, dano estrutural e morte celular por necrose e apoptose.

A fisiopatologia é marcada pela falência das vias autofágicas, um processo essencial para a renovação celular. A sobrecarga lisossômica impede a fusão adequada com autofagossomos, levando ao acúmulo de estruturas autofágicas disfuncionais. Esse "bloqueio" contribui para a atrofia muscular e a fraqueza progressiva que definem a história natural da doença, independentemente da idade de início.

ESPECTRO CLÍNICO E FENÓTIPO

A Doença de Pompe apresenta um espectro clínico amplo, tradicionalmente dividido em duas categorias principais, baseadas na idade de início e no envolvimento sistêmico:

- Doença de Pompe de Início Precoce (Infantil): Frequentemente manifesta-se nos primeiros meses de vida. Caracteriza-se por uma cardiomiopatia

hipertrófica severa, hipotonia muscular generalizada ("bebê flácido"), macroglossia, hepatomegalia e dificuldades respiratórias progressivas. Sem tratamento, o óbito ocorre habitualmente antes do final do primeiro ano de vida, decorrente de insuficiência cardiorrespiratória.

- Doença de Pompe de Início Tardio (Juvenil/Adulta): Pode apresentar-se em qualquer idade após a infância. O fenótipo predominante é o de uma miopatia progressiva da cintura pélvica e escapular, frequentemente simulando distrofias musculares de cinturas. O acometimento respiratório é frequentemente a causa da morbidade e mortalidade, com pacientes apresentando frequentemente fraqueza diafragmática, ortopneia e insuficiência respiratória crônica, mesmo na ausência de sintomas musculares motores incapacitantes.

DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

O diagnóstico da Doença de Pompe é frequentemente retardado devido à sobreposição clínica com outras miopatias e doenças neuromusculares. A suspeição deve ser levantada diante de:

- Elevação Persistente de Creatina Quinase (CK): Frequentemente observada, embora possa ser discreta na forma de início tardio.
- Achados Eletromiográficos: Presença de descargas miotônicas (especialmente nos músculos paravertebrais), que, embora inespecíficas, são um forte indicador de diagnóstico diferencial para glicogenoses.
- Avaliação da Função Pulmonar: A queda da capacidade vital forçada (CVF) em posição supina, quando comparada à posição sentada, é um marcador sensível de fraqueza diafragmática precoce.

A confirmação diagnóstica é realizada por meio da dosagem da atividade da enzima GAA em amostras de sangue seco em papel filtro (dried blood spot - DBS), leucócitos ou cultura de fibroblastos. Diante de atividade reduzida, a análise molecular do gene GAA é mandatória para a confirmação definitiva e para o aconselhamento genético familiar.

Pensando em tratamento, vale destacar que a introdução da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com alfa-glicosidase humana recombinante (como alglucosidase alfa ou avalglucosidase alfa) transformou o prognóstico da doença. A TRE atua fornecendo a

enzima funcional exógena que é internalizada pelas células musculares via receptores manose-6-fosfato.

Ademais, é de suma importância entender que o manejo da Doença de Pompe exige uma abordagem holística com fisioterapia respiratória e motora, suporte nutricional e monitoramento cardíaco.

CAPÍTULO 4

DOENÇA DE HUNTINGTON

Braulio Gonçalves Cruz (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Pascoal Ferreira Cassani (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Maria Clara Zampier Alves (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Leonardo Paccelli Guiducci (Médico pelo Centro Universitário FAMESC UNIFAMESC)

ENTENDENDO AS BASES GENÉTICAS

A Doença de Huntington (DH) é uma patologia neurodegenerativa hereditária, de caráter autossômico dominante, caracterizada por um quadro clínico complexo que abrange distúrbios motores, cognitivos e psiquiátricos. Definida clinicamente pela tríade clássica de coreia, declínio cognitivo e alterações comportamentais, a DH representa um desafio significativo para a neurologia moderna, não apenas pela sua progressão inexorável, mas pela complexidade dos mecanismos de neurotoxicidade associados à expansão de tri-nucleotídeos citosina-adenina-guanina (CAG).

A DH é causada pela expansão anormal de repetições CAG no gene HTT, localizado no braço curto do cromossomo 4, que codifica a proteína huntingtina. Em indivíduos saudáveis, o número de repetições é tipicamente inferior a 27; entre 27 e 35 repetições, o indivíduo é considerado portador de um alelo intermediário (sem manifestação, mas com risco de expansão na meiose). Indivíduos com 40 ou mais repetições invariavelmente desenvolverão a doença, enquanto alelos na faixa de 36 a 39 exibem penetrância reduzida.

A patogênese molecular é multifatorial. A proteína huntingtina mutada (mHTT) sofre um processo de clivagem proteolítica, gerando fragmentos N-terminais que contêm a expansão de poliglutamina. Estes fragmentos tendem a se agregar, formando inclusões intranucleares que interferem em processos celulares vitais, como o transporte axonal, a transcrição gênica e a homeostase de organelas, notadamente a mitocôndria. A neurotoxicidade é seletiva, acometendo precocemente os neurônios espinhosos médios do estriado (núcleo caudado e putâmen), resultando em uma atrofia progressiva destas estruturas, visível em exames de neuroimagem como o alargamento dos ventrículos laterais devido à perda de volume do caudado.

ESPECTRO CLÍNICO

A apresentação clínica da DH é heterogênea e evolui ao longo de anos. Embora a coreia — movimentos involuntários, irregulares e arrítmicos — seja a marca registrada, a doença é, na verdade, uma síndrome global de falência cerebral.

- **Manifestações Motoras:** Além da coreia, observam-se distonia, parkinsonismo (mais comum na variante juvenil, conhecida como variante de Westphal), disartria, disfagia e instabilidade postural. Com a progressão, a coreia tende a diminuir, sendo substituída por rigidez e bradicinesia.
- **Declínio Cognitivo:** Caracterizado por uma síndrome disexecutiva progressiva. O paciente apresenta déficit na atenção, flexibilidade mental, planejamento e organização. Diferentemente da doença de Alzheimer, a memória episódica costuma estar preservada nos estágios iniciais, refletindo a disfunção de circuitos subcorticais.
- **Alterações Psiquiátricas:** Frequentemente precedem os sintomas motores em anos. Depressão, ansiedade, irritabilidade, apatia e comportamento obsessivo-compulsivo são prevalentes. Em fases avançadas, podem ocorrer episódios psicóticos, delírios e desinibição severa, conferindo um fardo emocional imenso tanto ao paciente quanto aos cuidadores.

DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

O diagnóstico baseia-se na história clínica e na confirmação genética por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) para quantificação das repetições CAG. O aconselhamento genético pré-teste é indispensável e deve seguir protocolos éticos rigorosos, dada a ausência de tratamento curativo e o profundo impacto psicossocial de um resultado positivo em um indivíduo assintomático. A neuroimagem, através da ressonância magnética (RM), auxilia na avaliação da atrofia estriatal, embora o diagnóstico seja essencialmente clínico e molecular.

Atualmente, não existe terapia capaz de modificar a história natural da doença, interrompendo ou revertendo o processo neurodegenerativo. O manejo é, portanto, sintomático e multidisciplinar:

- **Controle da Coreia:** Antagonistas da dopamina ou depletors de dopamina, como a tetrabenazina e a deutetabenazina, são as opções de primeira

linha. A escolha deve considerar o perfil de efeitos colaterais, especialmente o risco de induzir parkinsonismo ou agravar estados depressivos.

- Manejo Psiquiátrico: A depressão deve ser tratada agressivamente com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). A apatia, um sintoma frequentemente subestimado, pode exigir estratégias de estimulação cognitiva e social.
- Suporte Multidisciplinar: A fonoaudiologia é crucial no manejo da disfagia — a principal causa de pneumonia aspirativa — e da disartria. A fisioterapia visa a manutenção da mobilidade e a prevenção de quedas, enquanto o suporte de enfermagem e assistência social é vital para a adaptação familiar à evolução da doença.

CAPÍTULO 5

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

Braulio Gonçalves Cruz (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Pascoal Ferreira Cassani (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Maria Clara Zampier Alves (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Vitória Moura Rodrigues Veiga (Médica pelo Centro Universitário Facisa)

BASES GENÉTICAS E FISIOPATOLÓGICAS

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) constitui um grupo de doenças neuromusculares de caráter autossômico recessivo, caracterizadas pela degeneração progressiva dos neurônios motores inferiores no corno anterior da medula espinhal e nos núcleos do tronco encefálico. A patologia é a causa genética mais comum de mortalidade infantil. Historicamente descrita como uma condição de prognóstico fatal, o cenário da AME sofreu uma transformação radical na última década, migrando de uma perspectiva puramente paliativa para uma abordagem de medicina de precisão capaz de alterar a história natural da doença.

A AME é causada, em mais de 95% dos casos, por mutações homozigóticas (deleções ou mutações pontuais) no gene SMN1 (*Survival Motor Neuron 1*), localizado no braço longo do cromossomo 5. O gene SMN1 codifica a proteína SMN, essencial para a biogênese de pequenas ribonucleoproteínas nucleares (snRNPs) e para a sobrevivência neuronal.

Os seres humanos possuem um gene paralog, o SMN2, que é quase idêntico ao SMN1, diferenciando-se apenas por uma única base nucleotídica (C para T) no exon 7. Essa mutação silenciosa promove a exclusão do exon 7 durante o processamento do pré-mRNA, resultando em uma proteína SMN instável e truncada, que é rapidamente degradada. Embora o SMN2 produza pequena quantidade (cerca de 10-15%) de proteína SMN funcional, ela é insuficiente para manter a homeostase dos neurônios motores, que apresentam uma demanda metabólica elevada por esta proteína. O fenótipo clínico da AME é, portanto, inversamente correlacionado ao número de cópias do gene SMN2: quanto maior o número de cópias, maior a produção basal de proteína SMN funcional e mais atenuado tende a ser o fenótipo.

FENÓTIPOS E DIAGNÓSTICO

A AME é classificada clinicamente de acordo com a idade de início dos sintomas e o marco motor máximo atingido:

- Tipo 0 (Pré-natal): A forma mais grave. Apresenta-se com redução dos movimentos fetais, artrogripose, insuficiência respiratória grave ao nascimento e óbito neonatal precoce.
- Tipo 1 (Síndrome de Werdnig-Hoffmann): Início antes dos 6 meses. O lactente nunca adquire a posição sentada. Caracteriza-se por hipotonia generalizada ("bebê flácido"), fraqueza muscular assimétrica predominante em membros inferiores, fasciculações de língua e dificuldade de deglutição. Sem intervenção, a falência respiratória ocorre geralmente antes dos 2 anos.
- Tipo 2 (Intermediária): Início entre 6 e 18 meses. O paciente adquire a capacidade de sentar sem apoio, mas nunca deambula. Apresenta tremores finos em mãos e risco aumentado de escoliose progressiva e insuficiência respiratória.
- Tipo 3 (Síndrome de Kugelberg-Welander): Início após os 18 meses. O paciente é capaz de deambular, embora possa perder essa capacidade ao longo da vida devido à fraqueza muscular progressiva da cintura pélvica.
- Tipo 4 (Início no adulto): Início após a segunda década de vida, com um curso mais brando e progressão lenta da fraqueza proximal.

A detecção precoce é o pilar fundamental para o sucesso terapêutico. A triagem neonatal baseada em biologia molecular permite a identificação de recém-nascidos portadores da deleção do gene SMN1 antes do surgimento dos sintomas clínicos. A confirmação diagnóstica é realizada pela quantificação do número de cópias do gene SMN1 (através de técnicas como MLPA - *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) e do número de cópias do gene SMN2. A avaliação eletromiográfica (EMG) pode ser útil para confirmar a desnervação ativa, embora a confirmação genética seja o padrão ouro e não deva ser retardada.

AVANÇOS TERAPÊUTICOS

A compreensão da biologia do splicing do gene SMN2 permitiu o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença baseadas em três estratégias principais:

- Moduladores de Splicing (Nusinersena): Um oligonucleotídeo antisense (ASO) administrado por via intratecal que se liga ao intron 7 do pré-mRNA do SMN2, forçando a inclusão do exon 7 e resultando na produção de proteína SMN funcional completa. É uma terapia de manutenção crônica.
- Terapia Gênica (Onasemnogene abeparvovec): Utiliza um vetor viral adeno-associado de sorotipo 9 (AAV9) para entregar uma cópia funcional do gene SMN1 diretamente aos neurônios motores. Uma única infusão intravenosa promove a expressão sustentada da proteína SMN. É indicada principalmente para pacientes pediátricos (idade e peso variáveis conforme a legislação local).
- Pequenas Moléculas (Risdiplam): Um modificador de splicing administrado por via oral, que atua aumentando a inclusão do exon 7 no SMN2, atravessando a barreira hematoencefálica e distribuindo-se amplamente pelos tecidos sistêmicos.

Apesar da eficácia das terapias modificadoras, o cuidado de suporte permanece indispensável. A equipe multidisciplinar deve incluir principalmente pneumologia, ortopedia, nutrição, como também fisioterapia e terapia ocupacional, visando um melhor acompanhamento e prognóstico do paciente afetado.

CAPÍTULO 6

FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA

Camille Schettino Barbosa Junqueira Villela (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Julia Ramalho Teixeira (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Leonardo Mendes Marco (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Maria Paula Junqueira Nascimento (Médica pela Universidade de Rio Verde)

GENÉTICA E FISIOPATOLOGIA MOLECULAR

A causa fundamental da FOP é uma mutação de novo de ganho de função no gene ACVR1 (receptor 1 da activina do tipo A), localizado no cromossomo 2q24. O ACVR1 codifica um receptor de superfície celular da superfamília do fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), especificamente um receptor do tipo I das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs).

A mutação clássica altera a regulação do receptor, tornando-o hipersensível aos seus ligantes naturais (BMPs) e, crucialmente, permitindo que ele seja ativado pela activina A — uma citocina que, em indivíduos saudáveis, atua como um antagonista ou ativador inibidor das vias de sinalização de BMP. Esse "erro" de sinalização converte a activina A em um potente agonista da via das proteínas Smad1/5/8, desencadeando uma cascata intracelular aberrante que induz a diferenciação condrogênica e osteogênica de células progenitoras residentes no tecido conjuntivo. O ambiente inflamatório, frequentemente desencadeado por microtraumas, infecções virais ou intervenções cirúrgicas, potencializa este processo por meio do recrutamento de células imunes, que por sua vez secretam níveis elevados de activina A, perpetuando o ciclo de formação óssea ectópica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O fenótipo clínico da FOP é caracterizado por um marco patognomônico presente desde o nascimento: a malformação congênita dos hálux (dedos grandes dos pés), que apresentam valgo e encurtamento do primeiro metatarso. Este achado é essencial para o diagnóstico diferencial em neonatos, prevenindo intervenções desnecessárias.

A progressão da doença ocorre através de episódios agudos inflamatórios denominados flare-ups (surto de atividade). Estes episódios manifestam-se como tumefações teciduais, eritematosas, dolorosas e edematosas, frequentemente confundidas

com neoplasias de partes moles (como sarcomas) ou infecções. É mandatório, para o médico assistente, estar ciente de que biópsias, injeções intramusculares ou cirurgias de ressecção do osso heterotópico são terminantemente contraindicadas, pois induzem invariavelmente uma explosão de ossificação nas áreas manipuladas.

Com a resolução do flare-up, o tecido mole infiltrado é substituído por tecido fibroproliferativo, que evolui para a formação de osso maduro (ossificação endocondral). Este processo culmina em um padrão de ossificação axial para apendicular e proximal para distal, levando a uma rigidez corporal progressiva. A "armadura óssea" formada resulta em restrição severa da mobilidade, comprometimento da função respiratória (devido à limitação da expansão da caixa torácica) e dependência funcional total.

DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

O atraso diagnóstico é uma constante na história natural da FOP, com uma média de anos transcorridos entre o primeiro sintoma e o diagnóstico definitivo. O erro diagnóstico mais comum é a suspeita de câncer, levando a procedimentos invasivos que aceleram o agravamento do quadro. O diagnóstico deve ser clínico, fundamentado na presença das malformações dos hálux e na evolução das tumefações teciduais, sendo confirmado obrigatoriamente pela análise molecular do gene ACVR1. Exames de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) de baixa dose, podem mapear a extensão da ossificação, mas devem ser solicitados com critério para evitar a exposição excessiva à radiação em pacientes que necessitam de acompanhamento a longo prazo.

Atualmente, não existe terapia capaz de reverter a ossificação já estabelecida. O manejo médico é focado na redução da morbidade associada aos flare-ups e na manutenção da funcionalidade residual:

- **Profilaxia e Manejo dos Flare-ups:** O tratamento precoce com corticosteroides sistêmicos (altas doses durante os primeiros dias do surto) pode ajudar a atenuar a inflamação e a dor. A utilização de bifosfonatos têm sido debatida para o manejo da dor crônica e prevenção da reabsorção óssea, embora os dados sobre sua eficácia na interrupção da nova ossificação sejam limitados.
- **Segurança e Prevenção:** O controle ambiental é o pilar terapêutico mais importante. A prevenção de quedas, o controle rigoroso de infecções virais

(como o vírus influenza, que pode disparar surtos) e a educação da família contra qualquer intervenção cirúrgica desnecessária são fundamentais.

- Terapias Emergentes: O horizonte terapêutico começa a mudar. O palovaroteno, um agonista seletivo do receptor gama do ácido retinoico, demonstrou capacidade de modular as vias de sinalização de BMP, reduzindo a formação de novo osso heterotópico em ensaios clínicos. Embora com perfil de efeitos colaterais que exige monitoramento, representa a primeira droga modificadora de curso da doença.

Ademais, ressalta-se que a FOP é uma doença que impõe um sofrimento existencial profundo. A perda progressiva da autonomia e a dor crônica exigem uma abordagem interdisciplinar que inclua suporte psicológico para o paciente e seus cuidadores. A ética médica no cuidado da FOP deve priorizar a preservação da qualidade de vida, evitando a obstinação terapêutica em procedimentos que não ofereçam benefícios funcionais e possam desencadear novas crises de ossificação.

CAPÍTULO 7

SÍNDROME DE EDWARDS

Alícia Ribeiro de Oliveira Assis (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Sabrina Kaori de Sousa Hukuda (Acadêmica de Medicina pela UNIFAGOC)

Igor Abrantes Guedes (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Maria Paula Junqueira Nascimento (Médica pela Universidade de Rio Verde)

BASES CITOGENÉTICAS E PATOGÊNESE

A Síndrome de Edwards, ou trissomia do 18, representa a segunda trissomia autossômica mais comum em nascidos vivos, superada apenas pela trissomia do 21. Com uma incidência estimada entre 1:3.000 a 1:8.000 nascimentos, a condição é marcada por uma constelação de malformações multissistêmicas graves que conferem um prognóstico extremamente reservado, com uma taxa de letalidade intrauterina elevada e, nos sobreviventes, uma sobrevida pós-natal frequentemente medida em semanas ou poucos meses.

A etiologia da síndrome reside, majoritariamente (cerca de 90% a 95% dos casos), em um evento de não disjunção meiótica, predominantemente materna, resultando na presença de um cromossomo 18 supranumerário em todas as células do organismo. Como observado em outras trissomias, a idade materna avançada é um fator de risco documentado, correlacionando-se ao aumento das chances de erro na segregação cromossômica durante a meiose I.

Casos remanescentes compreendem o mosaicismo (cerca de 5%) e as translocações robertsonianas. O mosaicismo, em que apenas uma linhagem celular apresenta a trissomia, pode cursar com um fenótipo clínico e evolutivamente mais brando, dependendo da proporção de células aneuploides e da distribuição tecidual das mesmas. Já a translocação, embora rara, impõe a necessidade imperativa de cariotipagem dos genitores, dada a possibilidade de um dos pais ser portador de uma translocação equilibrada, elevando drasticamente o risco de recorrência em futuras gestações.

FENÓTIPO CLÍNICO

O fenótipo da Síndrome de Edwards é caracterizado por um padrão dismórfico reconhecível ao exame físico neonatal, associado a disfunções orgânicas severas.

- Alterações Craniofaciais e Esqueléticas: Observa-se microcefalia, crânio com formato dolicocefalo (diâmetro anteroposterior aumentado), implantação baixa das orelhas (frequentemente com conformação "em fauno"), micrognatia e fenda palatina. O pescoço é habitualmente curto, por vezes acompanhado de pterígio cervical.
- Anomalias Mãos e Pés: A postura das mãos é característica, com dedos sobrepostos (o segundo sobrepondo o terceiro e o quinto sobre o quarto) e punho cerrado. Nos membros inferiores, é comum a presença de "pés em roqueiro" (calcâneo proeminente e convexidade da planta do pé) e sindactilia dos dedos.
- Comprometimento Cardíaco: As malformações cardíacas congênicas estão presentes em mais de 90% dos casos. A comunicação interventricular (CIV) e a comunicação interatrial (CIA) são os achados mais comuns, frequentemente acompanhadas de persistência do canal arterial (PCA), valvulopatias complexas e defeitos nos grandes vasos (coarctação da aorta).
- Sistema Nervoso e Órgãos Internos: Malformações do SNC incluem a hipoplasia do corpo caloso, cerebelo hipoplásico e cistos do plexo coroide. O sistema geniturinário frequentemente apresenta rins em ferradura, hidronefrose ou criptorquidia. A atresia esofágica e o onfalocele podem estar presentes, contribuindo para a gravidade do quadro digestório e metabólico.

DIAGNÓSTICO E MANEJO

O rastreio pré-natal evoluiu com a incorporação de marcadores ultrassonográficos no primeiro e segundo trimestres. A avaliação da translucência nuchal, associada à detecção de artéria umbilical única, atraso de crescimento intrauterino (RCIU) severo e marcadores de malformação cardíaca ou esquelética (como a hipoplasia de rádio), eleva a suspeita clínica.

O NIPT (*Non-Invasive Prenatal Testing*) possui alta sensibilidade para a detecção da trissomia do 18. Contudo, a confirmação diagnóstica definitiva exige a análise do cariótipo fetal ou, em casos de dúvida ou necessidade de rapidez, a técnica de

Hibridização Fluorescente *In Situ* (FISH) para o cromossomo 18 em amostras de líquido amniótico ou vilo corial.

O diagnóstico da Síndrome de Edwards traz consigo um dilema ético e clínico profundo. Dada a elevada taxa de mortalidade e o caráter letal ou subletal da maioria das malformações presentes, o manejo clínico é, em grande parte, focado em cuidados paliativos.

A prática clínica contemporânea tem sido norteadada por uma abordagem de "cuidados focados na dignidade". Isso envolve:

- Evitar a Obstinação Terapêutica: A realização de cirurgias cardíacas complexas ou procedimentos invasivos de suporte de vida em neonatos com trissomia do 18 é amplamente debatida e, frequentemente, contraindicada diante do prognóstico infausto e do sofrimento imposto pelas intervenções sem mudança no desfecho final.
- Suporte ao Conforto: O controle da dor, o suporte nutricional adequado (mesmo que por sondas de alimentação, dependendo da decisão familiar) e a atenção a complicações como infecções respiratórias devem ser realizados para garantir o conforto do paciente.
- Apoio Psicológico e Espiritual: O suporte à família é, possivelmente, o aspecto mais crítico da assistência. A equipe multidisciplinar (médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais e capelania, conforme a crença da família) deve atuar para oferecer acolhimento durante o processo de luto, que, na maioria dos casos, se inicia ainda no período pré-natal após o diagnóstico.

CAPÍTULO 8

SÍNDROME DE RETT

Samuel Cruz Caneschi (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Rafael de Paula Carrijo (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Gabriel Novais Silva (Acadêmico de Medicina pela UNIFAGOC)

Maria Paula Junqueira Nascimento (Médica pela Universidade de Rio Verde)

BASES GENÉTICAS

A Síndrome de Rett (SR) é um distúrbio do neurodesenvolvimento de caráter grave, classicamente descrito como uma condição neurodegenerativa que afeta predominantemente o sexo feminino. Com incidência estimada em 1:10.000 a 1:15.000 nascimentos, a patologia é caracterizada por um período de desenvolvimento inicial aparentemente normal, seguido por uma perda progressiva de habilidades motoras e cognitivas, acompanhada pela presença de estereotipias manuais patognomônicas. O reconhecimento desta síndrome é fundamental, uma vez que o diagnóstico precoce e a abordagem multidisciplinar são determinantes para a qualidade de vida das pacientes.

A etiologia da Síndrome de Rett está intrinsecamente ligada a mutações no gene *MECP2* (*Methyl-CpG Binding Protein 2*), localizado no cromossomo Xq28. Esta proteína desempenha um papel crítico como regulador epigenético, sendo capaz de se ligar ao DNA metilado e atuar como um repressor transcricional ou ativador, controlando a expressão de centenas de genes essenciais para a maturação sináptica e a manutenção da plasticidade neuronal.

Na maioria dos casos (cerca de 95%), as mutações no *MECP2* são de novo, ocorrendo na linhagem germinativa paterna. O fato de a síndrome ser rara em indivíduos do sexo masculino — onde a mutação é habitualmente letal no período pré-natal, devido à ausência de um segundo cromossomo X para compensar a função — reforça o padrão de letalidade masculina ligada ao X. Em mulheres, a inativação aleatória do cromossomo X (lionização) explica a variabilidade fenotípica observada: a proporção de células que expressam o alelo mutante versus o alelo normal determina, em grande medida, a gravidade e a progressão dos sintomas.

HISTÓRIA NATURAL E CLÍNICA

A progressão da Síndrome de Rett segue um curso clínico clássico, frequentemente dividido em quatro estágios distintos:

- Estágio I (Estagnação Precoce): Entre os 6 e 18 meses de idade. Caracteriza-se por uma desaceleração no crescimento do perímetro cefálico, redução do interesse pelo brincar e hipotonia.
- Estágio II (Regressão Rápida): Geralmente entre 1 e 4 anos. O marco deste estágio é a perda acentuada das habilidades manuais propositivas e da linguagem falada. Surgem as clássicas estereotipias manuais (lavar as mãos, levar mãos à boca, torcer as mãos). Observam-se também distúrbios respiratórios durante a vigília, como apneia periódica e hiperpneia episódica.
- Estágio III (Platô ou Pseudoestacionário): Entre os 2 e 10 anos. Há uma aparente estabilização ou mesmo melhora na interação social e no contato visual, embora a apraxia motora, as crises convulsivas e os distúrbios do tônus persistam.
- Estágio IV (Deterioração Motora Tardia): Inicia-se após os 10 anos. Caracteriza-se por perda progressiva da deambulação (se presente), escoliose severa, atrofia muscular, distonia e rigidez, com estabilização ou declínio das habilidades cognitivas previamente adquiridas.

DIAGNÓSTICO E MANEJO

O diagnóstico da Síndrome de Rett é eminentemente clínico, baseado nos critérios de consenso internacional. A presença de um período de regressão seguido de recuperação ou estabilização, juntamente com a perda de uso das mãos e o surgimento das estereotipias, deve levantar a suspeita diagnóstica imediata. O exame de imagem (ressonância magnética cerebral) geralmente revela um quadro de atrofia cerebral global inespecífica, excluindo outras causas estruturais.

A confirmação diagnóstica é realizada mediante o estudo molecular (sequenciamento gênico) do MECP2. É importante ressaltar que mutações em outros genes, como CDKL5 e FOXP1, podem mimetizar variantes fenotípicas da Síndrome de Rett (formas atípicas), exigindo, por vezes, a análise de painéis genéticos para o diagnóstico diferencial correto.

Ademais, dada a natureza multissistêmica da Síndrome de Rett, o manejo exige uma equipe altamente integrada. Não existe, até o momento, uma cura, embora terapias experimentais e sintomáticas estejam em evolução.

CAPÍTULO 9

DOENÇA DE FABRY

Ana Clara Blaia (Acadêmica de Medicina pela FAI)

Wallison Carvalho da Costa (Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Mineiros)

Rodrigo Simitan Segatto (Médico pela Universidade de Rio Verde)

Maria Paula Junqueira Nascimento (Médica pela Universidade de Rio Verde)

GENÉTICA E PATOGÊNESE

A Doença de Fabry (DF) é uma desordem de armazenamento lisossômico multissistêmica, transmitida por herança ligada ao cromossomo X, resultante da deficiência parcial ou total da enzima alfa-galactosidase A. Esta deficiência enzimática culmina no acúmulo sistêmico de glicosfingolipídios, primariamente a globotriaosilceramida (Gb3 ou GL-3), no interior dos lisossomos de diversos tipos celulares, notadamente células endoteliais, células musculares lisas vasculares, cardiomiócitos, podócitos renais e neurônios do sistema nervoso periférico e autonômico.

O gene responsável, GLA, localiza-se no locus Xq22.1. As mutações resultam em variantes enzimáticas com estabilidade reduzida ou atividade catalítica nula. O acúmulo intracelular de Gb3 não é apenas um processo de depósito passivo; ele desencadeia uma cascata de disfunção celular. A presença de Gb3 nos lisossomos endoteliais altera a homeostase vascular, promovendo um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. A ativação das células endoteliais e a subsequente liberação de citocinas inflamatórias contribuem para a remodelação vascular, hipertrofia miocárdica e fibrose tecidual progressiva, que caracterizam a progressão clínica da doença.

FENÓTIPOS

A DF apresenta um espectro fenotípico variável, frequentemente correlacionado com a atividade residual da enzima.

- Fenótipo Clássico (Início na Infância/Adolescência): Decorre de mutações que resultam em atividade enzimática mínima ou nula. Os pacientes apresentam um quadro sistêmico exuberante, marcado por:
 - Acroparestesias: Crises episódicas de dor neuropática intensa em extremidades, frequentemente exacerbadas por febre, exercícios físicos ou estresse térmico.

- Angioqueratomas: Lesões cutâneas vasculares puntiformes, de tonalidade vermelho-escura, distribuídas preferencialmente na região "em calção" (nádegas, coxas e região periumbilical).
- Hipohidrose/Anidrose: Redução severa da capacidade de sudorese, predispondo a intolerância ao calor.
- Opacidades Corneanas: O clássico verticillata (cornea verticillata), que habitualmente não compromete a acuidade visual, mas é um marcador clínico importante para o rastreio.
- Progressão Orgânica: Na segunda ou terceira década de vida, manifestam-se as complicações renais (proteinúria evoluindo para nefropatia terminal), cardíacas (hipertrofia ventricular esquerda, arritmias, fibrose miocárdica) e cerebrovasculares (acidentes isquêmicos transitórios ou infartos cerebrais em jovens).
- Fenótipo Tardio (Início na Idade Adulta): Associado a mutações que preservam alguma atividade enzimática residual. O acometimento costuma ser mais restrito, frequentemente focado no sistema cardiovascular (cardiomiopatia hipertrófica) ou renal. Estes pacientes podem não apresentar as manifestações neuropáticas clássicas, o que retarda significativamente o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A estratégia diagnóstica difere conforme o sexo do paciente:

- Em pacientes do sexo masculino: A dosagem da atividade da alfa-Gal A em leucócitos ou plasma é o padrão ouro para confirmação diagnóstica, apresentando sensibilidade e especificidade elevadas.
- Em pacientes do sexo feminino: A dosagem enzimática é frequentemente inconclusiva, devido ao fenômeno da inativação aleatória do cromossomo X (lionização). Nestes casos, o sequenciamento genético do gene GLA é o método de primeira linha para confirmação diagnóstica.

O estudo histopatológico (biópsia renal ou miocárdica) revelando vacúolos citoplasmáticos preenchidos por inclusões lamelares ("corpos de zebra") à microscopia eletrônica é diagnóstico, mas raramente necessário na prática clínica atual, dada a disponibilidade de testes moleculares.

O manejo da DF avançou significativamente, permitindo a estabilização da função orgânica se iniciado precocemente através da terapia de reposição enzimática, terapia com chaperonas farmacológicas e tratamento de suporte e complicadores.

No entanto, ressalta-se que a DF é uma causa subdiagnosticada de cardiomiopatia hipertrófica de início precoce, bem como de nefropatias de etiologia indefinida e acidentes vasculares encefálicos (AVE) em jovens. A busca ativa por casos familiares (através de screening em cascata) após o diagnóstico de um caso índice é a estratégia de maior rendimento para a identificação de novos pacientes.

CAPÍTULO 10

SURDEZ CONGÊNITA

Thayna Thays Bessa Neves (Médica pela Faculdade de Medicina de Olinda)

Bárbara Luiza Pereira (Médica pela Unievangélica)

Roberta Ribeiro Notini (Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais)

Maria Fernanda Pontes Pereira dos Santos (Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais)

ETIOLOGIA E BASES MOLECULARES

A surdez congênita, definida como a perda auditiva presente ao nascimento ou que se manifesta nos primeiros meses de vida, representa uma das deficiências sensoriais mais frequentes na prática pediátrica, com incidência estimada em 1 a 3 por cada 1.000 nascidos vivos. A integridade do sistema auditivo nos primeiros anos de vida é condição *sine qua non* para o desenvolvimento neuropsicomotor, a aquisição da linguagem oral e o desenvolvimento cognitivo e social. A precocidade do diagnóstico e da intervenção é o determinante crítico para alterar o prognóstico e minimizar os impactos no desenvolvimento global da criança.

Ressalta-se que a etiologia da perda auditiva congênita é heterogênea, sendo classicamente subdividida em causas genéticas e causas adquiridas:

- Causas Genéticas (aprox. 50-60% dos casos):
 - Surdez Não Sindrômica: Representa cerca de 70-80% dos casos genéticos, sendo a herança autossômica recessiva (padrão DFNB) a mais comum. A mutação no gene GJB2, que codifica a proteína conexina 26, é, isoladamente, a causa genética mais frequente de surdez hereditária em diversas populações.
 - Surdez Sindrômica: Associada a outras manifestações clínicas. Exemplos clássicos incluem a Síndrome de Usher (surdez + retinite pigmentosa), a Síndrome de Pendred (surdez + bócio/alargamento do aqueduto vestibular) e a Síndrome de Waardenburg (surdez + alterações de pigmentação cutânea e ocular).
- Causas Adquiridas/Ambientais (aprox. 40-50% dos casos):
 - Infecções Congênitas (TORCHS): A citomegalovirose (CMV) é a causa não genética mais frequente, podendo resultar em perda

auditiva sensorineural progressiva. Outros agentes incluem rubéola, toxoplasmose, sífilis e o vírus da zika.

- Fatores Perinatais: Prematuridade extrema, peso muito baixo ao nascer, hiperbilirrubinemia severa (kernicterus), hipóxia/anóxia neonatal e uso de fármacos ototóxicos (especialmente aminoglicosídeos).
- Malformações Craniofaciais: Displasias do ouvido externo ou médio, comumente associadas a síndromes específicas.

CLASSIFICAÇÃO E TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL UNIVERSAL (TANU)

A perda auditiva é classificada anatomicamente em:

- Condutiva: resultante de obstrução ou disfunção do ouvido externo ou médio, impedindo a transmissão mecânica do som (por exemplo: atresia de conduto auditivo, otite média serosa persistente).
- Sensorineural: decorrente de danos às células ciliadas da cóclea ou às vias auditivas do nervo vestibulococlear (VIII par). Esta é a forma mais comum de surdez congênita permanente.
- Mista: combinação de comprometimento condutivo e sensorineural.

A gravidade é categorizada pelo limiar de audição (em decibéis - dB): leve (26-40 dB), moderada (41-55 dB), moderadamente severa (56-70 dB), severa (71-90 dB) e profunda (>90 dB).

O paradigma do manejo da surdez congênita repousa sobre a regra dos 1-3-6: triagem até 1 mês de vida, diagnóstico audiológico definitivo até os 3 meses e intervenção precoce até os 6 meses.

- Triagem: Realizada via Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE), que avaliam a função das células ciliadas externas da cóclea, ou Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático (PEATE-A), que avalia a integridade da via auditiva até o tronco encefálico.
- Diagnóstico: Pacientes que falham na triagem devem ser submetidos à avaliação otorrinolaringológica completa e exames de confirmação, como a audiometria comportamental/condicionada (conforme idade) e o PEATE diagnóstico (limiares por via aérea e óssea).

- Imagem: A tomografia computadorizada (TC) de ossos temporais e a ressonância magnética (RM) do complexo auditivo são essenciais para identificar malformações anatômicas (ex: hipoplasia coclear) ou a ausência/hipoplasia do nervo vestibulococlear.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA E REABILITAÇÃO

A reabilitação deve ser iniciada assim que o diagnóstico for estabelecido, visando a plasticidade cerebral, que é máxima nos primeiros 2 a 3 anos de vida.

- Aparelhos de Amplificação Sonora Individual (AASI): Indicados para perdas condutivas ou sensorineurais leves a severas. A adaptação deve ser otimizada via testes de verificação e validação (medida de inserção, real ear measurement).
- Implante Coclear (IC): Representa um dos maiores avanços da medicina moderna. Consiste na inserção de uma matriz de eletrodos na escala timpânica da cóclea, realizando a estimulação elétrica direta das fibras do nervo auditivo. É indicado para crianças com surdez profunda e/ou severa que não obtêm benefício satisfatório com AASI.
- Terapia Fonoaudiológica: Essencial para o desenvolvimento da linguagem oral ou da Língua de Sinais, conforme a escolha da família e o contexto cultural. O apoio fonoaudiológico deve ser contínuo e integrado ao contexto familiar e educacional.

CAPÍTULO 11

AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER

Thifisson Ribeiro de Souza (Acadêmico de Medicina pela Universidade de Rio Verde)

Flávia de Souza Araújo (Acadêmica pelo Centro Universitário de Adamantina)

Maria Paula Junqueira Nascimento (Médica pela Universidade de Rio Verde)

Thayna Thays Bessa Neves (Médica pela Faculdade de Medicina de Olinda)

ETIOLOGIA

A Amaurose Congênita de Leber (ACL) representa o espectro mais precoce e severo das distrofias retinianas hereditárias (DRH), constituindo uma causa proeminente de cegueira e deficiência visual grave na infância. Descrita originalmente por Theodor Leber em 1869, a patologia manifesta-se tipicamente no primeiro ano de vida. A prevalência global é estimada em 1 a 9 casos por 100.000 nascidos vivos, respondendo por aproximadamente 5% a 10% de todos os quadros de distrofia retiniana na infância.

Historicamente considerada uma condição de evolução inexorável e sem perspectivas de tratamento modificador, a ACL tornou-se, na última década, o modelo biológico pioneiro para o sucesso da terapia gênica na medicina contemporânea.

A ACL é caracterizada por uma marcada heterogeneidade genética. Até o momento, mutações em mais de 25 genes foram mapeadas como causadoras da doença, sendo a imensa maioria transmitida por um padrão de herança autossômica recessiva. Exceções raras envolvem mutações de herança autossômica dominante no gene CRX.

Os genes associados à ACL codificam proteínas essenciais para uma ampla gama de funções fisiológicas na retina, subdivididas principalmente em três mecanismos patogênicos:

- Ciclo Visual dos Retinoides: Genes como o RPE65 (LCA2) e o LRAT codificam enzimas cruciais no epitélio pigmentar da retina (EPR) para a reciclagem do todo-trans-retinol em 11-cis-retinal, o cromóforo necessário para a ativação das opsinas nos fotorreceptores. A ausência de 11-cis-retinal impede a fototransdução, resultando em disfunção profunda de bastonetes e cones.

- Morfogênese e Ciliogênese dos Fotorreceptores: Mutações nos genes CEP290 (LCA10), LCA5 e RPGRIP1 afetam o cílio conector dos fotorreceptores. Sendo o cílio a ponte de transporte de proteínas estruturais e funcionais para o segmento externo do fotorreceptor, falhas nesse complexo macromolecular desencadeiam a degeneração celular precoce por apoptose.
- Fototransdução e Desenvolvimento Retiniano: O gene GUCY2D (LCA1) codifica a guanilato ciclase fotorreceptora, vital para a recuperação da célula após a estimulação luminosa. Mutações neste gene impedem o fechamento dos canais iônicos dependentes de GMPc, mantendo o fotorreceptor em estado de hiperpolarização constante. Mutações no gene CRB1 alteram a polaridade e a adesão celular durante o desenvolvimento retiniano, gerando uma arquitetura laminar desorganizada.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FENÓTIPO OCULAR

O quadro clínico da Amaurose Congênita de Leber manifesta-se nos primeiros meses de vida, desafiando o diagnóstico precoce pela inespecificidade inicial dos sintomas em lactentes. A apresentação clássica engloba uma tríade semiológica fundamental:

- Déficit Visual Grave Coetâneo ao Nascimento: Os pais frequentemente relatam a ausência de fixação visual, falta de seguimento de objetos e desinteresse por estímulos luminosos a partir do segundo ou terceiro mês de vida.
- Nistagmo Sensorial: Movimentos oculares oscilatórios, erráticos e involuntários surgem precocemente como consequência direta da ausência de fixação foveal estável secundária à má função macular.
- Hiporreflexia ou Arreflexia Pupilar: As pupilas tendem a apresentar vagarosas ou paradoxais ao estímulo luminoso direto, denotando o comprometimento severo da via aferente retiniana.

Um sinal semiológico patognomônico e de extrema relevância é o sinal óculo-digital de Franceschetti. O lactente pressiona repetidamente os globos oculares com os dedos ou com os punhos. Esse comportamento visa induzir fosfenos mecânicos no córtex

visual como uma forma de feedback sensorial primitivo. Clinicamente, a persistência desse sinal pode resultar em complicações estruturais secundárias, como enoftalmia por reabsorção da gordura periorbitária, ceratocone progressivo e catarata subcapsular precoce.

O exame de fundo de olho exhibe uma variabilidade fenotípica impressionante. Nos primeiros anos de vida, a uretina pode apresentar um aspecto surpreendentemente normal ou exhibir apenas uma atenuação vascular difusa. Com o avançar da idade e a progressão da morte celular, o fundo de olho assume características clássicas de distrofia tapetoretiniana: palidez cerúlea da cabeça do nervo óptico, atrofia coriorretiniana macular e periférica, e a deposição de pigmentos granulares ou espículas ósseas na periferia retiniana.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O niilismo terapêutico que historicamente cercava a ACL foi quebrado com o desenvolvimento e aprovação do voretigene neparvovec. Essa medicação representa a primeira terapia gênica in vivo aprovada para uma doença hereditária humana.

O voretigene neparvovec destina-se exclusivamente a pacientes com mutações bialélicas confirmadas no gene RPE65 e que ainda possuam evidência anatômica de células retinianas viáveis ao OCT. O tratamento utiliza um vetor viral adeno-associado modificado de sorotipo 2 (AAV2) que carrega o DNA complementar (cDNA) funcional do gene RPE65.

O procedimento consiste em uma microcirurgia vitreoretiniana especializada (vitrectomia posterior via pars plana) com a realização de uma injeção sub-retiniana do vetor. Uma vez introduzido no espaço sub-retiniano, o AAV2 transduz as células do EPR, permitindo que o maquinário celular passe a expressar de forma estável a enzima isomerohidrolase funcional. Isso restaura o ciclo visual dos retinoides e resgata a viabilidade dos fotorreceptores remanescentes.

Os ensaios clínicos e o acompanhamento pós-comercialização demonstram ganho robusto na sensibilidade luminosa e, crucialmente, na capacidade de orientação e mobilidade dos pacientes em ambientes com baixa luminosidade (teste de mobilidade multiluminância), transformando significativamente a independência funcional dessas crianças.

Para mutações em outros genes, como o CEP290, estratégias baseadas em edição genética por CRISPR/Cas9 e oligonucleotídeos antisense (ASO) encontram-se em fases avançadas de ensaios clínicos, apontando para a expansão do portfólio terapêutico molecular nos próximos anos.

CAPÍTULO 12

SÍNDROME DE BURNOUT NO CORPO DOCENTE

Thifisson Ribeiro de Souza (Acadêmico de Medicina pela Universidade de Rio Verde)

Juliana Marcelino Berchior dos Santos Souza (Pedagoga pelo Centro Universitário Leonardo da Vinci)

Keila Ribeiro Rosa (Advogada graduada na Universidade de Rio Verde e Pedagoga pela Universidade Anhanguera)

DEFINIÇÃO

A Síndrome de Burnout, ou síndrome do esgotamento profissional, consolidou-se na última década como um dos principais desafios da saúde ocupacional contemporânea. Reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um fenômeno ocupacional resultante de um estresse crônico no ambiente de trabalho que não foi adequadamente administrado, a síndrome é particularmente prevalente na classe docente. O professor, inserido em um contexto de alta demanda cognitiva, emocional e social, encontra-se sob pressão contínua, tornando-se suscetível a um processo de exaustão que extrapola a simples fadiga física ou mental.

A gênese do Burnout em professores repousa na desregulação prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). A exposição crônica a estressores ocupacionais — caracterizados pelo desequilíbrio entre demandas elevadas e recursos disponíveis, baixa autonomia e falta de reconhecimento institucional — mantém o organismo em um estado de "alostase" persistente.

A liberação tônica de cortisol, inicialmente adaptativa, evolui para uma disfunção neuroendócrina. A hipercortisolemia crônica exerce efeitos deletérios sobre o hipocampo e o córtex pré-frontal, regiões responsáveis pela regulação emocional e pelas funções executivas. Este impacto neurobiológico explica a sintomatologia clínica observada: déficits de atenção, comprometimento da memória de trabalho, labilidade emocional e redução da resiliência frente a situações cotidianas em sala de aula.

TRÍADE SINTOMÁTICA E O CONTEXTO ESPECÍFICO DA DOCÊNCIA

O Burnout é clinicamente caracterizado por três dimensões fundamentais, que compõem o Inventário de Burnout de Maslach (MBI), padrão-ouro para o rastreamento da síndrome:

- **Exaustão Emocional:** É o núcleo da síndrome. Manifesta-se como um sentimento de esvaziamento, onde o docente sente-se incapaz de dar mais de si mesmo em nível afetivo para seus alunos e pares. Fisicamente, associa-se a cefaleias tensionais, distúrbios do sono, alterações gastrointestinais e aumento da susceptibilidade a infecções oportunistas devido à imunossupressão pelo estresse crônico.
- **Despersonalização (ou Cinismo):** Reflete uma estratégia de distanciamento defensivo. O professor passa a tratar alunos, colegas e a própria instituição de forma impessoal, insensível ou hostil. É uma tentativa do sistema nervoso de se proteger da carga emocional excessiva, porém, clinicamente, manifesta-se como uma perda de empatia e uma postura de descaso ou desdém em relação aos objetivos pedagógicos.
- **Redução da Realização Profissional:** O docente avalia seu trabalho de forma negativa, sentindo-se ineficaz e incompetente. Há uma percepção de que o esforço investido não produz resultados significativos, o que leva a sentimentos de desvalia, baixa autoestima e, frequentemente, ao abandono precoce da carreira.

A docência apresenta características peculiares que potencializam o Burnout. O trabalho docente exige uma "gestão emocional" constante (o chamado *emotional labor*), onde o professor precisa simular estados afetivos que não condizem com sua realidade interna para manter o controle da sala de aula. Soma-se a isso o crescente aumento da violência escolar, a desvalorização social da categoria e a pressão por metas educacionais baseadas em métricas padronizadas, que frequentemente ignoram a subjetividade do processo pedagógico.

Além disso, a transição para métodos de ensino digitais e o aumento da carga de trabalho administrativo (burocratização da educação) têm exacerbado o tempo de exposição à tela e a sensação de "estar sempre conectado", impedindo a recuperação fisiológica necessária durante o descanso.

DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS DE MANEJO E PREVENÇÃO

O diagnóstico é essencialmente clínico e deve ser pautado pela anamnese ocupacional detalhada. O maior desafio clínico é o diagnóstico diferencial com o Transtorno Depressivo Maior (TDM). Enquanto a depressão é uma patologia que

perpassa todas as esferas da vida do indivíduo (pessoal, social e profissional), o Burnout possui uma etiologia primordialmente ocupacional. Todavia, a comorbidade é frequente: não é raro que o Burnout cronicado evolua para um quadro depressivo grave, exigindo intervenção psiquiátrica imediata.

Outros diferenciais incluem o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e o Transtorno de Adaptação. O médico do trabalho deve avaliar se os sintomas de exaustão diminuem durante os períodos de férias ou afastamento; caso persistam, a hipótese de um transtorno psiquiátrico primário deve ser reforçada.

O manejo da Síndrome de Burnout deve ser abordado sob dois pilares: o individual e o organizacional.

1. Intervenções Individuais: o tratamento farmacológico (uso de antidepressivos, ansiolíticos ou hipnóticos) é sintomático e visa a estabilização neuroquímica. Contudo, a intervenção psicoterapêutica, preferencialmente a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), é a estratégia mais eficaz para reestruturar as crenças de desvalia e desenvolver habilidades de enfrentamento (coping) mais saudáveis frente às frustrações ocupacionais. A implementação de técnicas de mindfulness e práticas de higiene do sono também são componentes essenciais para a recuperação do eixo HHA.

2. Intervenções Organizacionais (O Papel das Instituições): é imperativo que as instituições de ensino compreendam que o Burnout não é uma falha de "resiliência" do professor, mas uma falha sistêmica. Políticas institucionais que promovam a autonomia docente, a redução da carga burocrática e a oferta de suporte psicológico periódico são necessárias. A "medicina do trabalho preventiva" deve focar na criação de ambientes que permitam o apoio social entre colegas, visto que o isolamento é um dos principais preditores de piora no quadro.

CAPÍTULO 13

SÍNDROME DE WAARDENBURG

Grasielle Vasconcelos Ribeiro (Acadêmica de Medicina pela Universidade de Rio Verde)

Juliana Espíndola Rocha (Acadêmica de Medicina pela PUC-GO)

Ozorio Malaquias Marques Neto (Médico pela Universidade Nove de Julho)

Jonatan Seichi Okuhama Inagaki (Médico pela UNESC)

DEFINIÇÃO

A Síndrome de Waardenburg (SW) constitui um grupo de distúrbios genéticos heterogêneos, caracterizados pela associação de hipopigmentação (em cabelos, pele e íris) com surdez sensorineural. Descrita pela primeira vez pelo oftalmologista holandês Petrus Johannes Waardenburg em 1951, a síndrome é um exemplo clássico de alteração na migração e diferenciação das células da crista neural, que dão origem aos melanócitos, aos componentes da orelha interna e a estruturas faciais.

A patogênese da SW está ancorada em mutações que afetam genes reguladores da migração e sobrevivência dos melanócitos. O fenótipo da síndrome é determinado pela natureza específica do gene mutado, permitindo a classificação em quatro tipos principais, todos seguindo um padrão de herança predominantemente autossômico dominante (exceto o tipo 4, que pode ser recessivo):

- Tipo 1 (SW1): Causado por mutações no gene PAX3. Apresenta a tríade clássica de surdez, distopia cantorum e heterocromia da íris.
- Tipo 2 (SW2): Frequentemente associado a mutações no gene MITF ou SOX10. Diferencia-se do tipo 1 pela ausência da distopia cantorum.
- Tipo 3 (SW3 ou Síndrome de Klein-Waardenburg): Também associada a mutações no PAX3, manifesta-se com um fenótipo mais grave, incluindo anormalidades musculoesqueléticas nos membros superiores.
- Tipo 4 (SW4 ou Síndrome de Waardenburg-Shah): Resulta de mutações nos genes EDN3, EDNRB ou SOX10. Além das características pigmentares e auditivas, apresenta doença de Hirschsprung (megacólon agangliônico), devido à falha na migração dos neurônios entéricos, também derivados da crista neural.

FENÓTIPO CLÍNICO

O reconhecimento clínico da Síndrome de Waardenburg exige um olhar atento aos sinais de "alerta" que, embora possam parecer isoladamente benignos, compõem um quadro de dismorfologia sistêmica:

Como distorções pigmentares temos:

- Heterocromia de íris: Presença de cores diferentes nos olhos (completa) ou setores de cores diferentes em uma mesma íris (setorial).
- Íris azul brilhante: Cor azul intenso presente mesmo em linhagens étnicas onde o castanho é predominante.
- Poliosis: Faixa de cabelos brancos na região frontal (*white forelock*), um achado altamente sugestivo, embora nem sempre presente.
- Hipopigmentação cutânea: Áreas de vitiligo ou máculas hipopigmentadas congênitas.

Já como alterações craniofaciais, temos:

- Distopia cantorum (Telecanto): Deslocamento lateral dos cantos internos dos olhos, com aumento da distância intercantal interna, enquanto a distância interpupilar permanece normal. Este é o critério definidor que diferencia o tipo 1 do tipo 2.
- Dorsos nasais largos e base nasal proeminente.
- Sobrancelhas confluentes (sinofris).

Ademais, deve-se ressaltar que a surdez na SW é tipicamente sensorineural, variando de leve a profunda, e pode ser unilateral ou bilateral. A fisiopatologia da perda auditiva reside na atrofia do órgão de Corti e na degeneração do gânglio espiral, decorrentes da ausência de melanócitos na estria vascular da cóclea, um requisito para a manutenção do potencial endococlear necessário para a transdução sonora.

DIAGNÓSTICO E MANEJO

O diagnóstico é essencialmente clínico, pautado pelos critérios de Waardenburg. A suspeita deve ser levantada em qualquer criança que apresente surdez sensorineural congênita associada a alterações de pigmentação.

O diagnóstico diferencial inclui outras síndromes que cursam com hipopigmentação e surdez, como a Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (adquirida, não

congénita), o albinismo oculocutâneo (onde a surdez não é uma característica constante) e a Síndrome de Tietz (que apresenta albinismo total e surdez profunda).

A confirmação molecular via sequenciamento genético é mandatória, especialmente para diferenciar os tipos e auxiliar no aconselhamento genético familiar. O risco de recorrência para os tipos autossômicos dominantes é de 50% para cada gestação, enquanto no tipo 4 (frequentemente recessivo), o risco é de 25%.

O manejo da criança com Síndrome de Waardenburg é interdisciplinar e deve focar no suporte às deficiências sensoriais:

- Audiologia e ORL: O rastreio auditivo neonatal deve ser rigoroso. Pacientes que falham na triagem necessitam de avaliação diagnóstica precoce. A reabilitação com Aparelhos de Amplificação Sonora Individual (AASI) ou Implante Coclear (IC) deve ser realizada respeitando a janela crítica de plasticidade neural. O sucesso do IC na SW é geralmente comparável a outras formas de surdez congênita, dado que o nervo auditivo costuma estar íntegro.
- Acompanhamento Oftalmológico: Monitoramento de eventuais alterações de acuidade visual decorrentes de fotofobia (devido à íris clara) e acompanhamento do desenvolvimento visual.
- Suporte em Gastroenterologia (Tipo 4): Pacientes com suspeita de SW tipo 4 devem ser triados para doença de Hirschsprung (biópsia retal), dada a necessidade de intervenção cirúrgica para evitar enterocolite necrotizante e complicações fatais.
- Estimulação Precoce: A fonoaudiologia e a terapia ocupacional são pilares para garantir o desenvolvimento da linguagem e das competências sociais, compensando os déficits auditivos e otimizando o potencial cognitivo.

CAPÍTULO 14

OPIOIDES

Mateus Nascimento Camapum (Acadêmico de Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás)

Flávia de Souza Araújo (Acadêmica pelo Centro Universitário de Adamantina)

Ana Luiza Zampier Oliveira Fragoso (Médica pela Universidade Iguaçu)

Leonardo Paccelli Guiducci (Médico pelo Centro Universitário FAMESC UNIFAMESC)

MECANISMOS DE AÇÃO E FARMACODINÂMICA

A introdução dos opioides na prática anestesiológica, consolidada ao longo do século XX, transformou radicalmente a gestão da resposta ao estresse cirúrgico e o manejo da dor peroperatória. Atuando como pedra angular da técnica de anestesia balanceada, os opioides permitem a modulação da resposta autonômica, endócrina e metabólica ao trauma cirúrgico, além de garantirem analgesia de alta potência, essencial para o conforto do paciente e a estabilidade hemodinâmica durante procedimentos de alta complexidade.

A eficácia clínica dos opioides deriva da sua ligação aos receptores opioides endógenos, que pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G. O receptor μ é o principal alvo para a anestesiologia, sendo responsável pelos efeitos de analgesia supraespinal, depressão respiratória, bradicardia, sedação e euforia.

A ativação destes receptores promove o fechamento de canais de cálcio voltagem-dependentes (inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios na fenda sináptica) e a abertura de canais de potássio (levando à hiperpolarização neuronal). Este efeito sinérgico resulta na modulação das vias ascendentes de dor e no fortalecimento das vias descendentes inibitórias, elevando o limiar de dor e alterando a interpretação emocional do estímulo doloroso.

FARMACOCINÉTICA APLICADA À PRÁTICA

A seleção de um opioide em anestesiologia é ditada por suas propriedades farmacocinéticas, especificamente o perfil de solubilidade e a constante de dissociação.

- Fentanil: Altamente lipossolúvel, apresenta rápido início de ação e redistribuição veloz, o que o torna ideal para analgesia durante procedimentos de curta a média duração. No entanto, seu uso em infusão

contínua pode resultar em acúmulo em compartimentos periféricos, levando a uma latência na recuperação.

- Sufentanil: Com maior afinidade pelo receptor μ e maior lipossolubilidade que o fentanil, oferece uma potência superior e um perfil hemodinâmico extremamente estável. É amplamente utilizado em cirurgias cardíacas e de grande porte.
- Remifentanil: Representa um divisor de águas na anestesiologia. Sendo um agonista μ de ação ultra-curta, metabolizado por esterases plasmáticas não específicas (independentemente da função renal ou hepática), permite uma titulação precisa e uma recuperação imediata após o término da infusão. Sua principal limitação é a ausência de analgesia residual, exigindo planejamento rigoroso para o manejo da dor no pós-operatório imediato.
- Alfentanil: Possui o menor pKa entre os opioides sintéticos, o que garante a maior fração não ionizada em pH fisiológico, resultando no início de ação mais rápido disponível. É o fármaco de escolha quando se necessita de um bloqueio imediato da resposta adrenérgica à laringoscopia e intubação traqueal.

TÉCNICA, EFEITOS ADVERSOS E GESTÃO DE RISCOS

A anestesia balanceada consiste na utilização de diversos fármacos (hipnóticos, opioides e bloqueadores neuromusculares) para alcançar um estado de hipnose, analgesia e relaxamento muscular, minimizando os efeitos colaterais de cada droga isoladamente.

Os opioides são essenciais neste contexto pois permitem a redução das doses de agentes inalatórios (redução da Concentração Alveolar Mínima - CAM) e hipnóticos intravenosos (como o propofol). Essa economia de fármacos resulta em menor depressão miocárdica, recuperação mais célere da consciência e redução do impacto hemodinâmico do ato anestésico. Em cirurgias de grande porte, o bloqueio da resposta de estresse — caracterizada pelo pico de catecolaminas e cortisol — é um determinante crítico na redução de complicações pós-operatórias.

Apesar dos benefícios, o uso de opioides não é isento de riscos significativos que demandam vigilância constante:

- Depressão Respiratória: O efeito adverso mais temido, decorrente da redução da sensibilidade do centro respiratório ao CO₂ no tronco

encefálico. A monitorização contínua da oximetria de pulso e, idealmente, da capnografia no pós-operatório é mandatória.

- **Rigidez Muscular:** Particularmente associada ao fentanil e ao remifentanil em doses altas administradas rapidamente, podendo dificultar a ventilação sob máscara facial e a intubação, exigindo o uso de bloqueadores neuromusculares para reversão.
- **Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios (NVPO):** Efeito comum que prolonga a estadia na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). Protocolos de profilaxia com antagonistas de receptores 5-HT₃ e dexametasona são amplamente recomendados.
- **Hiperalgesia Induzida por Opioides (HIO):** Fenômeno documentado, especialmente com o remifentanil, onde a exposição prolongada a doses elevadas paradoxalmente reduz o limiar de dor do paciente. O manejo inclui a introdução precoce de analgésicos multimodais (anti-inflamatórios, cetamina, magnésio) para prevenir essa sensibilização.

CAPÍTULO 15

DISFONIA INFANTIL

Roberta Ribeiro Notini (Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais)

Maria Fernanda Pontes Pereira dos Santos (Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais)

ETIOPATOGENIA

A disfonia infantil, definida como qualquer alteração na qualidade, pitch, loudness ou esforço na produção vocal que comprometa a eficácia comunicativa da criança, representa um desafio frequente, embora muitas vezes subdiagnosticado, na prática otorrinolaringológica pediátrica. Com uma prevalência estimada entre 3,9% e 23,4% na população pediátrica, o distúrbio é frequentemente negligenciado sob a falsa premissa de que a rouquidão na infância é uma condição autolimitada ou inerente ao desenvolvimento infantil.

Diferente da população adulta, onde a disfonia muitas vezes se correlaciona com ocupações específicas ou hábitos tabagistas, a disfonia pediátrica é primordialmente multifatorial, envolvendo interações complexas entre anatomia, comportamento, ambiente e saúde sistêmica. Didaticamente, as etiologias podem ser categorizadas em:

- **Disfonias Comportamentais (Fonotraumáticas):** Constituem a etiologia mais prevalente. Resultam de padrões inadequados de uso vocal, exacerbados por comportamentos fonotraumáticos, como gritos frequentes, canto em intensidade elevada e tensão muscular compensatória. O modelo familiar — crianças que habitam ambientes onde o ruído é elevado e a comunicação exige esforço vocal exacerbado — atua como um potente reforçador desse comportamento.
- **Lesões Estruturais Benignas:** Os nódulos vocais são, sem dúvida, a lesão mais prevalente em crianças disfônicas. Correlacionam-se diretamente com o trauma fonatório crônico nas pregas vocais. Outras entidades, como pólipos (embora mais raros que nos adultos), cistos de retenção e lesões estruturais mínimas (LEM), demandam acuidade diagnóstica, uma vez que exigem manejo diferenciado em relação aos nódulos.
- **Causas Orgânicas e Infecciosas:** Processos inflamatórios agudos, como laringites virais, são causas comuns de disfonias transitórias. Contudo, a persistência da disfonia pós-quadro infeccioso deve levantar suspeitas para

patologias subjacentes, incluindo quadros de refluxo laringofaríngeo (RLF), cujo papel na etiologia da disfonia infantil é amplamente reconhecido como fator de irritação crônica da mucosa laríngea.

- Causas Congênitas e Neurológicas: Embora menos comuns, malformações laríngeas (como cistos saculares, membranas ou fendas laríngeas) e paralisias de pregas vocais não devem ser excluídas, especialmente em casos de disfonia de início precoce ou associada a sintomas de via aérea.

DIAGNÓSTICO MULTIDIMENSIONAL

O paradigma atual para o diagnóstico da disfonia infantil exige uma abordagem multidimensional, afastando-se da avaliação isolada. A voz é um fenômeno biopsicossocial; logo, a avaliação deve integrar aspectos anatomofisiológicos com dados comportamentais e de impacto na qualidade de vida.

- Anamnese Dirigida: É o pilar do diagnóstico. Deve-se investigar a cronologia da disfonia, a presença de sintomas associados (tosse, disfagia, odinofagia), o ambiente comunicativo (escola, casa) e o padrão de comportamento vocal da criança.
- Avaliação Perceptivo-Auditiva e Acústica: A análise da qualidade vocal pelo especialista, muitas vezes em parceria com a fonoaudiologia, fornece dados sobre o grau de desvio, pitch e estabilidade da voz.
- Exame de Imagem Laríngea: A nasofibrolaringoscopia ou a laringoscopia rígida permanecem como padrão-ouro. Devido às diferenças anatomofisiológicas entre a laringe infantil e a adulta — como a menor proporção do espaço de Reinke e a inserção laríngea mais elevada — a avaliação deve ser realizada com cautela técnica para garantir a visualização adequada das pregas vocais e das estruturas adjacentes. Em crianças colaborativas, a telelaringoscopia rígida permite uma visão detalhada, essencial para diferenciar lesões estruturais mínimas de lesões nodulares clássicas.

MANEJO CLÍNICO

O manejo clínico é guiado pela etiologia identificada. Nas disfonias de etiologia fonotraumática, a fonoterapia é a base do tratamento. O foco recai sobre a reeducação vocal, a higiene vocal e a orientação familiar e escolar, visando a eliminação dos comportamentos de esforço e o ajuste da dinâmica fonatória.

O tratamento do RLF, quando presente, deve ser considerado parte integrante da conduta, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais clássicos, dada a alta prevalência de manifestações atípicas em pediatria. O tratamento cirúrgico, por sua vez, é reservado estritamente para casos de lesões orgânicas não responsivas a medidas conservadoras ou casos específicos de lesões crônicas que comprometam significativamente a qualidade de vida, sendo uma exceção e não a regra na população pediátrica.

CAPÍTULO 16

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

Thifisson Ribeiro de Souza (Acadêmico de Medicina pela Universidade de Rio Verde)

Ana Lucia Pereira da Silva Schiave (Médica pela Universidad Interamericana)

Thiago Jacobi Pacheco (Médico pela Universidad Interamericana)

Amanda Rassi (Médica pela UNIEVANGÉLICA e Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de Rio Verde)

ETIOPATOGENIA E FATORES DE RISCO

A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) constitui uma síndrome clínica infecciosa e inflamatória do trato genital feminino superior, compreendendo a endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovariano e peritonite pélvica. Trata-se de uma das complicações mais relevantes das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), com impacto direto sobre a morbidade reprodutiva das mulheres, incluindo o risco aumentado de infertilidade por fator tubário, gestação ectópica e dor pélvica crônica.

A etiopatogenia da DIP é predominantemente ascensional. Os microrganismos colonizam o colo uterino e migram através do canal endocervical para o endométrio, trompas de Falópio e peritônio pélvico. A infecção é frequentemente polimicrobiana, envolvendo patógenos de transmissão sexual primária e microrganismos da microbiota vaginal endógena.

A *Neisseria gonorrhoeae* e a *Chlamydia trachomatis* continuam sendo os patógenos mais frequentemente isolados ou associados ao quadro. A *Chlamydia trachomatis*, por seu caráter frequentemente oligossintomático ou assintomático, promove danos tubários crônicos de forma insidiosa, mediados por intensa resposta imune local.

Bactérias anaeróbias, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis* e patógenos entéricos participam ativamente, sobretudo nos quadros associados a procedimentos instrumentais ou rotura da barreira cervical.

Os principais fatores de risco correlacionam-se diretamente com a exposição a ISTs: idade jovem (especialmente abaixo de 25 anos de idade, devido à maior eversão do epitélio cervical e ectopia), múltiplos parceiros sexuais, história prévia de DIP, ausência de métodos barreira e manipulação uterina recente (como histerossalpingografia,

curetagem ou inserção de dispositivo intrauterino nas primeiras semanas após o procedimento).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O quadro clínico da DIP é notavelmente variável, oscilando desde formas subclínicas (silenciosas) até quadros agudos graves com abdome agudo inflamatório. A apresentação clássica inclui:

- Dor Pélvica Baixa: Manifestação cardinais, geralmente bilateral, de caráter contínuo, exacerbada pelo movimento, coito (dispareunia profunda) ou manobras que aumentam a pressão intra-abdominal.
- Alterações do Fluxo Menstrual: Sangramento uterino anormal, incluindo menorragia, metrorragia ou spotting intermenstrual, decorrente da endometrite.
- Corrimento Vaginal Patológico: Presença de leucorreia mucopurulenta cervical.
- Sinais Sistêmicos: Febre, calafrios, náuseas e vômitos, presentes nos casos mais avançados ou associados à peritonite e formação de abscesso tubo-ovariano.

Um fenótipo clínico particular é a Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, caracterizada por peri-hepatite associada à DIP (especialmente por *Chlamydia* ou *Gonococcus*), manifestando-se por dor no quadrante superior direito do abdome, simulando colecistite aguda, decorrente da formação de aderências fibrinosas "em corda de violão" entre a cápsula hepática e o diafragma.

O diagnóstico da DIP é eminentemente clínico, baseando-se na alta suspeição diante de uma paciente com dor no andar inferior do abdome e sinais de inflamação do trato genital superior. Para evitar os danos irreversíveis decorrentes do atraso terapêutico, o diagnóstico presuntivo deve ser estabelecido na presença de dor à palpação abdominal inferior, associada à dor à mobilização do colo uterino e dor anexial, na ausência de outra causa evidente.

Para aumentar a sensibilidade e especificidade, utilizam-se critérios adicionais:

- Critérios Maiores: Temperatura axilar $> 38,3^{\circ}\text{C}$; secreção mucopurulenta endocervical; presença de leucócitos no exame a fresco da secreção

vaginal; aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos (VHS e Proteína C Reativa elevados).

- Critérios Definitivos (Padrão-Ouro): Evidência histológica de endometrite em biópsia endometrial; visualização direta por laparoscopia de sinais de salpingite aguda (hiperemia, exsudato purulento tubário); ou achados ultrassonográficos ou tomográficos compatíveis (espessamento tubário > 5 mm, presença de líquido livre na pelve ou imagem de abscesso tubo-ovariano).

MANEJO E PROGNÓSTICO

O tratamento antimicrobiano empírico deve ser instituído imediatamente após a suspeita clínica, visando cobrir tanto os patógenos de transmissão sexual quanto a flora polimicrobiana (anaeróbios e gram-negativos).

A decisão entre tratamento ambulatorial e hospitalar é crítica. A hospitalização é mandatória nas seguintes situações:

- Insucesso ou intolerância ao tratamento oral após 72 horas.
- Presença de gravidez.
- Formação de abscesso tubo-ovariano evidente.
- Quadro clínico grave com náuseas, vômitos e febre alta (abdome agudo).
- Impossibilidade de exclusão de outras emergências cirúrgicas (ex: apendicite aguda, gravidez ectópica rota).

Vale ressaltar que a oclusão e a fibrose tubária secundárias à resposta inflamatória crônica predispõe diretamente à infertilidade (cujo risco aumenta exponencialmente a cada novo episódio de DIP) e à gestação ectópica. Adicionalmente, o processo cicatricial pélvico é a principal causa subjacente da dor pélvica crônica, desafiando o manejo clínico e cirúrgico a longo prazo.

CAPÍTULO 17

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Maria Inês Almeida Matos Neta (Acadêmica de Medicina pela Universidade dos Grandes Lagos)

Thifisson Ribeiro de Souza (Acadêmico de Medicina pela Universidade de Rio Verde)

Arthur Souza Cândido (Acadêmico de Medicina pela Universidade de Rio Verde)

Amanda Rassi (Médica pela UNIEVANGÉLICA e Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de Rio Verde)

PALM-COEIN

O Sangramento Uterino Anormal (SUA) constitui uma das queixas ginecológicas mais frequentes na prática clínica, representando um impacto expressivo sobre a qualidade de vida, a saúde física e o bem-estar socioemocional das mulheres. Definido como qualquer variação do ciclo menstrual normal em relação à frequência, regularidade, volume ou duração, o SUA pode se manifestar desde quadros de spotting intermenstrual até hemorragias agudas com repercussão hemodinâmica.

A compreensão fisiopatológica e a estruturação propedêutica do SUA foram profundamente aprimoradas com a introdução da classificação padronizada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), conhecida pelo acrônimo PALM-COEIN, que categoriza as etiologias de acordo com parâmetros estruturais e não estruturais.

Para o raciocínio médico estruturado, as causas do SUA na menacme são divididas em dois grandes grupos, cada um contendo quatro etiologias principais:

Grupo PALM (Causas Estruturais / Diagnóstico por Imagem e Histologia)

- P - Pólipos Endometriais: Crescimentos benignos de tecido endometrial que frequentemente cursam com sangramento intermenstrual (spotting) ou menorragia.
- A - Adenomiose: Infiltração de tecido endometrial no miométrio adjacente, provocando hipertrofia e hiperplasia miometrial secundária. Associa-se classicamente a dismenorreia secundária progressiva e aumento do volume uterino associado a sangramento uterino volumoso.
- L - Leiomiomas Uterinos (Fibromas): Tumores benignos do miométrio. O impacto no fluxo menstrual depende diretamente de sua localização anatômica, sendo os miomas submucosos (Tipo FIGO 0, 1 e 2) os maiores

responsáveis por sangramentos graves devido à distorção da cavidade endometrial.

- M - Malignidade e Hiperplasia Endometrial: Etiologia crítica que deve ser sistematicamente investigada, especialmente em mulheres perimenopausadas ou com fatores de risco para exposição estrogênica sem oposição (obesidade, anovulação crônica).

Grupo COEIN (Causas Não Estruturais / Exclusão ou Avaliação Laboratorial)

- C - Coagulopatias: Distúrbios hemostáticos sistêmicos, sendo a doença de von Willebrand a mais prevalente. Devem ser investigadas em adolescentes com menorragia desde a menarca ou em mulheres com história pessoal e familiar de sangramento mucocutâneo.
- O - Disfunção Ovulatória (DUB): Decorrente de anovulação crônica (frequentemente associada à Síndrome dos Ovários Policísticos, disfunções tireoidianas ou hiperprolactinemia). A ausência de pico de progesterona resulta em proliferação endometrial contínua sob estímulo estrogênico, culminando em descamações irregulares e volumosas.
- E - Endometriais: Distúrbios primários da hemostasia local do endométrio, caracterizados por regulação deficiente de fatores vasoconstritores (endoteli-1) e excesso de ativadores do plasminogênio, mantendo ciclos regulares, porém com fluxo aumentado.
- I - Iatrogênicas: Relacionadas ao uso de medicações, como anticoagulantes, anti-inflamatórios ou anticoncepcionais hormonais (especialmente o uso inadequado ou a fase de adaptação de métodos à base de progestagênio isolado e o DIU de cobre).
- N - Não classificadas especificamente: Condições raras ou mal compreendidas, como malformações arteriovenosas uterinas ou endometrite crônica.

DIAGNÓSTICO E MANEJO

A propedêutica do SUA exige uma anamnese minuciosa para caracterizar o padrão do sangramento (utilizando parâmetros como a classificação FIGO para volume e

periodicidade), seguida de um exame físico geral e ginecológico detalhado (incluindo especuloscopia para afastar lesões cervicais e vaginais).

A avaliação laboratorial inicial pode incluir:

- Teste de Gravidez (beta-hCG): Exclusão mandatória de gestação e suas complicações (abortamento, gravidez ectópica) em qualquer mulher em idade fértil.
- Hemograma Completo e Perfil de Ferro: Avaliação do grau de anemia secundária e reservas corporais de ferro.
- Avaliação Endócrina: TSH e Prolactina para rastreio de disfunções tireoidianas e hiperprolactinemia associadas à anovulação.
- Investigação de Coagulopatia: Indicada em pacientes jovens com história sugestiva.

Já os exames de imagem incluem:

- Ultrassonografia Transvaginal (USTV): O exame de imagem de primeira linha para avaliação da cavidade uterina, espessamento endometrial e mapeamento de miomas e adenomiose.
- Histerossonografia: Instilação de solução salina na cavidade uterina durante a USTV, aumentando a acurácia para detecção de pólipos e miomas submucosos.
- Ressonância Magnética da Pelve: Reservada para casos complexos, planejamento cirúrgico de miomas volumosos ou elucidação de adenomiose extensa.

Ademais, a avaliação histológica do endométrio através da biópsia endometrial é o padrão-ouro para excluir hiperplasia com atipia ou carcinoma endometrial. As indicações formais incluem

- Mulheres com 45 anos ou mais.
- Mulheres abaixo de 45 anos com história de exposição prolongada ao estrogênio (ex: obesidade grave, anovulação crônica) ou falha terapêutica clínica.
- Presença de sangramento persistente ou recorrente.

O método pode ser realizado por biópsia ambulatorial (pipelle de Cornier) ou através de histeroscopia diagnóstica/cirúrgica, que permite a visualização direta da lesão e a ressecção simultânea.

O tratamento do SUA é individualizado, considerando a etiologia subjacente, o desejo reprodutivo da paciente, a gravidade do quadro clínico e a urgência da hemostasia.

CAPÍTULO 18

GRAVIDEZ ECTÓPICA

Maria Inês Almeida Matos Neta (Acadêmica de Medicina pela Universidade dos Grandes Lagos)

Thifisson Ribeiro de Souza (Acadêmico de Medicina pela Universidade de Rio Verde)

Arthur Souza Cândido (Acadêmico de Medicina pela Universidade de Rio Verde)

Amanda Rassi (Médica pela UNIEVANGÉLICA e Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de Rio Verde)

FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO

A gravidez ectópica (GE), definida pela implantação do ovo orquestrado pelo blastocisto fora da cavidade endometrial uterina, constitui uma das principais emergências obstétricas do primeiro trimestre. Embora os avanços tecnológicos no diagnóstico precoce tenham reduzido drasticamente a mortalidade materna associada a essa condição, a gravidez ectópica ainda representa uma causa significativa de morbidade e comprometimento do potencial reprodutivo futuro.

A fisiopatologia da gravidez ectópica fundamenta-se, primariamente, na alteração do transporte tubário normal. O conceito, que deveria migrar através da tuba uterina em direção à cavidade uterina para a implantação no endométrio, sofre retardo em sua progressão devido a alterações anatômicas ou funcionais do epitélio tubário (salpínges).

Qualquer condição que cause fibrose, cicatrização ou alteração da motilidade tubária eleva o risco de GE. Os principais fatores incluem:

- História prévia de gravidez ectópica: O fator preditivo isolado mais importante, elevando o risco de recorrência em até 10 vezes.
- Cirurgia tubária prévia: Incluindo laqueadura tubária ou cirurgias reconstrutoras por infertilidade.
- Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs): Infecções prévias por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* provocam salpingite aguda e crônica, gerando destruição ciliar e aderências peritubárias.
- Doença Inflamatória Pélvica (DIP) e Endometriose: Processos inflamatórios que alteram a arquitetura pélvica.
- Uso de Tecnologias de Reprodução Assistida (TRA): A fertilização in vitro (FIV) eleva o risco de GE, além de propiciar a rara ocorrência de gestação heterotópica (coexistência de gestação intrauterina e ectópica).

- Presença de Dispositivo Intrauterino (DIU): Embora o DIU seja extremamente eficaz em prevenir gestações, caso ocorra falha contraceptiva, a proporção de gestações que são ectópicas é significativamente maior em comparação à população geral.

CLÍNICA

O quadro clínico clássico da gravidez ectópica — caracterizado pela tríade de dor pélvica, sangramento uterino anormal e amenorreia em mulher em idade fértil — está presente em apenas uma fração dos casos, o que exige alto grau de suspeição clínica.

1. Forma Não Rota (Estável): A paciente apresenta-se hemodinamicamente estável, com dor abdominal ou pélvica em cólica, geralmente unilateral, de intensidade variável, acompanhada de sangramento vaginal escuro e irregular (spotting).
2. Forma Rota (Instável - Emergência Cirúrgica): A expansão do conceito supera a capacidade elástica da tuba uterina, culminando na rotura da parede tubária e hemorragia intraperitoneal maciça. Manifesta-se por dor aguda, intensa e súbita ("em facada"), associada a sinais de irritação peritoneal (defesa abdominal, dor à descompressão), síncope, hipotensão, taquicardia e choque hipovolêmico.
3. Localizações Especiais (Ex: Gestação Intersticial ou em Cicatriz de Cesárea): Podem apresentar menor sintomatologia inicial, mas cursam com risco catastrófico de hemorragia maciça tardia devido à maior vascularização local antes do diagnóstico.

O diagnóstico da gravidez ectópica baseia-se na correlação rigorosa entre a dosagem quantitativa do beta-hCG sérico, a ultrassonografia transvaginal (USTV) e a avaliação clínica seriada.

O hormônio gonadotrofina coriônica humana é o marcador fundamental da gestação. Na gravidez ectópica, os títulos de beta-hCG frequentemente apresentam um incremento inferior ao esperado para uma gestação tópica viável.

O conceito de "Zona Discriminatória" refere-se ao limiar de beta-hCG a partir do qual uma gestação intrauterina viável deve ser invariavelmente visualizada na USTV (geralmente fixado entre 1500 e 2000 mUI/mL). A ausência de saco gestacional

intrauterino com valores de beta-hCG acima da zona discriminatória é um forte indicativo de gestação ectópica ou de abortamento espontâneo.

A USTV é o exame de imagem de escolha. Os achados ultrassonográficos que confirmam ou sugerem fortemente a GE incluem:

- Visualização de massa anexial separada do ovário, contendo ou não saco gestacional com batimento cardíaco embrionário (achado patognomônico, porém presente em menor parte dos casos).
- Presença de líquido livre no fundo de saco de Douglas (sinal indireto de hemoperitônio).
- Cavidade endometrial vazia, eventualmente acompanhada por uma "pseudossaco" gestacional (coleção líquida endometrial central circundada por uma única camada decidual, resultado da descamação decorrente da queda relativa de progesterona, distinta do verdadeiro saco gestacional intrauterino que possui dupla membrana).

Em cenários de dúvida diagnóstica com paciente estável, utilizam-se dosagens seriadas de beta-hCG a cada 48 horas e repetição da USTV. A biópsia endometrial (através de curetagem uterina) para busca de vilosidades coriais ou a realização de laparoscopia diagnóstica são reservadas para casos inconclusivos em que há suspeita clínica persistente.

A escolha da conduta terapêutica — que pode oscilar entre expectante, clínica ou cirúrgica — depende fundamentalmente da estabilidade hemodinâmica da paciente, dos níveis séricos iniciais de beta-hCG, do tamanho da massa anexial e do desejo reprodutivo futuro.

CAPÍTULO 19

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM RENAIIS CRÔNICOS

Valter Dias da Silva (Farmacêutico pela Faculdades Adamantinenses Integradas e Mestre em Ciência Animal e Doutor em Fisiopatologia e Saúde Animal pela Universidade do Oeste Paulista)

DRC E SEU IMPACTO NA FARMACOCINÉTICA

A Doença Renal Crônica (DRC) representa um complexo desafio na prática médica contemporânea, caracterizada por elevada morbimortalidade e pela alta prevalência de polifarmácia. A progressão da perda de néfrons funcionais acarreta alterações profundas na farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e na farmacodinâmica dos fármacos, tornando os pacientes renais crônicos particularmente vulneráveis a eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas (IMs). A otimização terapêutica nesse grupo populacional exige do médico não apenas o conhecimento das diretrizes específicas para cada comorbidade, mas uma compreensão detalhada da fisiopatologia da insuficiência renal e de seus reflexos sobre o metabolismo xenobiótico.

A diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) é o marcador primário da DRC, mas as repercussões sistêmicas vão muito além da excreção renal reduzida.

1. **Excreção Renal:** Fármacos com eliminação predominantemente renal ou seus metabólitos ativos acumulam-se rapidamente quando a TFG declina, caso não haja ajuste posológico rigoroso. O exemplo clássico é o acúmulo de opioides (como a morfina e seus metabólitos neurotóxicos) e de hipoglicemiantes orais, elevando exponencialmente o risco de toxicidade sistêmica.
2. **Metabolismo Hepático e Intestinal:** A DRC promove uma modulação paradoxal da atividade das enzimas do citocromo P450 (CYP450) e de transportadores celulares, como a glicoproteína-P (P-gp). Toxinas urêmicas circulantes alteram a expressão hepática e intestinal dessas proteínas metabolizadoras, modificando a depuração de fármacos metabolizados no fígado e intensificando ou atenuando interações que ocorreriam em indivíduos com função renal preservada.

3. **Distribuição e Ligação Proteica:** O estado urêmico induz alterações na concentração e na estrutura das proteínas plasmáticas, sobretudo a albumina. A hipoalbuminemia e a competição por sítios de ligação proteica (por metabólitos ou outros fármacos ácidos) elevam a fração livre de medicamentos altamente ligados às proteínas, como os anticoagulantes orais e os antidiabéticos, aumentando a intensidade do efeito farmacológico e o risco de toxicidade, mesmo com concentrações séricas totais aparentemente normais.

PRINCIPAIS CLASSES ENVOLVIDAS EM INTERAÇÕES DE RISCO NA DRC

O cenário clínico do paciente renal crônico é composto por comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença cardiovascular e distúrbios minerais ósseos. A interseção dessas terapêuticas gera combinações farmacológicas perigosas.

Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e Diuréticos Poupadores de Potássio

A associação de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) com diuréticos poupadores de potássio (como a espironolactona) ou suplementos de potássio é um dos pilares no manejo da DRC proteinúrica e da insuficiência cardíaca. Contudo, em pacientes com TFG reduzida, essa combinação acarreta um risco altíssimo de hipercalemia grave, com potencial para arritmias ventriculares fatais. O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) com IECA/BRA e diuréticos (a clássica "tríade nefrotóxica") promove vasoconstrição da arteríola aferente e vasodilatação da eferente, colapsando a taxa de filtração glomerular e precipitando lesão renal aguda sobre crônica (LRA sobre DRC).

Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários

Pacientes com DRC apresentam risco concomitante elevado para eventos isquêmicos e hemorrágicos. A associação de anticoagulantes (como varfarina ou os anticoagulantes orais diretos — DOACs) com antiplaquetários (ácido acetilsalicílico, clopidogrel) ou inibidores da recaptação de serotonina (ISRS) potencializa o risco de sangramentos maiores, especialmente gastrointestinais. Além disso, a eliminação renal

dos DOACs (como a dabigatrana) exige reduções drásticas de dose ou a substituição por alternativas metabolizadas hepaticamente quando a depuração de creatinina cai abaixo de limiares críticos.

Antibióticos e Nefrotoxicidade Direta

Infecções são frequentes em estágios avançados da DRC. O uso empírico ou prolongado de antimicrobianos nefrotóxicos, como aminoglicosídeos, anfotericina B ou vancomicina, exige monitorização terapêutica rigorosa dos níveis séricos (TDM). A interação desses fármacos com diuréticos de alça (como a furosemida) potencializa tanto a nefrotoxicidade quanto a ototoxicidade.

CAPÍTULO 20

TERAPÊUTICA DO DIABETES EM RENAIS CRÔNICOS E HIPERTENSOS

Valter Dias da Silva (Farmacêutico pela Faculdades Adamantinenses Integradas e Mestre em Ciência Animal e Doutor em Fisiopatologia e Saúde Animal pela Universidade do Oeste Paulista)

Nivia Caroline Porfirio Ferreira (Médica pela UNIVAG)

FISIOPATOLOGIA E ALVOS TERAPÊUTICOS

A convergência entre Diabetes Mellitus (DM), Doença Renal Crônica (DRC) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) representa um dos fenótipos clínicos mais desafiadores e prevalentes na prática médica contemporânea. A nefropatia diabética, agravada pelo sinergismo lesivo da hipertensão arterial não controlada, constitui a principal causa de doença renal terminal (DRT) e está intrinsecamente associada a um incremento exponencial no risco cardiovascular global.

Historicamente, o manejo glicêmico e pressórico desses pacientes era conduzido de forma estanque, priorizando metas estritamente glicocêntricas ou pressóricas isoladas, frequentemente negligenciando o perfil nefro e cardioprotetor das intervenções farmacológicas. O paradigma atual, fundamentado em ensaios clínicos robustos, exige uma abordagem multifatorial e integrada, onde a seleção terapêutica visa não apenas o controle metabólico, mas a modificação inequívoca da história natural da doença cardiorrenal.

A fisiopatologia da lesão cardiorrenal no paciente diabético hipertenso envolve a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), estresse oxidativo, inflamação subclínica e hiperfiltração glomerular. A hipertensão arterial acelera a esclerose glomerular e agrava a proteinúria, perpetuando o ciclo de perda nefrítica.

Nesse cenário, o controle pressórico rigoroso é o alicerce da terapia. As diretrizes contemporâneas recomendam, de maneira geral, uma pressão arterial sistólica alvo inferior a 130 mmHg (desde que tolerada e sem induzir hipoperfusão tecidual), visando a redução da pressão intraglomerular.

O ARSENAL FARMACOLÓGICO CARDIOPROTETOR E NEFROPROTETOR

A revolução terapêutica na condução do diabetes associado à DRC baseia-se na incorporação precoce de classes farmacológicas que demonstram benefícios organoprotetores independentes, ou adjuvantes, ao controle glicêmico estrito.

Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) são pilares mandatórios no tratamento de pacientes com DM, HAS e DRC, especialmente na presença de albuminúria. Esses fármacos promovem a dilatação preferencial da arteríola eferente glomerular, reduzindo a pressão intraglomerular e retardando de forma consistente a progressão da perda da taxa de filtração glomerular (TFG). O acompanhamento laboratorial rigoroso da creatinina sérica e do potássio é obrigatório nas primeiras semanas após o início ou titulação da dose, aceitando-se elevações assintomáticas da creatinina de até 30% como reflexo hemodinâmico da redução da hiperfiltração.

Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose Tipo 2 (iSGLT2)

Os iSGLT2 (como empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina) representam um marco histórico na medicina cardiorrenal. Ao atuarem no túbulo contorcido proximal inibindo a reabsorção de sódio e glicose, esses fármacos promovem natriurese e restabelecem o feedback tubuloglomerular, reduzindo a pressão intraglomerular. Os iSGLT2 demonstraram redução expressiva na progressão da DRC, diminuição do risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE) e hospitalizações por insuficiência cardíaca, independentemente da melhora glicêmica. Atualmente, seu uso é recomendado mesmo em pacientes com TFG reduzida (com ajustes conforme a bula e limites mínimos de função renal para início), mantendo o benefício protetor renal até o início da terapia de substituição renal.

Agonistas dos Receptores do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (AR-GLP1)

Os AR-GLP1 (como dulaglutida, liraglutida e semaglutida) oferecem excelente controle glicêmico com baixo risco de hipoglicemia, associado à perda ponderal significativa e redução da pressão arterial sistólica. Além disso, evidências robustas comprovam sua eficácia na redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos e na diminuição da albuminúria, constituindo agentes de escolha na terapêutica combinada para pacientes com DRC e comorbidades vasculares associadas.

Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides Não Esteroidais (AurnM)

O finerenone, antagonista seletivo não esteroide do receptor de mineralocorticoide, emergiu como uma terapia altamente eficaz para mitigar a inflamação e a fibrose renal e cardíaca em pacientes com DRC diabética, demonstrando redução na progressão da insuficiência renal e em desfechos cardiovasculares, com menor incidência de hipercalemia grave em comparação aos antagonistas esteroidais tradicionais.

CAPÍTULO 21

BIOMATERIAIS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO

Valter Dias da Silva (Farmacêutico pela Faculdades Adamantinenses Integradas e Mestre em Ciência Animal e Doutor em Fisiopatologia e Saúde Animal pela Universidade do Oeste Paulista)

BIOMATERIAIS

A cicatrização tecidual é um processo biológico complexo e altamente ordenado, caracterizado por fases sobrepostas de hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Em condições patológicas, extensas perdas de substância ou em pacientes com comorbidades sistêmicas — como diabetes mellitus e insuficiência vascular —, esse mecanismo fisiológico pode falhar, resultando em feridas crônicas de difícil resolução. Nesse cenário, a aplicação de biomateriais representa uma das fronteiras mais promissoras da medicina regenerativa e da cirurgia reconstrutiva, atuando não apenas como suporte físico, mas como moduladores ativos do microambiente celular.

Os biomateriais utilizados no processo de cicatrização podem ser sintetizados a partir de polímeros naturais, sintéticos ou matrizes híbridas. Para que exerçam função terapêutica eficaz, devem preencher rigorosos critérios de biocompatibilidade, biodegradabilidade controlada, porosidade tridimensional e capacidade de mimetizar a matriz extracelular (MEC) nativa.

1. Polímeros Naturais: Derivados de fontes biológicas, como o colágeno, a quitosana, o ácido hialurônico e a gelatina. Destacam-se pela excelente biocompatibilidade e pela presença de sítios de reconhecimento celular que facilitam a adesão e a migração de fibroblastos e queratinócitos.
2. Polímeros Sintéticos: Materiais como o ácido poliglicólico (PGA), o ácido polilático (PLA) e seus copolímeros (PLGA). Oferecem a vantagem da reprodutibilidade industrial e do controle preciso sobre a taxa de degradação e as propriedades mecânicas.
3. Hidrogéis e Matrizes Bioativas: Redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos capazes de reter grandes volumes de água, mantendo um ambiente úmido ideal para a cicatrização, além de servirem como carreadores (*scaffolds*) para a liberação controlada de fármacos, fatores de crescimento e células-tronco.

MECANISMOS DE AÇÃO

A atuação dos biomateriais na cicatrização transcende a simples oclusão mecânica da lesão. Eles participam ativamente das cascatas moleculares e celulares da regeneração:

- **Modulação da Resposta Inflamatória:** Biomateriais avançados são projetados para interagir com macrófagos residentes, induzindo a transição do fenótipo pró-inflamatório (M1) para o fenótipo reparador e anti-inflamatório (M2). Essa modulação reduz o estresse oxidativo local e mitiga a formação excessiva de tecido fibrótico.
- **Neoangiogênese e Suporte Celular:** A arquitetura porosa dos *scaffolds* promove a infiltração de células endoteliais, estimulando a formação de novos vasos sanguíneos (*sprouting angiogenesis*). Isso é fundamental para restabelecer a perfusão tecidual e suprir as demandas metabólicas do tecido em regeneração.
- **Entrega Controlada de Bioativos:** Através de engenharia molecular, os biomateriais podem ser funcionalizados com fatores de crescimento essenciais ou peptídeos antimicrobianos, garantindo a liberação prolongada desses agentes diretamente no leito da ferida e prevenindo infecções secundárias por patógenos multirresistentes.

APLICAÇÕES NA PRÁTICA

Na cirurgia avançada e no tratamento de feridas complexas, os biomateriais encontram aplicações consolidadas e em franca expansão:

- **Curativos Inteligentes e Matrizes Dérmicas:** Utilizados no tratamento de queimaduras de espessura parcial a total e úlceras de pé diabético. As matrizes de regeneração dérmica aceleram o fechamento da ferida e reduzem significativamente a contratura cicatricial e a formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides.
- **Tecidos Engenheirados e Terapias Celulares:** O uso de hidrogéis carregados com células-tronco mesenquimais autólogas ou alogênicas tem demonstrado eficácia superior na regeneração de tecidos com baixa capacidade intrínseca de cicatrização, como a cartilagem articular e o miocárdio infartado.

- Selantes e Adesivos Cirúrgicos: Biopolímeros à base de fibrina e cianoacrilatos modificados são empregados para hemostasia rápida e fechamento de tecidos em cirurgias viscerais e vasculares, minimizando o dano térmico ou mecânico associado às suturas tradicionais.

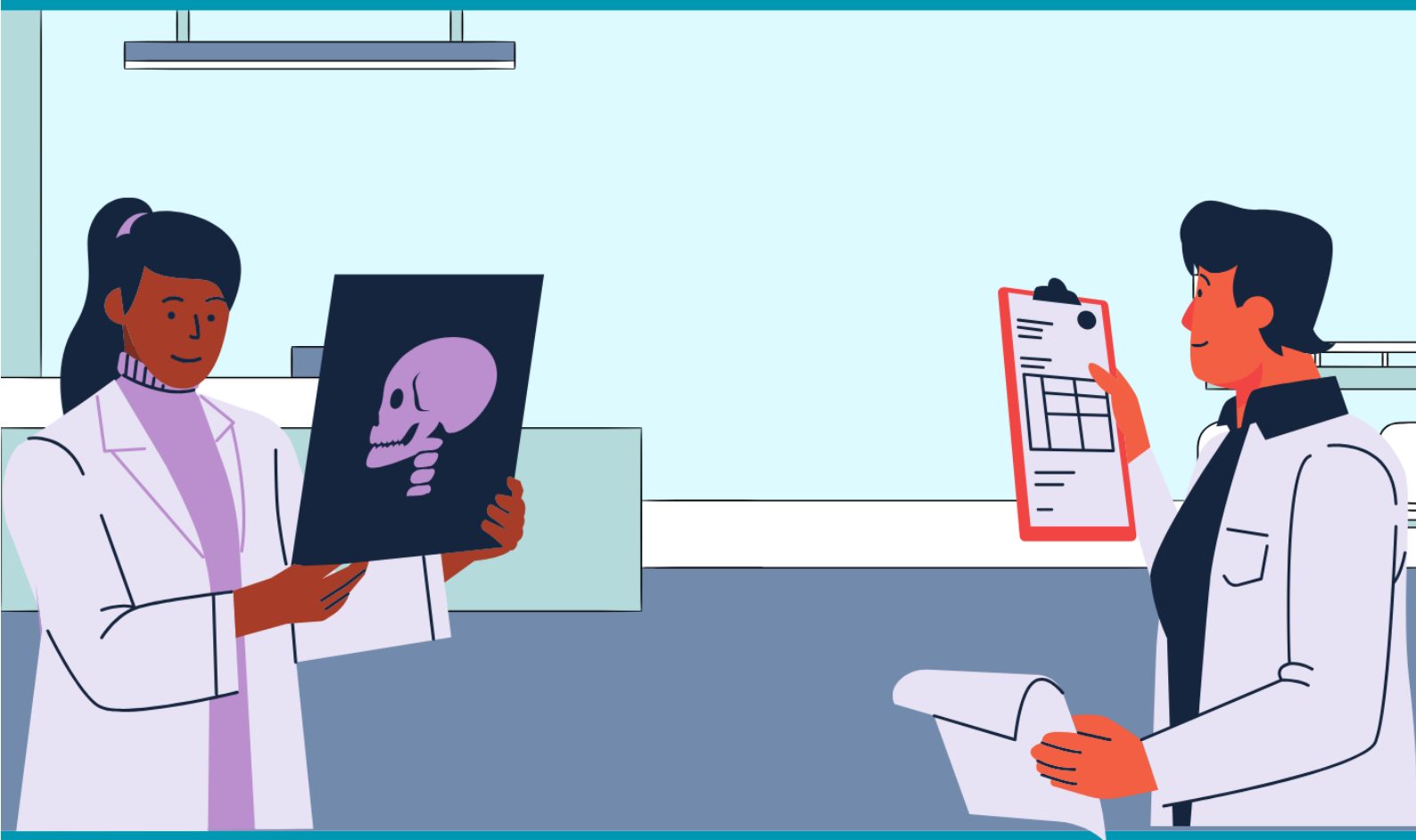
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WILLIAMS, G.M.; BRADY, R. **Patau Syndrome(Archived)**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
2. JAYASHANKAR, S.S. et al. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Reliability, Challenges, and Future Directions. **Diagnostics (Basel)**; v. 13, n. 15, p. 2570, 2023.
3. SIDDIK, A.B.; DALEY, S.F.. **Trisomy 13 (Patau Syndrome)**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
4. CAMOU, F.; BERGER, M.G. Gaucher disease, state of the art and perspectives. **J Intern Med**, v. 298, n. 3, p. 155-172, 2025.
5. SUNER, L.; DELHOMMEAU, F. Gaucher's Disease. **N Engl J Med**, v. 386, n. 20, p. 1932, 2022.
6. GRABOWSKI, G.A. et al. Challenges in Gaucher disease: Perspectives from an expert panel. **Mol Genet Metab**, v. 145, n. 1, p. 109074, 2025.
7. LABELLA, B. et al. A Comprehensive Update on Late-Onset Pompe Disease. **Biomolecules**, v. 13, n. 9, p. 1279, 2023.
8. STOKER, T.B. et al. Huntington's disease: diagnosis and management. **Pract Neurol**, v. 22, n. 1, p. 32-41, 2022.
9. TONG, H. et al. Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. **Int J Mol Sci**, v. 25, n. 7, p. 3845, 2024.

10. JIANG, A. et al. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. **Int J Mol Sci**, v. 24, n. 16, p. 13021, 2023.
11. NISHO, H. et al. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. **Int J Mol Sci**, v. 24, n. 15, p. 11939, 2023.
12. OSKOUI, M.; SERVAIS, L. Spinal Muscular Atrophy. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 29, n. 5, p. 1564-1584, 2023.
13. KAPLAN, F.S. et al. Medical guidelines for fibrodysplasia ossificans progressiva. **JBMR Plus**, v. 9, n. 11, p. ziaf150, 2025.
14. BALASUNDARAM, P.; AVULAKUNTA, I.D. **Trisomy 18 (Edwards Syndrome)**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
15. KATSAROU, D.V. et al. Edwards syndrome: Neurocognitive and linguistic profile, diagnosis, overlaps and treatment. **Pol Merkur Lekarski**, v. 53, n. 4, p. 540-545, 2025.
16. GOLD, W.A. et al. Rett syndrome. **Nat Rev Dis Primers**, v. 10, n. 1, p. 84, 2024.
17. VILVARAJAN, S. et al. Multidisciplinary Management of Rett Syndrome: Twenty Years' Experience. **Genes (Basel)**, v. 14, n. 8, p. 1607, 2023.
18. PALAIODIMOU, L. et al. Fabry Disease: Current and Novel Therapeutic Strategies. A Narrative Review. **Curr Neuropharmacol**, v. 21, n. 3, p. 440-456, 2023.
19. GERMAIN, D.P. et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. **Mol Genet Metab**, v. 137, n. 1-2, p. 49-61, 2022.
20. GENOVESE, E. et al. Congenital deafness and vestibular disorders: a systematic literature review. **Front Neurol**, 15:1463234, 2024.

21. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CÉRVICOFACIAL (ABORL-CCF). **Tratado de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2025.
22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Tratado de Pediatria**. 5. ed. Barueri: Manole, 2025.
23. HUANG, C.H. et al. Leber's Congenital Amaurosis: Current Concepts of Genotype-Phenotype Correlations. **Genes (Basel)**, v. 12, n. 8, p. 1261, 2021.
24. TSANG, S.H.; SHARMA, T. Leber Congenital Amaurosis. **Adv Exp Med Biol**, 1467:143-149, 2025.
25. VARELA, M.D. et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. **Br J Ophthalmol**, v. 106, n. 4, p. 445-451, 2022.
26. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.
27. PIPERAC, P. et al. Burnout syndrome among preschool teachers in Serbia. **Arh Hig Rada Toksikol**, v. 75, n. 2, p. 116-124, 2024.
28. AGYAPONG, B. et al. Stress, Burnout, Anxiety and Depression among Teachers: A Scoping Review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 19, n. 17, p. 10706, 2022.
29. RAMOS, D.K. et al. Burnout syndrome in different teaching levels during the covid-19 pandemic in Brazil. **BMC Public Health**, v. 23, n. 1, p. 235, 2023.
30. RAMAKRISHNAN, I.L.; TAKSANDE, A. Waardenburg syndrome. **Pan Afr Med J**, 45:23, 2023.
31. LUQUE-LUNA, M. et al. Waardenburg syndrome. **Med Clin (Barc)**, v. 164, n. 2, p. 105-106, 2025.

32. TONELOTTO, B.F.F.; SIMÕES, C.M. **Manual de sobrevivência na anestesiologia**. 1. ed. Barueri: Manole, 2024.
33. VEARRIER, D.; GRUDMANN, O. Clinical Pharmacology, Toxicity, and Abuse Potential of Opioids. **J Clin Pharmacol**, v. 61, Suppl 2, p. S70-S88, 2021.
34. Ministério da Saúde (BR). **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
35. MUNRO, M.G. et al. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. **Int J Gynaecol Obstet.**, v. 113, n. 1, p. 3-13, 2011.
36. ZUGAIB, M.; FRANCISCO, R.P.V. **Zugaib Obstetrícia**. 5 ed. Barueri: Manole, 2023.
37. CUNNINGHAM, F.G. et al. **Obstetrícia de Williams**. 24 ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.
38. MOURA, L.R.R. et al. **Tratado de Nefrologia**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2012.
39. KRONENBERG, H.M. et al. **Tratado de Endocrinologia**. 1 ed. Elsevier Professional, 2010.
40. HOSTY, L. et al. Extracellular matrix-inspired biomaterials for wound healing. **Mol Biol Rep**, v. 51, n. 1, p. 830, 2024.
41. IJAOLA, A.O. et al. Polymeric biomaterials for wound healing applications: a comprehensive review. **J Biomater Sci Polym Ed**, v. 33, n. 15, p. 1998-2050, 2022.



thesis editora
científica