MARCELO LOQUETTE DAMASCENO

**Prevalência de escoliose em pacientes com
síndrome de Williams-Beuren**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Dr. Alexandre Fogaça Cristante

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Damasceno, Marcelo Loquette

Prevalência de escoliose em pacientes com síndrome de Williams-Beuren /
Marcelo Loquette Damasceno. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ortopedia e Traumatologia.

Orientador: Alexandre Fogaça Cristante.

Descritores: 1.Elastina/genética 2.Escoliose/epidemiologia 3.Escoliose/radiografia
4.Síndrome de Williams/epidemiologia 5.Síndrome de Williams/diagnóstico
6.Síndrome de Williams/radiografia 7.Deficiência intelectual 8.Prevalência

USP/FM/DBD-185/13

DEDICATÓRIA

À minha esposa querida.

À minha mãe.

À memória de Jéssica Nunes Herculano, paciente que motivou a realização deste.

AGRADECIMENTOS

Aos indivíduos portadores de síndrome de Williams-Beuren participantes do estudo e suas famílias.

À Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Associação Brasileira de Síndrome de Williams.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Comittee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Damasceno ML. Prevalência de escoliose em pacientes com síndrome de Williams-Beuren [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.

Resumo

Introdução: A síndrome de Williams-Beuren (SWB) consiste de uma deleção no cromossomo 7q11.23, região responsável pela codificação de 28 genes, estando o gene codificador da elastina situado aproximadamente no ponto médio dos extremos da deleção; a mutação no gene da elastina leva a alterações fenotípicas no paciente, com prejuízo do desenvolvimento neuropsicomotor de graus variados, fâscies características, anormalidades cardiovasculares, hipercalcemia, disfunções urológicas e osteoarticulares. O presente estudo avaliou a prevalência de escoliose em pacientes com diagnóstico de SWB, bem como sua relação com o padrão das curvas nos portadores de escoliose. **Métodos:** Foram incluídos 41 pacientes com diagnóstico de SWB através da realização de anamnese, exame físico e investigação radiográfica, sendo 25 do sexo masculino. Realizou-se a interpretação das radiografias e obtenção do ângulo de Cobb. **Resultados:** Observou-se que 14 pacientes eram portadores de escoliose, sendo 10 do sexo masculino. O padrão da deformidade apresentou-se, nos pacientes mais jovens, através de curvas simples e flexíveis, e, apesar de adultos apresentarem ocorrência de duplas curvas e triplas curvas, a análise estatística não evidenciou relação entre escoliose e idade ou sexo dos

pacientes. **Conclusões:** O estudo evidenciou prevalência de escoliose em portadores de SWB: 34,1%; entretanto, as variáveis idade e sexo não apresentaram relação com a ocorrência de escoliose, assim como a gravidade das curvas apresentadas.

Descritores: Elastina/genética; Escoliose/epidemiologia; Escoliose/radiografia; Síndrome de Williams/epidemiologia; Síndrome de Williams/diagnóstico; Síndrome de Williams/radiografia; Deficiência intelectual; Prevalência.

Damasceno ML. Prevalence of scoliosis in patients with the Williams-Beuren syndrome [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.

Abstract

Introduction: Williams-Beuren syndrome (WBS) consists of a chromosome 7q11.23 deletion in the region responsible for encoding 28 genes, with the elastin encoding gene situated approximately at the midpoint of the extremes of deletion; mutation of the elastin gene leads to phenotypic changes in patients with neurodevelopment impairment of varying degrees, characteristic facies, cardiovascular abnormalities, hypercalcemia, and urological and bone and joint dysfunctions. This study assessed the prevalence of scoliosis in patients with WBS, and the relationship with the pattern of scoliotic curves. **Methods:** A total of 41 patients diagnosed with SWB were included in the study, 25 males, through anamnesis, physical examination and radiographic investigation. Radiographic imaging was interpreted and the Cobb angle was calculated. **Results:** It was observed that 14 patients had scoliosis, and 10 of them were male. The pattern of the deformity in younger patients was of flexible and simple curves, and although adults presented double and triple curves, statistical analysis showed no relationship between scoliosis and age or sex. **Conclusion:** The study revealed a prevalence of scoliosis in patients with SWB of 34.1%; however,

the variables age and sex had were not significantly associated with scoliosis, nor with the severity of the curves.

Keywords: Elastin/genetics; Scoliosis/epidemiology; Scoliosis/radiography; Williams syndrome/epidemiology; Williams syndrome/diagnosis; Williams syndrome/radiographys; Intellectual disability; Prevalence.

Lista de Figuras

Figura 1	Épico hindu Srimad Bhagwat Mahapuram.....	7
Figura 2	Hipócrates.....	8
Figura 3	Cláudio Galeno.	9
Figura 4	Mesa de tração de Hipócrates	10
Figura 5	L'Orthopédie e seu autor, Nicolas Andry.	11
Figura 6	Lewis Sayre realizando suspensão de paciente portador de escoliose.....	12
Figura 7	Russell Hibbs	13
Figura 8	Haste de Harrington, método desenvolvido na década de 1950	15
Figura 9	Abordagem anterior no tratamento cirúrgico da escoliose.....	16
Figura 10	Abordagem anterior com a colocação de dupla haste	17

Figura 11	Fixação transpedicular.....	17
Figura 12	Aspecto clínico de paciente com escoliose.....	19
Figura 13	Técnica de Cobb.....	20
Figura 14	Classificação de King.....	21
Figura 15	Classificação de Lenke.....	23
Figura 16	Modificador lombar na classificação de Lenke	24
Figura 17	Modificador torácico sagital na classificação de Lenke	24
Figura 18	Causas de escoliose Congênita. A: Falha de segmentação; B: Falha de formação.....	26
Figura 19	Ângulo de Mehta.....	28
Figura 20	Classificação de Risser.....	29
Figura 21	À esquerda: Colete de Boston (OTLS); à direita: Colete de Milwaukee.....	31

Figura 22	Aspecto de paciente portador da Síndrome de Marfan	41
Figura 23	Aspecto tridimensional de escoliose em paciente portador de neurofibromatose.....	44
Figura 24	Achados clínicos de paciente portador da Síndrome de Ehler-Danlos.....	46
Figura 25	Esquema sobre o numero de pacientes incluídos no estudo..	57
Figura 26	Ficha de preenchimento da anamnese.....	59
Figura 27	Ficha de preenchimento do exame físico	59
Figura 28	Ficha de preenchimento da avaliação radiográfica.....	61
Figura 29	Distribuição dos casos de escoliose por gênero	65
Figura 30	Distribuição dos casos de escoliose pelo padrão das curvas .	66
Figura 31	Ângulo de Cobb de acordo com a idade.....	66
Figura 32	Padrão das curvas de acordo com a idade.....	67

Lista de Tabelas

Tabela 1	Pacientes incluídos no estudo	63
----------	-------------------------------------	----

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.2. Objetivos.....	5
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1. Escoliose	6
2.1.1. <i>Histórico</i>	6
2.1.2. <i>Classificação</i>	18
2.1.2.1. <i>Congênita</i>	25
2.1.2.2. <i>Idiopática</i>	26
2.1.2.3. <i>Neuromuscular</i>	32
2.2. Síndrome de Williams-Beuren	36
2.3. Associação entre doenças do tecido conectivo e escoliose	40
2.3.1. <i>Síndrome de Marfan</i>	40
2.3.2. <i>Neurofibromatose</i>	42
2.3.3. <i>Síndrome de Ehler-Danlos</i>	45
2.3.4. <i>Mucopolissacaridoses</i>	48
2.3.5. <i>Síndrome de Prader-Willi</i>	50
2.3.6. <i>Síndrome de Noonan</i>	51
2.3.7. <i>Síndrome VATER</i>	52
2.3.8. <i>Síndrome de Angelman</i>	53
2.3.9. <i>Osteocondrodistrofia</i>	54
2.3.10. <i>Osteogênese imperfeita</i>	54
3. MÉTODOS.....	56

3.1. Desenho do estudo.....	56
3.2. Seleção dos pacientes.....	56
3.3. Critérios de inclusão	58
3.4. Procedimentos.....	58
3.5. Análise de riscos.....	62
3.6. Análise estatística.....	62
4. RESULTADOS.....	63
5. DISCUSSÃO	69
6. CONCLUSÃO	71
7. ANEXOS	72
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

1. INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, incontáveis estudos evidenciaram a relação entre mutações em locos codificadores de proteínas componentes de fibras elásticas e o amplo espectro fenotípico caracterizado por alterações do tecido conectivo.¹⁻⁸ Anormalidades esqueléticas, cardiovasculares, oculares e déficits do desenvolvimento neuropsicomotor são algumas das características expressas quando da ocorrência de eventual disfunção na formação embrionária.

Um dos aspectos mais evidentes das síndromes que acarretam acometimento do aparelho musculoesquelético é a ocorrência de escoliose, deformidade tridimensional da coluna vertebral definida por angulação maior que 10° no plano frontal. Há muito tempo, observou-se sua ocorrência em indivíduos da mesma família, o que gerou hipóteses de que mutações em genes envolvidos no metabolismo do tecido conectivo pudessem causar um comprometimento da integridade biomecânica dos tecidos, contribuindo para a ocorrência da deformidade na coluna vertebral.

As escolioses são classificadas de acordo com a etiologia: congênita, idiopática, neuromuscular, ou por outras causas (entre as quais se encontram síndromes que acarretam acometimento do tecido conectivo).^{9,10}

A escoliose congênita é uma curvatura lateral da coluna causada pela presença de anomalias vertebrais que resultam em um desequilíbrio do

crescimento longitudinal, que ocorre entre a quinta e sexta semana de gestação, época em que acontecem os processos de segmentação.

A escoliose idiopática é classificada de acordo com a idade do paciente quando o diagnóstico é feito: a escoliose idiopática infantil é identificada do nascimento aos 3 anos; a escoliose idiopática juvenil, entre os 4 e os 10 anos; escoliose idiopática do adolescente, entre 11 e 18 anos, e a escoliose idiopática do adulto, acima dos 18 anos. Cerca de 80% dos casos de escoliose são do tipo idiopático, isto é, sem uma causa conhecida.^{9,10}

A escoliose neuromuscular se desenvolve secundariamente a desequilíbrio muscular, distúrbios do nascimento, doenças de caráter degenerativo ou sindrômico, com o ritmo de sua progressão condicionado ao crescimento da criança. As doenças que afetam o alinhamento da coluna vertebral são numerosas e variadas, podendo envolver os neurônios motores superiores do encéfalo e da medula espinhal (como na paralisia cerebral, siringomielia, tumor de medula ou trauma medular), os neurônios motores inferiores (como na poliomielite, trauma radicular, mielites virais e atrofia muscular espinhal), ou afetando de forma combinada (como ocorre na mielomeningocele).¹¹ As deformidades neuromusculares podem, ainda, se dar por disautonomias, miopatias primárias ou distrofias musculares (tipo Duchenne, artrogripose, desproporção de fibras musculares, hipotonia congênita ou distrofia miotônica).

Em relação às síndromes que afetam o conectivo, estudos citogenéticos evidenciaram mutações específicas ocorridas em diferentes regiões do cromossomo, responsáveis pela supressão de proteínas

reguladoras fundamentais para o desenvolvimento adequado dos tecidos e do indivíduo, e uma gama de doenças descritas na literatura teve sua causa específica revelada. A síndrome de Williams-Beuren ocorre por mutação no cromossomo 7q11.23,¹²⁻¹⁶ região responsável pela codificação de 28 genes, estando o gene da elastina situado no ponto médio dos extremos da região. Em virtude da deleção completa de uma cópia de elastina, nesses pacientes observa-se ocorrência de fenótipo característico, anomalias cardiovasculares, urológicas, oftalmológicas, musculoesqueléticas e déficits de desenvolvimento.¹⁷⁻²⁰

No momento, o gene da elastina é o gene cuja participação é a mais conhecida na enfermidade: é o principal componente da matriz extracelular dos tecidos, sendo fundamental para a sua composição morfogenética estrutural, regulando a proliferação e organização do músculo liso dos vasos e a perfeita distribuição das fibras elásticas. As mutações nos alelos que codificam a elastina desencadeiam hipertrofia da camada muscular lisa da parede arterial, acarretando estenose e até obliteração total do vaso.¹²⁻²⁰

A elastina desempenha importante papel organizacional nas fibras elásticas presentes nos discos intervertebrais. Normalmente, o ânulo fibroso de discos normais apresenta-se com densas fibras elásticas localizadas entre lamelas adjacentes, bem organizadas; já nos discos intervertebrais de pacientes com escoliose, as fibras elásticas apresentam-se esparsas, com desorganização do colágeno e fibras elásticas, e perda da estrutura lamelar característica. Desta forma, a supressão ou mesmo anormalidades estruturais da elastina desencadeiam um desarranjo arquitetônico na forma

e função da fibra elástica, favorecendo a ocorrência de alterações fenotípicas características.¹²⁻²⁰

Nos pacientes com síndrome de Williams-Beuren, as anomalias cardiovasculares (estenose aórtica supravalvar, estenose pulmonar periférica, estenose vascular periférica, hipoplasia aórtica e prolapso da valva mitral) associam-se a anomalias oftalmológicas (hipermetropia, íris de padrão estrelado e estrabismo), renais (hiperatividade detrusora, agenesia renal, estenose da artéria renal, hidronefrose, insuficiência renal, nefrocalcinose, hipercalcemia), dentárias (dentes irregulares, dentes espaçados e má oclusão), e musculoesqueléticas (sinostose rádio-ulnar, hálux valgo, unhas hipoplásicas, clinodactilia e deformidades da coluna vertebral).¹²⁻²⁰

A maioria das crianças com a síndrome tem dificuldade de se alimentar e é irritada facilmente dentro do primeiro ano de vida. Seu desenvolvimento motor é mais lento, e, embora comecem a falar tarde (por volta dos 18 meses de idade), apresentam facilidade para aprender rimas e canções, demonstrando elevada sensibilidade musical. É grande sua sociabilidade, entusiasmo, baixo timbre de voz e memória fantástica para nomes, pessoas e locais, fala fluente e inteligível, uso frequente de frases estereotipadas e clichês. É natural serem amigas de adultos e procurarem a companhia deles, ao mesmo tempo que apresentam dificuldades em fazer amizades com crianças de sua idade.¹²⁻²⁰

A morte do paciente pode se dar de forma súbita, apresentando relação com anormalidades cardíacas; no entanto, o acompanhamento

precoce permite o alívio dos sintomas e prevenção de doenças cujos portadores se apresentam predispostos. Assim, é de fundamental importância a realização de investigação cardiológica, oftalmológica, auditiva, dosagem de cálcio, acompanhamento de peso e nutricional (já que 30% dos adultos afetados tendem a ser obesos). Com esses cuidados, a expectativa de vida dos portadores é normal.¹²⁻²⁰

Entre pacientes com síndrome de Williams-Beuren, ao longo das décadas, foi apresentado pequeno número de relatos de casos de escoliose²¹⁻²³ com breves citações da deformidade na literatura, mantendo lacunas de conhecimento a serem preenchidas, como por exemplo, a respeito da prevalência de escoliose nos indivíduos portadores da síndrome e o padrão das curvas observadas nestes indivíduos.

1.2. Objetivos

Principal

Determinar a prevalência de escoliose em pacientes com diagnóstico da síndrome de Williams-Beuren.

Secundário

Avaliar a associação entre a ocorrência de escoliose e sua gravidade com variáveis como sexo e idade.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Escoliose

2.1.1. Histórico

O primeiro relato de um indivíduo portador de escoliose se deu por volta de 3500 a.C., nos escritos do indiano Srimad Bhagat Mahapuram. Este épico hindu faz referência a Kubja, um devoto do deus Krishna, que apresentava deformidade de sua coluna que culminava com uma grave corcunda. A história explica como Krishna realiza a cura de seu seguidor: colocando suas mãos sobre Kubja, pressiona-lhe os pés para baixo e puxa seu queixo para cima, realizando a retificação da coluna. Essa é a primeira descrição dos métodos de tração axial²⁴ (Figura 1).

Figura 1. Épico hindu Srimad Bhagwat Mahapuramam.

Porém coube ao médico grego Hipócrates (460-370 a.C.) cunhar o termo escoliose, significando sinuosidade. Hipócrates, através da observação e raciocínio lógico, foi levado a conclusões precisas a respeito da estrutura da coluna vertebral, e, conseqüentemente, suas doenças. O conjunto das obras atribuídas a Hipócrates constitui o *Corpus Hippocraticum* (em português, Coleção Hipocrática); nos escritos “Das Articulações”, reconheceu que as curvaturas da coluna podem variar amplamente em indivíduos normais, e também afirmou que velhice, dor, quedas e má postura poderiam levar o indivíduo a apresentar curvaturas anormais.²⁵ A aplicação de tração axial e até mesmo o princípio de correção

transabdominal de deformidades da coluna vertebral têm sua origem em Hipócrates (Figura 2).

Figura 2. Hipócrates.

Cinco séculos depois, o médico e filósofo romano Cláudio Galeno (129-217) utilizou-se dos termos cifose e lordose para descrever anormalidades na coluna. Realizou uma extensa pesquisa sobre a estrutura e função da medula e coluna vertebral²⁶ (Figura 3).

Figura 3. Cláudio Galeno.

Por cerca de 1.500 anos, a humanidade não viu avanços no campo das deformidades da coluna vertebral. O cirurgião francês Ambroise Paré (1510-1590) inovou ao sugerir que os doentes de escoliose fossem tratados com uma cinta de ferro, com a intenção de esconder e corrigir defeitos. Eram espartilhos de metal, fenestrados – para diminuir seu peso – e acolchoados. Percebeu que o tratamento era ineficaz em indivíduos que tinham alcançado a maturidade esquelética, restringindo sua utilização a pacientes jovens. Para adultos com escoliose, defendia o tratamento de Hipócrates, que envolvia tração horizontal forçada²⁷ (Figura 4). Paré também reconheceu a

preponderância feminina nos casos de escoliose, e foi o primeiro a descrever a escoliose congênita.

Figura 4. Mesa de tração de Hipócrates.

Em 1741, o médico francês Nicolas Andry de Bois-Regard (1658-1742) publicou *L'orthopédie*, e o conceito de que escoliose era causada por assimetria muscular, utilizando corpetes elaborados com osso de baleia e estofamento, com pontos de pressão sobre as protuberâncias vertebrais, além de abordagens posturais em seu tratamento²⁸ (Figura 5).

Figura 5. L'Orthopédie e seu autor, Nicolas Andry.

No século XIX, o conceito deixado por Hipócrates a respeito da tração, combinada com o conceito de Paré, acerca da utilização de um tutor externo com pontos de pressão sobre as assimetrias, era consenso geral no tratamento da escoliose. O francês Jacques Delpech (1777-1832) utilizava-se da tração e exercícios como forma de tratamento,²⁹ enquanto o americano Lewis Sayre (1820-1900) realizava a suspensão dos pacientes pelos braços e cabeça, para que deformidades flexíveis pudessem ser corrigidas, e a seguir imobilizadas com gesso³⁰ (Figura 6).

Figura 6. Lewis Sayre realizando suspensão de paciente portadora de escoliose.

Até o advento de antibióticos para tratar a tuberculose e a descoberta de uma vacina para a erradicação da poliomielite, grandes populações de pacientes sofriam destas doenças. Com pouca ou nenhuma eficácia terapêutica, os pacientes, com doença de longa duração, muitas vezes desenvolviam espondilite e cifoescoliose subsequente. Em pacientes com poliomielite, as deformidades graves da coluna vertebral levavam frequentemente a comprometimento cardiopulmonar e morte. Os pacientes foram colocados em vários tipos de aparelhos ou gesso objetivando interromper a progressão da deformidade da coluna vertebral, mas esses tratamentos foram ineficazes.

Porém, no século XX, o mundo conheceu o americano Russell Hibbs (1860-1932), o homem que modificou a face do tratamento da escoliose

para sempre. Em 1911, Hibbs realizou, pela primeira vez, uma cirurgia para fusão vertebral em paciente com tuberculose óssea³¹ (Figura 7). Descrevendo a técnica, Hibbs retirou o periósteo dos arcos posteriores, bem como os processos espinhosos; fragmentos de osso a partir das lâminas foram colocadas em espaços interlaminares. Além disso, cada articulação intervertebral foi curetada e desprovida de cartilagem, a fim de formar um leito de sangramento e assim tornar a fusão intervertebral possível. Após o procedimento, os pacientes foram mantidos no leito de 8 a 10 semanas e, em seguida, foi permitido movimento com utilização de uma cinta.³²

Figura 7. Russell Hibbs.

Em 1914, a experiência acumulada e aperfeiçoamento do processo de fusão encorajaram Hibbs a realizar a artrodese vertebral em pacientes com escoliose. Em 1917, Hibbs expôs à sociedade o resultado dos

procedimentos cirúrgicos realizados, recebendo críticas, tendo em vista que apenas interrompia a progressão, ao invés de corrigir a deformidade. Em resposta às críticas, Hibbs iniciou correções pré-operatórias, através de tração, gesso e jaquetas tensoras; uma vez conseguida a correção, era realizada a fusão, e o paciente mantido num molde de gesso e repouso durante seis semanas.³²

Porém, a base para a moderna cirurgia de escoliose foi colocada pelo americano Paul Harrington, que, na década de 1950, utilizou a chamada haste de Harrington, com ganchos no início e final da deformidade escoliótica, combinada com distração e fusão vertebral.³³ Ao longo das décadas, a técnica foi aperfeiçoada, porém mantendo a ideia original de prover fusão vertebral ao longo da deformidade com o auxílio de materiais de osteossíntese, evitando a progressão da curva³⁴⁻³⁷ (Figura 8).

Figura 8. Haste de Harrington, método desenvolvido na década de 1950.

Correção e estabilização da deformidade escoliótica através de abordagem anterior foi introduzida na década de 1970, tendo sido um grande avanço no campo da cirurgia de deformidade vertebral. A abordagem anterior permitia a colocação de construções mais curtas, ao mesmo tempo em que obtinha melhor correção da deformidade³⁸ (Figura 9).

Figura 9. Abordagem anterior no tratamento cirúrgico da escoliose.

Apesar de prover excelente correção da deformidade por via anterior, a alta incidência de pseudoartrose, falha de material e perda de correção com a técnica de única haste permaneceu.^{39,40} Em uma tentativa de superar essas deficiências, a geração seguinte de instrumentação anterior envolveu a colocação de dupla haste, permitindo melhor “derrotação” e construção biomecanicamente mais forte⁴¹⁻⁴³ (Figura 10).

Figura 10. Abordagem anterior com a colocação de dupla haste.

O grande avanço que se seguiu foi o desenvolvimento de fixação transpedicular da coluna vertebral toracolombar, através de parafusos, por Cotrel e Dubousset.⁴⁴ Biomecanicamente, mostraram-se superiores a outros materiais posteriores (ganchos e fios sublaminares) em relação à força de arrancamento e capacidade de suporte de carga.⁴⁵⁻⁴⁷ Fornecem três colunas de fixação da coluna, podendo ser utilizados para rodar, distrair ou comprimir segmentos de movimento antes da fusão⁴⁸ (Figura 11).

Figura 11. Fixação transpedicular.

Na década de 1990, novos desenvolvimentos no campo da endoscopia cirúrgica levaram à realização de toracoscopia para cirurgia da coluna vertebral. Videotoracoscopia tem sido utilizada para realizar liberação anterior, bem como a fusão anterior e estabilização da deformidade vertebral, com redução da morbidade.⁴⁹

2.1.2. Classificação

De acordo com a Scoliosis Research Society (SRS) — Sociedade de Pesquisa em Escoliose —, a escoliose é definida por um desvio no plano frontal superior a 10°, caracterizando-se por deformidade tridimensional, resultando em ombros desnivelados, triângulo de talhe e giba costal proeminente na região da convexidade da curva, podendo ser categorizada em diferentes tipos: congênita, idiopática, neuromuscular ou outras (entre as quais se encontram síndromes que acarretam acometimento do tecido conectivo)⁵⁰ (Figura 12).

Figura 12. Aspecto clínico de paciente com escoliose.

A avaliação do paciente passa necessariamente pela realização de radiografias nas incidências anteroposterior (em posição ortostática e inclinações laterais) e perfil. Em 1948, o americano John Cobb convencionou a mensuração das deformidades: nas radiografias frontais, chega-se à obtenção do ângulo de Cobb a partir da medida dos ângulos formados pelas placas terminais das vértebras que se localizam no início e final da curva estudada⁵¹ (Figura 13).

Figura 13. Técnica de Cobb.

A primeira classificação para escoliose foi proposta por Schulthness, em 1905,⁵² e várias outras surgindo ao longo do século XX.⁵³⁻⁵⁵ No entanto, foi a partir da publicação de King, em 1983, que uma classificação para escoliose se tornou mundialmente aceita, e passou a orientar o tratamento das deformidades idiopáticas.⁵⁶ Esta classificação – baseada no plano coronal – divide as curvas torácicas em cinco tipos, recomendando o nível vertebral a ser submetido a artrodese:

- tipo I: curva torácica com curva lombar rígida (curva lombar é 3° maior que a curva torácica, ou sua porcentagem de correção é menor

que a curva torácica);

- tipo II: curva torácica com curva lombar flexível (curva lombar menor e mais flexível que a curva torácica);
- tipo III: curva torácica sem curva lombar (linha perpendicular ao sacro que não ultrapassa os limites da vértebra na região lombar);
- tipo IV: curva torácica longa (curva iniciando na quarta vértebra lombar);
- tipo V: dupla curva torácica (duas curvas na região torácica) (Figura 14).

Figura 14. Classificação de King.

Na década de 90, diversos trabalhos criticavam a classificação de King, por esta demonstrar pouca reprodutibilidade, avaliar as curvas apenas no plano coronal, apresentar erros na indicação do nível de artrodese, não quantificar a deformidade lombar, não englobar todos os tipos de curva e ser elaborada para realizar artrodese com hastes de Harrington.⁵⁷⁻⁶³

Assim, ficou evidente, com a classificação de King, que era possível poupar níveis quando da realização da artrodese, mas a ocorrência de

casos de descompensação após a cirurgia indicava que os critérios estabelecidos para definir em quais curvas deveriam ser realizadas a artrodese não estavam totalmente corretos.

Em 2001, Lenke propôs uma nova classificação, composta por três componentes: tipo da curva (1 a 6), modificador da coluna lombar (A, B ou C) e modificador torácico sagital (-, N, ou +).⁶⁴ Lenke e colaboradores estabeleceram que todo paciente com escoliose idiopática possui três curvas (torácica proximal, torácica principal e toracolombar/lombar), sendo a de maior mensuração, chamada de curva maior, obrigatoriamente rígida. As outras duas curvas, chamadas menores, podem ser flexíveis, caso as radiografias de inclinação lateral corrigissem para valor inferior a 25°, ou rígidas, caso não corrigissem para menos de 25°, e/ou apresentassem cifose maior que 20° (Figura 15).

Modificador Lombar	1	2	3	4	5	6
	Torácica Principal	Dupla Torácica	Dupla Curva	Tripla Curva	TL-L Torácica Principal	TL-L Lombar Principal
A
B
C

Figura 15. Classificação de Lenke.

O segundo componente da classificação (modificador lombar) é obtido ao traçarmos uma linha perpendicular ao centro do sacro, em radiografia coronal; caso a linha não toque os pedículos das vértebras lombares, a curva recebe o modificador lombar A; caso a linha encontre os pedículos, receberá o modificador lombar B; e se ultrapassar os limites ósseos da vértebra, receberá o modificador lombar C (Figura 16).

Figura 16. Modificador lombar na classificação de Lenke.

O último componente da classificação refere-se ao modificador torácico sagital. Para quantificá-lo, faz-se a mensuração da cifose entre a 5^a e a 12^a vertebra: se inferior a 10°, receberá o sinal – (*minus*); se estiver entre 10° e 40°, receberá sinal N (normal), e quando maior que 40°, receberá o sinal + (*plus*) (Figura 17).

Ângulo Cobb T5-T12	
- (Minus)	< 10°
N (Normal)	10° - 40°
+ (Plus)	> 40°

Figura 17. Modificador torácico sagital na classificação de Lenke.

2.1.2.1. Congênita

A escoliose congênita se refere a deformidade de coluna causada por vértebras que não foram devidamente formadas, evento que ocorre muito cedo no desenvolvimento embrionário. Pode ser por falha de formação ou falha de segmentação. Apresenta-se com incidência de 0,5 a 1:1.000 nascidos vivos.^{65,66}

O tipo mais comum de malformação congênita se dá por falha de formação, ou seja, a formação normal da vértebra é interrompida. Isto se evidencia no exame de raio-X por uma forma triangular da unidade vertebral, podendo a vértebra causar uma cunha na porção anterior, posterior, ou de ambos os lados, gerando um crescimento assimétrico do nível acometido.

A falha de segmentação reflete a união unilateral de uma ou mais vértebras, acarretando retardo no crescimento desse referido lado da coluna vertebral, levando à deformidade (Figura 18).

Figura 18. Causas de escoliose congênita. A: Falha de segmentação; B: Falha de formação.

2.1.2.2. Idiopática

Na escoliose idiopática, não é possível identificar a causa da doença. A investigação tem como alvo várias áreas, e exemplifica a natureza complexa deste transtorno. O consenso atual é de que se trata de um processo

multifatorial, que pode evidenciar alteração na síntese de melatonina, doença do tecido conectivo, anormalidades do aparelho musculoesquelético, alteração da formação de proteína atuante na contratilidade da fibra elástica ou uma disfunção de mecanismo neural.⁶⁷⁻⁷⁴ Apresenta incidência de 0,2% a 3% nas diferentes populações,⁷⁵ e é classificada de acordo com a idade de ocorrência, em quatro tipos:

- Infantil (de 0 a 3 anos): pouco comum (0,5% das escolioses idiopáticas), geralmente apresenta curvas torácicas sinistro-convexas, com maior acometimento dos meninos em relação às meninas. Divide-se em dois subgrupos, de escolioses progressivas e escolioses regressivas, determinadas pelo ângulo costo-vertebral, ou ângulo de Mehta: constatando-se que o ângulo de Mehta é maior que 20°, a curva é sugestiva de pertencer ao grupo das escolioses progressivas.⁷⁶ As curvas progressivas têm evolução rápida, podendo chegar a 100° ao redor dos 10 anos. No entanto, cerca de 80% dos pacientes apresenta-se com curvas regressivas.⁷⁶ A maioria das crianças com escoliose idiopática infantil é saudável, e simplesmente apresenta uma pequena curvatura na coluna vertebral, com resolução espontânea sem a necessidade de tratamento⁷⁷ (Figura 19).

Figura 19. Ângulo de Mehta.

- Juvenil (de 4 a 10 anos): este grupo representa cerca de 10% da escolioses idiopáticas, com a faixa etária mais jovem do grupo comportando-se como no grupo infantil, isto é, rapazes ligeiramente mais afetados que as meninas, e as curvas preponderantemente situando-se de forma sinistro-convexas; já na extremidade superior do grupo, com crianças mais desenvolvidas, os indivíduos apresentam-se de forma similar ao grupo adolescente, com curvas destro-convexas, com predomínio importante no sexo feminino.⁷⁸ Curvaturas juvenis que atingem 30° sem tratamento tendem a progressão, podendo-se lançar mão de órteses no gerenciamento da deformidade e até tratamento cirúrgico nos casos graves.⁷⁸

Uma diferença importante entre os dois primeiros grupos (infantil e juvenil) em relação ao grupo adolescente é que, nos primeiros, observa-se maior associação com outras doenças da coluna vertebral, como tumores ou siringomielia, que necessitarão de tratamento adicional e diferente do empregado na escoliose idiopática do adolescente.

Investigação com ressonância nuclear magnética (RNM) faz-se mister na identificação de alterações.

- Adolescente (de 11 a 18 anos): tipo mais comum (89% das escolioses idiopáticas), predominantemente no sexo feminino (8:1), com curvas destroconvexas,⁷⁹ com necessidade de tratamento em cerca de 1/10 destes casos. Certos fatores se relacionam à progressão da curva, tais como: sexo feminino, fase do estirão de crescimento rápido do adolescente, com diminuição da progressão à medida que o adolescente se desenvolve, sinal de Risser 0 (ausência de apófise ilíaca ossificada), ocorrência de duplas curvas⁸⁰⁻⁸² (Figura 20).

Figura 20. Classificação de Risser.

Curvas graves, que se aproximam de 100°, podem causar limitações importantes da capacidade pulmonar, como pneumopatia restritiva e aumento de mortalidade como resultante de *cor pulmonale*.^{83,84}

O tratamento divide-se em três fases: observação, utilização de coletes e cirurgia. Para tanto, é fundamental avaliação pormenorizada do paciente, com inspeção no exame físico, avaliação radiológica e determinação do seu potencial de crescimento (risco de progressão da curva).

Em geral, o tratamento é expectante para pacientes em fase de crescimento e que apresentam curvas entre 10° e 20°. Pacientes esqueleticamente maduros, com baixo risco de progressão da deformidade, que apresentam curvas entre 40° e 45° também recebem tratamento conservador, com conduta observacional.

A utilização de coletes se dá em pacientes imaturos esqueleticamente e que apresentam curvas entre 20° e 40°. O objetivo é manter a curva na mesma magnitude de quando do início do tratamento, utilizando-se o dispositivo 23 horas por dia. Mesmo se ocorrer pequena progressão da curva, o tratamento cirúrgico não é indicado se a curva permanecer abaixo de 45° ao final do crescimento. Basicamente existem dois tipos de coletes: o colete de Boston, ou OTLS (órtese tóraco-lombo-sacra), utilizado quando a vértebra apical encontra-se abaixo de T7, e o colete de Milwaukee (que inclui a região cervical), quando a vértebra apical encontra-se acima de T7 (Figura 21).

Figura 21. À esquerda: colete de Boston (OTLS); à direita: Colete de Milwaukee.

O tratamento cirúrgico é recomendado em pacientes que apresentam-se com curvas maiores que 45° que continuam a crescer, ou curvas que continuam a progredir mesmo que o paciente não tenha mais potencial de crescimento. O objetivo do tratamento é, primeiramente, evitar a progressão da curva e, em segundo lugar, obter alguma correção da deformidade.

- Adulto (acima de 18 anos): quando uma deformidade da coluna vertebral é descoberta em um adulto, as metas de tratamento são muitas vezes diferentes de uma criança ou adolescente. A deformidade de um adulto pode ter estado presente desde a infância, ou ser resultado do processo de envelhecimento, culminando com queixas de dorsalgia, lombalgia e ciática. O tratamento da deformidade em adultos objetiva restauração da função e aliviar a dor em combinação com correção da curvatura da coluna vertebral.

Entre as causas mais comuns, a deformidade da coluna vertebral do adulto pode ser fruto de escoliose idiopática presente na adolescência, processos degenerativos articulares e discais, osteoporose, sequelas de fraturas, espondilolistese, infecções e tumores da coluna vertebral. Escolioses com mais de 50° podem continuar a progressão, cerca de 0,5 a 2° por ano, justificando tratamento cirúrgico.^{83,84}

2.1.2.3. Neuromuscular

As causas específicas da escoliose neuromuscular são desconhecidas; entretanto, diversos fatores contribuintes bem conhecidos, tais como perda de força muscular ou controle do músculo voluntário, perda de capacidades sensitivas ou da proprioceptividade numa coluna vertebral flexível são considerados no desenvolvimento destas curvas.

A classificação da escoliose neuromuscular proposta pela Sociedade de Pesquisa em Escoliose divide-se em:

a) Causas neuropáticas

- Lesão do neurônio motor superior:

- Paralisia cerebral;
- Siringomielia;
- Trauma da medula espinhal;
- Tumor da medula espinhal.

- Degeneração espinocerebelar:

- Ataxia de Friedreich;
- Doença de Charcot-Marie-Tooth;
- Síndrome de Roussy-Levy.

- Lesão do neurônio motor inferior:

- Poliomielite;
- Outras mielites virais;
- Disautonomia (síndrome de Riley-Day).

- Genética:

- Atrofia muscular espinhal;
- Doença de Werdnig-Hoffmann;
- Doença de Kugelberg-Welander.

b) Causas miopáticas

- Artrogripose;
- Hipotonia congênita;
- Miotonia distrófica;
- Desproporção de tipos de fibras.

- Distrofia muscular:

- De Duchenne;
- Cinturas dos membros;
- Fásio-escápulo-umeral.

As curvaturas neuromusculares desenvolvem-se em uma idade menor do que as curvas idiopáticas, e uma porcentagem maior das curvas neuromusculares é progressiva. Ao contrário das curvas idiopáticas, curvas neuromusculares pequenas podem continuar a progredir mesmo quando alcançada a maturidade esquelética. Seu aspecto geralmente abrange curvas longas em forma de “C” que incluem o sacro, e obliquidade pélvica é comum. É comum também a associação com contraturas articulares, que podem afetar a região lombar.⁸⁵ A doença neurológica ou muscular em progressão também pode interferir na estabilidade do tronco, o que torna os pacientes menos tolerantes ao tratamento com órteses, em relação àqueles com escoliose idiopática.

No paciente portador de distrofia muscular de Duchenne, escoliose progressiva ocorre em 95 a 100% dos casos, com seu início ocorrendo entre os 11 e 13 anos de idade.⁸⁶ À medida que a musculatura enfraquece, a escoliose progride e a função respiratória diminui, devendo ser monitorada a fim de permitir indicação cirúrgica no tempo devido. Um comprometimento acentuado da espirometria coloca o paciente em elevado risco cirúrgico.⁸⁷

Em pacientes com mielodisplasia, o risco de escoliose maior que 30° depende do nível da lesão: pacientes com nível torácico ou lombar desenvolvem escoliose em mais de 80% dos casos. Pacientes com lesão lombar baixa têm chance de desenvolver escoliose em 23% dos casos.⁸⁸

Na paralisia cerebral, cerca de 38% dos pacientes que são deambuladores apresentam escoliose, porém apenas 2% têm curvas maiores que 40°.⁸⁵ Já aqueles com quadriplegia espástica apresentam

curvas acima de 40° em até 75% dos casos.⁸⁹ Na ataxia de Friedreich ocorre escoliose em 60 a 79% dos pacientes.⁹⁰

Em relação ao desenvolvimento da escoliose pós-trauma raquimedular, todos os pacientes lesados antes dos 10 anos de idade desenvolvem escoliose, e cerca de 67% necessitarão estabilização cirúrgica.⁹¹

Raramente tumores da coluna vertebral ou da medula são causa de escoliose; entretanto, deformidade pode ocorrer em decorrência da cirurgia para retirada do tumor, seja escoliose ou cifose.⁹²

O tratamento conservador dos casos de escoliose neuromuscular através da observação pode ser empregado em curvaturas menores que 20° a 25° ; ao se observar progressão de uma curva pequena, deverá ser observado o tratamento com órtese. Em pacientes que possuem controle do tronco, ou são deambulatórios, podem ser empregados coletes de OTLS bem como de Milwaukee, a fim de se obter retardo do crescimento adicional da coluna antes que a fusão definitiva seja completada.⁸⁵⁻⁸⁸

O tratamento cirúrgico visa fusão em pacientes com contínua progressão da curva, e visa produzir artrodese sólida da coluna, equilibrada em ambos os planos, coronal e sagital, sobre uma pelve horizontal. Para tanto, uma fusão muito mais longa é necessária do que a usualmente indicada para escoliose idiopática, devendo estender-se por vezes acima de T4. Na extremidade distal, a fusão pode excluir o sacro se o paciente for deambulador sem obliquidade pélvica importante. Infelizmente, grande parte desses pacientes são não deambuladores, apresentando obliquidade espino-pélvica fixa (com mais de 10° de inclinação de L4 ou L5 em relação à

linha da crista interilíaca), sendo necessária a inclusão do sacro e ilíaco na artrodese.⁹³

2.2. Síndrome de Williams-Beuren

Doença relativamente rara, com incidência aproximada de 1:7.500 a 1:20.000 nascidos vivos,⁹⁴⁻⁹⁶ a síndrome de Williams-Beuren caracteriza-se por uma microdeleção no cromossomo 7q11.23,⁹⁷ responsável pela codificação de 28 genes, estando o gene da elastina situado aproximadamente no ponto médio dos extremos da deleção.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Esta mutação traduz no paciente o acometimento de diversos aparelhos, caracterizando-se por retardo mental e psicomotor de graus variados, anomalias cardiovasculares, hipercalcemia, disfunções urológicas, oftalmológicas e osteo-articulares.¹⁰¹⁻¹⁰⁶ Embora a síndrome expresse graus variados de alterações fenotípicas, não existe uma classificação de gravidade da doença ou categorização dos pacientes consagrada na literatura.

Em 1932, o inglês Reginald Lightwood foi o primeiro a descrever o que chamou de hipercalcemia idiopática da infância, levando a retardo do desenvolvimento psicomotor.¹⁰⁷ Em 1951, o suíço Guido Fanconi apresentou suas observações em crianças com hipercalcemia, déficit pômbero-estatural, retardo mental, osteoesclerose cranial e fácies típica.¹⁰⁸ Entretanto, os estudos de maior importância foram o do cardiologista neozelandês John

Williams,¹⁰⁹ em 1961, e o do cardiologista alemão Alois Beuren,¹¹⁰ em 1962, que somaram as características faciais e comprometimento cognitivo, citados previamente, à descrição de anomalias cardiovasculares, especialmente a estenose aórtica supra-valvar (presente em cerca de 80% dos indivíduos afetados pela doença). Em 1964, a conexão entre os principais sintomas foi provada, quando Garcia descreveu a ocorrência de estenose aórtica supravalar em paciente que apresentava hipercalcemia idiopática infantil.¹¹¹

O grande passo para o conhecimento da origem da síndrome de Williams-Beuren foi dado em 1993, com o descobrimento do gene da elastina. Aproximadamente 95% dos afetados pela doença apresentam uma deleção microscópica – da ordem de 1,5 a 2,0 Mb¹¹²⁻¹¹⁸ – no *lócus* da elastina, detectável pelo teste da hibridização *in situ* por fluorescência (FISH).^{119,120}

A hibridização *in situ* é uma técnica citogenética que permite a localização de uma sequência específica de ácido desoxirribonucleico (DNA) numa banda cromossômica. A técnica consiste na hibridização de uma sonda marcada com corantes fluorescentes ou radioativos, para identificar o seu segmento complementar dentro de uma metáfase cromossômica espalhada numa lâmina. O DNA dos cromossomos metafásicos é desnaturado na própria lâmina (daí a técnica ser denominada *in situ*) e segue-se a hibridização com a sonda marcada, visualizada por fluorescência.¹²¹

Em 1996, Catherine Chapman determinou os critérios clínicos diagnósticos a serem considerados na investigação de um paciente suspeito

de apresentar a síndrome de Williams-Beuren,¹²² os quais incluem a característica facial típica (fronte larga, cristas orbitais sobressaltadas, fendas palpebrais curtas, epicanto, abundância de tecido subcutâneo em torno dos olhos, nariz em sela com sulco nasolabial longo e lábios grossos), associada a uma ou mais das seguintes características:

- anomalias cardiovasculares, predominantemente achados de estenose aórtica supralvar ou estenose da artéria pulmonar;
- irritabilidade;
- dificuldade de aprendizado;
- baixo desenvolvimento estatural;
- hipercalcemia;
- personalidade excessivamente social (“frequentador de coquetel”);
- anomalias dentárias.

Alterações ortopédicas são frequentemente descritas nos achados dos pacientes: contraturas articulares acometem cerca de metade dos pacientes,¹²³ bem como a ocorrência de pregas extra-sacrais bilaterais¹²⁴ e clinodactilia;¹⁰² limitação à supinação dos antebraços e sinostose rádio-ulnar, vista em cerca de um quarto dos pacientes,¹²⁵ e hálux valgo como a alteração mais frequente, ocorrendo em cerca de 78% dos pacientes.¹⁰⁶

Apesar de extenso acometimento do aparelho músculoesquelético nos portadores da síndrome de Williams, poucos são os trabalhos na literatura que apontam uma relação entre a doença e o acometimento da coluna vertebral dos pacientes. Em 1988, a série clássica de Morris citou a

ocorrência de 12% de escoliose nos pacientes com síndrome de Williams-Beuren, num estudo com 42 indivíduos com idade variando de 1 a 34 anos.¹⁰⁶

Em 1994, William Osebold publicou o relato de caso de uma menina de 10 anos com síndrome de Williams, descrevendo-a com fácies e comportamento característicos, retardo mental e distúrbios de crescimento, e apresentando escoliose que, apesar do emprego de órtese toracolombar, progrediu rapidamente para 95°, fazendo-se necessária estabilização cirúrgica.²¹ À época, realizou revisão de toda literatura sobre a síndrome, encontrando uma única e breve menção sobre deformidade da coluna vertebral; no final do relato, o autor faz um apelo para que os cirurgiões de coluna devam estar cientes que a progressão da escoliose pode se dar de forma rápida na síndrome de Williams-Beuren.

Em 2002, Sugayama descreveu a incidência de 20% de escoliose em 20 pacientes estudados, com idade entre 5 e 17 anos.²²

Em 2011, Morris avaliou 111 pacientes com idade entre 8 e 45 anos; neste estudo, observou incidência de 18% de escoliose nos pacientes com diagnóstico firmado de síndrome de Williams-Beuren, sem diferença estatística entre os sexos, e a ocorrência de escoliose grave em cerca de 5,4% dos casos que apresentaram deformidade.²³

2.3. Associação entre doenças do tecido conectivo e escoliose

Existem muitas doenças do tecido conectivo que podem incluir uma deformidade escoliótica da coluna vertebral em suas manifestações clínicas, tais como síndrome de Marfan, neurofibromatose, síndrome de Ehler-Danlos, mucopolissacaridoses, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Noonan, síndrome de Angelman, e síndrome VATER (descrita adiante), entre outras.¹²⁶

2.3.1. Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan acomete 1 em cada 10.000 nascidos vivos, é uma doença do tecido conjuntivo cujas manifestações fenotípicas atingem os aparelhos musculoesquelético, cardiovascular e oftalmológico. Trata-se de uma mutação no cromossomo 15q21, local responsável pela codificação do gene fibrilina-1 (FBN1).¹²⁷

A síndrome de Marfan apresenta grande variabilidade fenotípica inter e intrafamiliar, o que torna o diagnóstico difícil; porém alguns sinais clínicos são considerados sinais maiores, por apresentarem maior frequência e especificidade: subluxação do cristalino, dilatação da aorta descendente, dissecação da aorta e ectasia aórtica¹²⁸ (Figura 22).

Figura 22. Aspecto de paciente portador da Síndrome de Marfan.

Embora apresente uma incidência próxima à encontrada na síndrome de Williams-Beuren, a relação entre síndrome de Marfan e ocorrência de escoliose encontra-se muito bem estabelecida, com cerca de 60% dos pacientes apresentando a deformidade na coluna vertebral.¹²⁹ Os padrões das curvas da escoliose são semelhantes àsquelas encontradas na escoliose idiopática do adolescente: duplas curvas principais são as mais comuns, com a progressão da deformidade encontrada mais frequentemente na faixa etária infantil.¹³⁰ Em relação ao tratamento, recomenda-se uso do colete de

Milwaukee nas curvas de 25° a 40°, por ser menos restritivo que o colete OTLS; órtese não é indicada para curvas rígidas, longas ou curvas associadas com lordose torácica. Se ocorrer progressão da curva acima de 40°, a artrodese vertebral é recomendada.^{129,130}

Fibrilina-1 e elastina são as duas principais proteínas componentes das fibras elásticas; em virtude de a escoliose ser mais incidente em pacientes com síndrome de Marfan do que em pacientes com síndrome de Williams-Beuren, alguns autores sugerem que mutação do gene FBN1 confere um risco maior de ocorrência de deformidade vertebral, quando comparada à mutação no locus da elastina.²³

2.3.2. Neurofibromatose

A neurofibromatose é uma doença autossômica dominante de expressividade variável, com 100% de penetrância e alto índice de mutação.¹³¹

Existem duas formas clínicas descritas de neurofibromatose: o tipo clássico (NF1) e o tipo central (NF2).

A neurofibromatose clássica, descrita pela primeira vez em 1882 por Von Recklinghausen,¹³² afeta aproximadamente 1 em cada 4.000 pessoas, resultante da mutação no cromossomo 17q11.2, gene que codifica a neurofibromina, uma proteína expressa em todos os tecidos, especialmente em cérebro, medula espinhal e sistema nervoso periférico; trata-se de um

grande gene supressor de tumor. A neurofibromina regula o processo de ativação de RAS GTPase, e defeitos em sua codificação podem causar ativação permanente de RAS e, conseqüentemente, a liberação descontrolada de sinais promotores do crescimento.¹³¹

O paciente diagnosticado com NF1 compreende dois ou mais dos seguintes critérios:

- seis ou mais manchas café-com-leite (com mais de 5 mm em pré-púberes e mais de 15 mm em pós-púberes);
- dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo (tumores benignos de textura amolecida);
- um neurofibroma plexiforme (tumores benignos que se estendem ao longo do trajeto de um nervo);
- efélides (sardas) nas regiões axilares e inguinais;
- glioma óptico;
- dois ou mais nódulos de Lisch (elevações arredondadas na superfície da íris, de coloração variável entre amarelo e marrom; são exclusivos de NF1, assintomáticos e úteis para o diagnóstico);
- lesão óssea característica, como displasia da asa do esfenóide ou afilamento cortical de ossos longos, com ou sem pseudoartrose;
- parente de primeiro grau com NF1.

Os problemas ortopédicos são frequentes, com evidência de escoliose em até 60% dos pacientes; estas se manifestam de duas formas: deformidades não distróficas e as distróficas (Figura 23).

Figura 23. Aspecto tridimensional de escoliose em paciente portador de neurofibromatose.

As deformidades não-distróficas simulam escoliose idiopática: curvas até 20° são observadas; se houver progressão, é empregado uso de órtese, com tratamento cirúrgico reservado para curvaturas que ultrapassem 40° a 45° .^{133,134}

A escoliose distrófica é mais frequente e caracteriza a doença.¹³⁴ É identificada radiograficamente quando se observa deformidade vertebral associada a curto raio com grande aumento de rotação, defeito nos pedículos,

luxação costo-vertebral associada a costela afilada em ponta de lápis. Quanto mais graves as alterações distróficas, mais rápida é a progressão.¹³⁴

Classicamente esses desvios são divididos em três grupos: escolioses com perfil sagital normal (cifose entre 20° e 50°); cifo-escolioses (cifose maior que 50°) e lordo-escolioses (cifose menor que 20°). As cifo-escolioses têm maior potencial de progressão, com ocorrência de pseudoartrose e alterações neurológicas, e são mais rígidas. As lordo-escolioses estão descritas com menor frequência na literatura, porém sabe-se que predispõem à diminuição da capacidade pulmonar e prolapso da valva mitral. O tratamento conservador com colete é ineficaz, e o tratamento cirúrgico precoce está bem indicado mesmo em pacientes jovens, com curva progressiva.^{133,134}

A neurofibromatose central (NF2) também é um transtorno dominante autossômico, menos comum que NF1, e caracterizado por neuromas acústicos bilaterais. A NF2 não tem qualquer comprometimento ósseo ou manifestações ortopédicas.^{131,134}

2.3.3. Síndrome de Ehler-Danlos

A síndrome de Ehler-Danlos é um distúrbio do tecido conjuntivo com uma gama bastante variável de apresentações clínicas;¹³⁵ ocorre por mutações específicas nos genes codificadores dos tipos I, III e V de colágeno.¹³⁶ Ocorre de 1:5.000 a 1:150.000 habitantes; esta ampla variação

relatada se deve a maior ou menor suspeição diagnóstica, a identificação de novos subtipos e relatos de casos que podem excluir quadros mais leves ou mais graves não diagnosticados.^{135,136}

A síndrome de Ehler-Danlos apresenta herança autossômica dominante na maioria dos casos (risco de transmissão de 50%), porém casos raros de herança recessiva ou recessiva ligada ao X também podem ocorrer. Caracteriza-se por hiperextensibilidade da pele, hipermobilidade articular, luxações, cicatrizes atróficas, pele friável e equimoses.¹³⁶ Histologicamente, as anormalidades se localizam nas fibrilas de colágeno, com alterações em vários pontos da biossíntese^{135,136} (Figura 24).

Figura 24. Achados clínicos de paciente portador da síndrome de Ehler-Danlos.

Antigamente classificada em 10 diferentes subtipos, a partir de 1997 convencionou-se a nova divisão em 6 grupos da síndrome¹³⁶:

- Clássico (subtipos 1, 2 e 5) — acomete 1:20.000 a 1:50.000 nascidos vivos, resultante de uma herança autossômica dominante, alterando os colágenos tipo I e tipo IV; habitualmente o subtipo 1 apresenta-se com envolvimento mais severo da pele;

- Hiper mobilidade (subtipo 3) — acomete 1:10.000 a 1:15.000 nascidos vivos; hiper mobilidade é a característica marcante deste subtipo;

- Vascular (subtipo 4) — trata-se de um defeito de caráter autossômico dominante da síntese do colágeno tipo III, acometendo 1:100.000 a 1:250.000 nascidos vivos; este subtipo é um dos mais graves da síndrome, pois vasos sanguíneos e órgãos são os mais propensos a sofrer rupturas. Os pacientes deste subtipo apresentam características faciais típicas, como olhos grandes, queixo pequeno, nariz e lábios finos, estatura pequena e pele delgada, translúcida e pálida;

- Cifo-escoliose (subtipo 6) — defeito hereditário autossômico recessivo, em decorrência da deficiência da enzima lisil-hidroxilase (enzima modificadora de colágeno, que atua na hidroxilação dos resíduos lisina e prolina das cadeias de pró-colágeno); esta forma de síndrome é muito rara, havendo cerca de 60 casos relatados na literatura. Caracteriza-se por uma curvatura da coluna vertebral que evolui progressivamente com o tempo, fragilidade esclerótica (que pode conduzir à ruptura do globo ocular após traumatismos leves) e intensa fraqueza muscular, muitas vezes resultando na perda de deambulação entre a segunda e terceira década; deformidades

graves e comprometimento do balanço sagital ocorrem com frequência nos pacientes, e cirurgias complexas envolvendo artrodeses extensas são comumente a solução para as deformidades.¹³⁷

- Artrocalásia (subtipos 7A e 7B) — forma rara, com cerca de 30 casos relatados na literatura, ocorrendo por comprometimento de colágeno tipo I; caracteriza-se por grande hiperfrouxidão e instabilidade das articulações;
- Dermatospraxis (subtipo 7C) — também rara, em torno de 10 casos relatados, caracterizando-se pela grande fragilidade e flacidez da pele.

2.3.4. Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses são doenças genéticas raras, de transmissão autossômica recessiva (com exceção do tipo II, que é ligada ao X), ocorrendo em 1:100.000 nascidos vivos, causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas, que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos. O acúmulo de glicosaminoglicanos no tecido conectivo resulta em série de sinais e sintomas, integrantes de um quadro clínico multissistêmico.¹³⁸

Embora cada mucopolissacaridose possa diferir clinicamente entre si, a maioria dos pacientes geralmente experimenta um período de desenvolvimento normal, seguido por um declínio na função física e/ou mental.^{138,139}

Até o momento foram identificados 11 defeitos enzimáticos que causam 7 diferentes tipos de mucopolissacaridoses e alguns subtipos:¹³⁸⁻¹⁴⁰

- tipo I — subtipos Hurler, Hurler-Scheie e Scheie (deficiência de alfa-L-iduronidase);

- tipo II — síndrome de Hunter (deficiência de iduronato-sulfatase);

- tipo III — subtipo III-A: síndrome de Sanfilippo-A (deficiência de sulfamidase); subtipo III-B: síndrome de Sanfilippo-B (deficiência de alfa-N-acetilglicosaminidase); subtipo III-C: síndrome de Sanfilippo-C (deficiência de acetil-CoA); subtipo III-D: síndrome de Sanfilippo-D (deficiência de N-acetilglicosamina-6-sulfatase);

- tipo IV — subtipos IV-A: síndrome de Morquio-A (deficiência de N-acetil-galactosamina-6-sulfatase ou galactose-6-sulfatase); subtipo IV-B: síndrome de Morquio-B (deficiência de beta-galactosidase);

- tipo VI — síndrome de Maroteaux-Lamy (deficiência de N-acetil-galactosamina-4-sulfatase ou arilsulfatase B);

- tipo VII — síndrome de Sly (deficiência de beta-glicuronidase);

- tipo IX — síndrome de Natowicz (deficiência de hialuronidase).

Todas as formas de mucopolissacaridoses são caracterizadas por deterioração de órgãos e tecidos, que ocorre de forma crônica e progressiva, desencadeando alterações respiratórias, cardíacas, intestinais, oftalmológicas, musculares, articulares e esqueléticas, além de comprometimento neurológico e mental em graus variados.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Graus variados de escoliose podem aparecer nos diferentes tipos de mucopolissacaridoses, porém são mais comuns nas síndromes de Morquio, Hurler e Maroteaux-Lamy, comumente associada com cifose na junção toracolumbar.

2.3.5. Síndrome de Prader-Willi

Ocorrendo em cerca de 1:25.000 nascidos vivos, a síndrome de Prader-Willi é caracterizada por hipotonia neonatal, obesidade mórbida, baixa estatura, déficits no aprendizado, hipogonadismo e polifagia. Ocorre por mutação no cromossomo 15q11-q13 paterno, com duplicação, triplicação e tetrassomia desta região correlacionados com graus variados de manifestação clínica. Sua síndrome “irmã” é chamada de Angelman, por apresentar deleção no cromossomo 15 materno.¹⁴¹

O desenvolvimento de escoliose na síndrome de Prader-Willi tem causa multifatorial, com fatores de risco incluindo hipotonia da musculatura paravertebral, obesidade e tratamento com hormônio do crescimento.¹⁴²

A deformidade escoliótica apresenta alta taxa de prevalência na síndrome de Prader-Willi, com cerca de 70% dos pacientes que atingiram a maturidade esquelética sendo acometidos. Destes, cerca de 20% evoluem para deformidades graves, que necessitam de tratamento cirúrgico; na grande

maioria dos pacientes que apresentam escoliose, no entanto, o tratamento é realizado a partir de órteses e observação anual do padrão da curva.¹⁴³

2.3.6. Síndrome de Noonam

Doença que apresenta herança autossômica dominante, a síndrome de Noonam tem distribuição semelhante entre os sexos e fenótipo bastante variável, ocorre em 1:1.000 a 1:2.500 nascidos vivos, em virtude de mutações em alguns genes localizados na região 12q24.1, em especial no gene codificador da proteína tirosinofosfatase SHP-2.¹⁴⁴

Além das características faciais típicas (epicanto, ptose palpebral, pescoço alado com implantação baixa de cabelos e espessamento da hélice auricular), os pacientes com a síndrome de Noonam apresentam baixa estatura, anomalias cardíacas (em especial estenose da valva pulmonar) e alterações esqueléticas, como deformidades torácicas, cúbito valgo e escoliose.¹⁴⁵

Observa-se que 30% dos pacientes afetados pela síndrome de Noonam apresentam escoliose, que é notada inicialmente antes dos 10 anos de idade. Em virtude da progressão importante, cerca de 60% dos casos tornam-se cirúrgicos.¹⁴⁶

2.3.7. Síndrome VATER

A síndrome VATER, ou VACTERL, é uma doença descrita pela primeira vez em 1972, e sua sigla abrange um conjunto de anomalias e defeitos do nascimento: defeito nas vértebras (V), atresia anal (A), anomalias cardiovasculares (C), fístula cárdio-esofágica (T), atresia de esôfago (E), anomalia renal (R) e anomalias nos membros (L).¹⁴⁷

VATER ocorre em 1:10.000 a 1:40.000 dos nascidos vivos, e sua causa exata ainda não é totalmente conhecida. Acredita-se que anormalidades ocorridas na diferenciação do mesoderma embrionário estejam entre as causas principais, embora haja relatos na literatura do fenótipo expresso em pacientes acometidos por mutações ocorridas no braço longo do cromossomo 6, braço longo do cromossomo 13 ou trissomia do cromossomo 18.¹⁴⁷

Escoliose é observada em 70% dos pacientes que apresentam a síndrome, ocorrendo principalmente na região lombo-sacra, por anomalias congênitas; cerca de um terço dos pacientes que apresentam escoliose congênita apresentam associação com síndrome de VATER.¹⁴⁸

2.3.8. Síndrome de Angelman

Desordem neuro-genética que ocorre em 1:10.000 a 1:20.000 nascidos vivos, a síndrome de Angelman é causada pela deleção ou inativação de genes do cromossomo 15 materno.¹⁴¹ Sua síndrome irmã é chamada de Prader-Willi, causada pela deleção no cromossomo 15 paterno.¹⁴³

Muitas características da síndrome de Angelman resultam da perda de função do gene UBE3A, chamado ubiquitina.¹⁴⁹

Os indivíduos normalmente herdam uma cópia de UBE3A de cada progenitor, ativa em muitos dos tecidos; porém, em certas áreas do cérebro, apenas a cópia materna de UBE3A é funcionante, fenômeno chamado de *imprinting*. Se a cópia materna do gene é perdida, o indivíduo não terá cópias ativas em partes do seu cérebro, levando a uma série de características como atraso no desenvolvimento, falta de coordenação motora (ataxia), comprometimento da fala, déficit intelectual, microcefalia e crises epiléticas. Observa-se redução da densidade mineral óssea nos pacientes pela diminuição da mobilidade e uso prolongado de drogas antiepiléticas.

Escoliose ocorre em 20% das crianças com síndrome de Angelman e 50% dos adultos, com acompanhamento corriqueiro através de exames radiográficos, e curvas acima de 45° indicando tratamento cirúrgico.

2.3.9. Osteocondrodistrofia

Herdada como doença recessiva autossômica, a osteocondrodistrofia é uma doença grave, com a quase totalidade dos pacientes apresentando escoliose. Curvas curtas podem ser tratadas com órtese de Milwaukee; na ineficácia do uso do colete, é indicada fusão. Em crianças muito novas, pode ser considerada instrumentação com hastes para crescimento.¹⁵⁰

2.3.10. Osteogênese imperfeita

A osteogênese imperfeita é doença que implica produção de colágeno anormal, que resulta em osso e tecido conectivo defeituoso.

A incidência de escoliose varia de 40% a 90%; em 1992, Hanscom apresentou um sistema de classificação baseado no grau de comprometimento ósseo e probabilidade de desenvolvimento de deformidade vertebral:¹⁵¹

- tipo A: pacientes com anormalidades ósseas brandas, com contornos vertebrais normais;
- tipo B: pacientes com ossos longos arqueados e corticais largas, com corpos vertebrais bicôncavos e contorno pélvico normal;

- tipo C: pacientes com ossos longos finos, arqueados e protrusão acetabular, que se desenvolve em torno dos 10 anos;
- tipo D: deformidades semelhantes às do tipo C, além de alterações císticas em torno do joelho aos cinco anos de idade;
- tipo E: pacientes totalmente dependentes funcionalmente.

Os autores da classificação¹⁵¹ observaram que escoliose ocorre em 46% dos pacientes com doença tipo A, e em todos os pacientes com tipos C e D, concluindo que a gravidade da doença se correlaciona com o risco de desenvolvimento e gravidade da escoliose.

A deformidade apresenta-se com tendência a progressão continuada, o que torna ineficaz a utilização de órteses no tratamento, mesmo em deformidades de pequena curvatura. Fusão é recomendada em curvas maiores que 50°; pacientes com forma mais branda da doença podem ser tratados da mesma maneira que pacientes com escoliose idiopática, embora não deva ser tentada correção significativa da curva.¹⁵²

Em virtude de má qualidade óssea, imobilização com órtese OTLS é necessária durante seis a nove meses após a cirurgia, até que a fusão esteja sólida.¹⁵³

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

A pesquisa deu-se através de um corte transversal de um grupo de pacientes com diagnóstico de síndrome de Williams-Beuren, sendo, portanto, um estudo observacional.

3.2. Seleção dos pacientes

Em junho de 2010 foi disponibilizada, pela Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP), uma listagem com todos os 50 pacientes com diagnóstico firmado de síndrome de Williams-Beuren, matriculados no ambulatório, cujos pais também são membros da Associação da Síndrome de Williams-Beuren no Brasil (ABSW). Estes pacientes realizam acompanhamento ambulatorial na Unidade de Genética, para manejo clínico das comorbidades que a doença provoca nos diversos aparelhos.

Através de um contato telefônico realizado pela secretaria do Grupo de Afecções da Coluna Vertebral do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IOT-HCFMUSP) entre junho e julho de 2010, os 50 pacientes foram convocados a comparecer a uma consulta ortopédica no IOT-HCFMUSP, e foi explicado aos pais o objetivo de uma avaliação sobre a correlação entre a síndrome de Williams-Beuren e desvios na coluna.

Dos 50 pacientes convocados, 9 pacientes não compareceram: 2 por terem mudado de endereço, 3 pacientes alegaram dificuldades para locomoção, tendo em vista morarem em outras cidades, e 4 pacientes não justificaram sua ausência. Estiveram presentes no Ambulatório de Ortopedia do IOT-HCFMUSP 41 pacientes para avaliação inicial, que foram incluídos neste estudo a partir de agosto de 2010 (Figura 25).

Figura 25. Esquema sobre o numero de pacientes incluídos no estudo.

3.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes de quaisquer idades, com diagnóstico firmado de Síndrome de Williams-Beuren, em acompanhamento no ambulatório na Unidade de Genética do ICr-HCFMUSP. Esses pacientes receberam o diagnóstico de síndrome de Williams-Beuren por terem realizado pesquisa citogenética prévia, com teste positivo de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) ou conforme critérios clínicos naqueles em que não fora realizada pesquisa genética.

3.4. Procedimentos

Na entrevista inicial foi explicado aos pacientes e seus responsáveis o objetivo da pesquisa, que consistiria na avaliação do paciente através de sua história, exame físico e realização de radiografias. Após a entrevista, houve aplicação do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) para inclusão do paciente no estudo. Todos os 41 pacientes que compareceram à entrevista no Ambulatório de Ortopedia do IOT-HCFMUSP aceitaram participar do estudo, após a entrevista inicial. Estes, então, foram submetidos a anamnese realizada por um médico ortopedista do Grupo de Afecções da Coluna do IOT-HCFMUSP.

Na anamnese, foi descrita a idade, sexo, antecedentes pessoais (como pesquisa genética prévia, menarca), antecedentes familiares (como consanguinidade dos pais, outros casos de síndrome de Williams-Beuren na família) e idade de aparecimento dos sinais de eventual deformidade vertebral (Figura 26).

<u>ANAMNESE</u>			
NOME: _____		RGHC: _____	
SEXO: _____	IDADE: _____	PESQUISA GENÉTICA: _____	
MENARCA: _____	NOTOU DEFORMIDADE ? _____	EM QUE IDADE ? _____	
CONSANGUINIDADE DOS PAIS ? _____		OUTROS CASOS NA FAMÍLIA ? _____	

Figura 26. Ficha de preenchimento da anamnese.

Em seguida, o exame físico foi realizado, pelo mesmo profissional, observando-se as deformidades do eixo vertebral, o alinhamento de ombros, a presença de gibosidade dorsal, a ocorrência de triângulo de talhe e outras deformidades musculoesqueléticas (Figura 27).

<u>EXAME FÍSICO</u>	
TRIANGULO DE TALHE: _____	GIBOSIDADE: _____
OMBROS: _____	BÁSCULA DE BACIA: _____
TESTE DE ADAMS: _____	
EXAME NEUROLÓGICO: _____	
OUTRAS ALTERAÇÕES: _____	

Figura 27. Ficha de preenchimento do exame físico.

Depois do exame físico, o paciente foi encaminhado para a realização de radiografia ortostática panorâmica da coluna vertebral, com incidências ântero-posterior, de perfil e em inclinações laterais (à direita e à esquerda), no setor de Exames Radiológicos do Ambulatório de Ortopedia do IOT-HCFMUSP.

Por fim, seguiu-se a avaliação das radiografias, realizada por dois médicos ortopedistas, membros do Grupo de Afecções da Coluna Vertebral do IOT-HCFMUSP. A utilização de dois médicos para medição do ângulo de Cobb visou minimizar erros de aferição das curvas; o critério adotado na interpretação das radiografias obedeceu às normas da Sociedade de Pesquisa de Escoliose (SRS – Scoliosis Research Society), com a definição de escoliose quando da ocorrência de ângulo de Cobb maior que 10° entre as vértebras cranial e caudal da curva. O valor do ângulo de Cobb registrado para as curvas se deu pela média dos valores encontrados pelos dois examinadores.

Ainda, nas radiografias, observou-se o alinhamento da coluna vertebral, dos ombros, báscula de bacia, identificação do ângulo de Cobb (quando presente o desvio), identificação do padrão da curva, alinhamento e balanço sagital (Figura 28).

<u>AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA</u>		
RAIO-X AP	INCLINAÇÃO DIREITA	INCLINAÇÃO ESQUERDA
TORÁCICA PROXIMAL _____	_____	_____
TORÁCICA PRINCIPAL _____	_____	_____
LOMBAR _____	_____	_____
 RAIO-X PERFIL		
CIFOSE TORÁCICA _____	PELVIC TILT _____	
LORDOSE LOMBAR _____	SACRAL SLOPE _____	
LINHA DE PRUMO _____	CONVEXIDADE _____	
ÂNGULO DE INCID. PÉLVICA _____	RISSER _____	
CARTILAGEM TRI-RADIADA _____		

Figura 28. Ficha de preenchimento da avaliação radiográfica.

3.5. Análise de riscos

Os riscos do presente estudo podem ser classificados como baixos, pois se relacionam com a realização de quatro radiografias: ântero-posterior, de perfil, em inclinação lateral direita e inclinação lateral esquerda.

3.6. Análise estatística

Para descrição dos resultados, foram realizadas análises estatísticas descritiva e inferencial; todos os dados contínuos que obtiveram distribuição normal foram descritos em valores de média e seu respectivo desvio padrão; em caso de dados não paramétricos, a mediana e o intervalo interquartilico foram utilizados. Os dados categóricos foram analisados quanto a sua frequência. Análise de regressão multivariada foi realizada para verificar se algumas variáveis independentes eram explicativas da gravidade da escoliose. Para comparação de pares simples de dados, quando necessário, foi utilizado o teste t de Student. O nível aceito neste estudo para o erro do tipo I foi menor ou igual a 5%. Para realização da análise, o *software* de estatística SPSS 20.0 for Mac foi utilizado.

4. RESULTADOS

Avaliamos 41 pacientes, com idade variando entre 2 e 31 anos (média de idade de 16,3 anos), sendo 25 indivíduos do sexo masculino. Em nenhum caso foi observada consanguinidade entre os pais. Foi observada escoliose em 14 pacientes (34,1%) (Tabela 1). Destes, 10 eram do sexo masculino (Figura 29).

Tabela 1. Pacientes incluídos no estudo

Identificação	idade	curva	sexo	grau de escoliose
(1) AHSM	16	-	M	0°
(2) FMP	24	simples	M	12° (T4-T10)
(3) JLBJ	22	simples	M	33° (T2-T6)
(4) AVSD	8	-	F	0°
(5) ASN	12	-	M	0°
(6) FSS	18	-	M	0°
(7) GAS	7	-	M	0°
(8) AJSK	9	simples	M	17° (T11-L3)
(9) WFF	15	-	M	0°
(10) GSC	8	-	M	0°
(11) MPN	19	-	M	0°
(12) ALC	18	dupla	M	12° (T5-T10)
				10° (T11-L4)
(13) FCC	16	dupla	M	12° (T7-T12)
				12° (L1-L4)
(14) MAL	7	-	F	0°
(15) WMC	19	dupla	M	18° (T7-T11)
				19° (T12-L4)
(16) ICC	21	-	F	0°

continua

continuação

(17) ARS	15	-	M	0°
(18) RAK	22	-	M	0°
(19) TSA	14	-	F	0°
(20) JCS	18	simples	F	12° (T6-L3)
(21) LLL	20	tripla	M	39° (T2-T8)
				78° (T9-L1)
				43° (L2-L5)
(22) FFZ	9	-	M	0°
(23) VSS	14	simples	M	13° (T10-L3)
(24) MGZ	22	-	F	0°
(25) DRL	11	-	M	0°
(26) APSS	22	-	F	0°
(27) DSS	31	-	M	0°
(28) MAP	15	dupla	F	14° (T5-T10)
				12° (T11-L3)
(29) LHSS	11	simples	M	12° (L2-L5)
(30) GSR	23	tripla	M	53° (T2-T6)
				94° (T7-L2)
				29° (L3-L5)
(31) TLN	6	-	F	0°
(32) LZ	16	-	M	0°
(33) BSS	19	-	F	0°
(34) JGL	30	-	F	0°
(35) JRS	23	-	M	0°
(36) CSM	17	-	F	0°
(37) LOR	23	-	F	0°
(38) ENS	2	-	M	0°
(39) ARTD	10	simples	F	12° (T7-L3)
(40) JNH	18	dupla	F	48° (T6-T12)
				35° (L1-L4)
(41) BAM	19	-	F	0°

Figura 29. Distribuição dos casos de escoliose por gênero.

Evidenciamos ocorrência de escoliose somente em pacientes acima de 8 anos de idade; os 6 indivíduos incluídos neste trabalho com idade até 8 anos não apresentaram desvios no eixo vertebral.

A deformidade escoliótica manifestou-se na ocorrência de curvas simples, duplas curvas e triplas curvas. Dos indivíduos portadores de escoliose, metade apresentou curvas simples (7 casos), e a outra metade dividiu-se na apresentação de duplas curvas (5 casos) e triplas curvas (2 casos) (Figura 30).

Figura 30. Distribuição dos casos de escoliose pelo padrão das curvas.

O ângulo da curva principal variou de 12° a 94° , com média de $27,6^{\circ}$ (Figura 31). Os pacientes mais jovens apresentaram curvas simples; nas faixas etárias mais avançadas, houve apresentação de duplas curvas e triplas curvas (Figura 32). Contudo, aplicando-se a estatística descritiva e análise regressiva, não houve associação entre idade e gravidade das curvas.

Figura 31. Ângulo de Cobb de acordo com a idade.

Figura 32. Padrão das curvas de acordo com a idade.

A maioria dos pacientes portadores de escoliose apresentou curvas flexíveis (segundo Lenke, inclinação lateral levando a diminuição da curva para menos de 25°), o que foi observado em 12 casos; apenas 2 pacientes demonstraram curvas rígidas (ambos compreendendo triplas curvas em sua deformidade) (Figura 33).

Figura 33. Padrão das curvas de acordo a ocorrência de escoliose.

Não houve diferença estatística da ocorrência de escoliose em relação ao sexo, após análise regressiva.

5. DISCUSSÃO

Esta pesquisa partiu de uma lista de 50 pacientes da Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que realizam acompanhamento ambulatorial para manejo clínico, em virtude de comorbidades que a doença provoca nos diversos aparelhos. Deste número convocado, 9 pacientes não compareceram à entrevista inicial, restando 41 pacientes que aceitaram participar da pesquisa. Falhas metodológicas podem ser apontadas na pesquisa em relação ao grupo estudado: a possibilidade de que alguns pacientes que sabidamente não apresentam deformidades em coluna vertebral ignorarem a convocação para entrevista, não sendo incluídos na pesquisa; a possibilidade que alguns pacientes com dificuldades econômicas não obtiveram meios de comparecer à entrevista.

Tendo em vista a prevalência de escoliose em cerca de 0,5 a 2% da população,^{9,10,154,155} o nosso estudo evidenciou que a prevalência da escoliose entre portadores da síndrome de Williams-Beuren é mais alta que na população geral. Como visto em outras síndromes que acometem o tecido conectivo, a mutação do locus codificador da elastina tem influência na ocorrência de deformidades da coluna vertebral.

Tanto na síndrome de Marfan, como na neurofibromatose tipo 1, cerca de 60% dos indivíduos apresentam escoliose durante seu desenvolvimento.^{130,131} Uma revisão da literatura evidenciou ocorrência de

escoliose em pacientes com síndrome de Williams-Beuren de 12%¹⁰⁶ a 18%^{22,23} dos casos, enquanto o presente estudo demonstrou uma prevalência de 34,1%. Isto sugere que mutações nos gene da fibrilina-1 (responsável pela ocorrência da síndrome de Marfan) ou da neurofibromina (responsável pela ocorrência da neurofibromatose tipo 1) podem exercer um efeito maior no desenvolvimento de escoliose, quando comparada à mutação no locus codificador da elastina.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo, a prevalência de escoliose entre pacientes com diagnóstico de síndrome de Williams-Beuren atendidos no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi de 34,1%.

Idade e sexo não apresentaram relação com a ocorrência de escoliose, assim como a gravidade das curvas apresentadas.

7. ANEXOS

799

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/08/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0314/10**, intitulado: "**INCIDÊNCIA DE ESCOLIOSE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN**" apresentado pelo Departamento de **ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Tarcísio Eloy Pessoa de Barros Filho**

Pesquisador (a) Executante: **Marcelo Loquette Damasceno**

CAPPesq, 12 de Agosto de 2010

cientador:
Dr. Alexandre Fogaca
cristande.

[Assinatura]
Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

[Assinatura]
PROF. OLAVO PIRES DE CAMARGO
 Coordenador da Área
 Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do
 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos,
 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail:
 cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: M..... F.....
DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:..... Nº..... APTO.....
BAIRRO:..... CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M..... F.....
DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:..... Nº..... APTO.....
BAIRRO:..... CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: (.....).....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

**Incidência de escoliose em pacientes com diagnóstico de
Síndrome de Williams-Beuren**

PESQUISADOR: Marcelo Loquette Damasceno.....
CARGO/ FUNÇÃO: Médico.....
INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL Nº 115.362.....
UNIDADE DO HCFMUSP: DOT – HCFMUSP.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO:	RISCO MÍNIMO:	RISCO MÉDIO:
RISCO BAIXO: X	RISCO MAIOR:	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 52 semanas.....

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU
REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

Título do Plano de Investigação Clínica:

**Incidência de escoliose em pacientes com diagnóstico de
Síndrome de Williams-Beuren**

**FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO DO PACIENTE COM DIAGNÓSTICO
DE SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN**

Nome do Paciente.....

Finalidade:

Você é portador de uma Síndrome chamada Williams-Beuren, e uma das características desta doença é a ocorrência de anomalias músculo-esqueléticas, dentre elas, a deformidade do eixo da coluna vertebral. Iremos realizar radiografias para detectar se há deformidade na sua coluna ou não. A finalidade do exame é para prever possíveis complicações de deformidades na coluna e acompanhar a evolução das já existentes.

Procedimentos:

Você será indicado para realizar radiografias da coluna. Se você concordar em participar do estudo, assinará este formulário de consentimento. Você será submetido ao exame e o mesmo ficará sob responsabilidade do seu médico.

Você fará uma consulta após a realização da radiografia, onde será feito um exame físico detalhado da sua coluna.

Riscos:

O risco é baixo para a sua saúde, pois você realizará somente radiografias.

Benefícios:

Ao realizar as radiografias, você saberá se há deformidade na sua coluna ou não. Evitando assim a evolução da doença e possíveis complicações.

Alternativas:

Não haverá problemas se você optar por não fazer as radiografias.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Confidencialidade:

Qualquer informação obtida com relação a este estudo, que possa identificá-lo, será mantida em sigilo. Seus registros médicos pertinentes a este estudo poderão ser analisados pela equipe médica, Comitê de Ética e/ou outros órgãos públicos. Caso as informações relativas a este estudo venham a se publicadas, você não será identificado de forma alguma. Assinando este consentimento informado, você está concordando com esta inspeção e divulgação.

Remuneração:

Você não será remunerado por sua participação neste projeto. O custo do exame será aproximadamente o mesmo que possa ser previsto para qualquer exame do mesmo porte, e ficará a cargo do SUS. Será oferecido tratamento médico caso ocorra lesão ou complicações como resultado de sua participação no projeto de pesquisa, sem custos adicionais.

Retirada do Estudo:

Concordando em participar deste estudo, você está concordando em realizar as radiografias e a consulta médica. Você não precisa dar seus motivos para retirar-se do estudo. Entretanto, se você decidir retirar-se, por qualquer motivo, a qualquer tempo, você poderá fazê-lo sem receio do seu relacionamento com seu médico. Seu médico lhe fornecerá quaisquer novas informações que cheguem a seu conhecimento durante o curso do estudo que possam influenciar a continuação de sua participação. Sua participação no estudo poderá ser interrompida sem o seu consentimento, se você deixar de cumprir os procedimentos do estudo.

Informações:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Marcelo Loquette Damasceno, que pode ser encontrado no endereço Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 333 – 2º andar – Telefone: 3069-6912. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

Sua decisão de participar, ou não, deste estudo, não prejudicará nem afetará seu tratamento futuro.

Assinaturas:

Você está tomando uma decisão voluntária de participar de um estudo piloto. Sua assinatura indica que você leu, e entende este formulário, que você teve oportunidade de fazer perguntas, e que você decidiu participar do estudo descrito acima.

Declaração de Consentimento:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Incidência de escoliose em pacientes com diagnóstico de Síndrome de Williams-Bauren". Eu discuti com o Dr. Marcelo Loquette Damasceno, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha _____ Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo _____ Data ____/____/____

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Callewaert B, Renard M, Huchtagowder V, Albrecht B, Hausser I, Blair E, et al. New insights into the pathogenesis of autosomal-dominant cutis laxa with report of five ELN mutations. *Hum Mutat.* 2011;32(4):445-55.
2. Milewicz DM, Urbán Z, Boyd C. Genetic disorders of the elastic fiber system. *Matrix Biol.* 2000;19(6):471-80.
3. Dietz HC, Mecham RP. Mouse models of genetic diseases resulting from mutations in elastic fiber proteins. *Matrix Biol.* 2000;19(6):481-8.
4. Ramirez F, Gayraud B, Pereira L. Marfan syndrome: new clues to genotype-phenotype correlations. *Ann Med.* 1999;31(3):202-7.
5. Loeys BL, Matthys DM, de Paepe AM. Genetic fibrillinopathies: new insights in molecular diagnosis and clinical management. *Acta Clin Belg.* 2003;58(1):3-11.
6. Wagenseil JE, Mecham RP. Elastin in large artery stiffness and hypertension. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(3):264-73.

7. Baumgartner C, Mátyás G, Steinmann B, Baumgartner D. Marfan syndrome--a diagnostic challenge caused by phenotypic and genetic heterogeneity. *Methods Inf Med.* 2005;44(4):487-97.
8. Urabán Z, Peyrol S, Plauchu H, Zabot MT, Lebwohl M, Schilling K, et al. Elastin gene deletions in Williams syndrome patients result in altered deposition of elastic fibers in skin and a subclinical dermal phenotype. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(1):12-20.
9. de Baat P, van Biezen EC, de Baat C. Scoliose: overzicht van typen, oorzaken, diagnostiek en behandeling 1 [Scoliosis: review of types, aetiology, diagnostics, and treatment 1]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2012;119(10):474-8.
10. de Baat P, van Biezen FC, de Baat C. Scoliose: overzicht van typen, oorzaken, diagnostiek en behandeling 2. [Scoliosis: review of types, aetiology, diagnostics, and treatment 2]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2012;119(11):531-5.
11. Vialle R, Thévenin-Lemoine C, Mary P. Neuromuscular scoliosis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013;99(1 Suppl):S124-39.

12. Olson TM, Michels VV, Lindor NM, Pastores GM, Weber JL, Schaid DJ, et al. Autosomal dominant supraaortic stenosis: localization to chromosome 7. *Hum Mol Genet.* 1993;2(7):869-73.
13. Curran ME, Atkinson DL, Ewart AK, Morris CA, Leppert MF, Keating MT. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supraaortic stenosis. *Cell.* 1993;73(1):159-68.
14. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet.* 1993;5(1):11-6.
15. Tassabehji M, Metcalfe K, Donnai D, Hurst J, Reardon W, Burch M, et al. Elastin: genomic structure and point mutations in patients with supraaortic stenosis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(7):1029-36.
16. Ewart AK, Morris CA, Ensing GJ, Loker J, Moore C, Leppert M, et al. A human vascular disorder, supraaortic stenosis, maps to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(8):3226-30.
17. Laurito S, Branham T, Herrero G, Marsa S, Garro F, Roqué M. Detección de un caso de síndrome de Williams-Beuren por MLPA [Detection of a Williams Beuren syndrome case by MLPA]. *Medicina (B Aires).* 2013;73(1):47-50.

18. Dixit A, McKee S, Mansour S, Mehta SG, Tanteles GA, Anastasiadou V, et al. 7q11.23 Microduplication: a recognizable phenotype. *Clin Genet*. 2013;83(2):155-61.
19. Dutra RL, Pieri Pde C, Teixeira AC, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Detection of deletions at 7q11.23 in Williams-Beuren syndrome by polymorphic markers. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):959-64.
20. Patil SJ, Madhusudhan BG, Shah S, Suresh PV. Facial phenotype at different ages and cardiovascular malformations in children with Williams-Beuren syndrome: a study from India. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(7):1729-34.
21. Osebold WR, King HA. Kyphoscoliosis in Williams syndrome. *Spine (Phila PA 1976)*. 1994;19(3):367-71.
22. Sugayama SMM, Silva CAA, Leone C, Barba MF, Valente M, Campos LMMA, et al. Anomalias músculo-esqueléticas na síndrome de Williams-Beuren. Descrição de 20 crianças e adolescentes utilizando-se o teste de hibridização in situ por fluorescência (FISH) [Musculoskeletal anomalies in Williams-Beuren syndrome. Description of 20 children and adolescents utilizing the fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis]. *Rev Bras Reumatol*. 2002;42(4):223-30.

23. Morris CA, Pani AM, Mervis CB, Rios CM, Kistler DJ, Gregg RG. Alpha 1 antitrypsin deficiency alleles are associated with joint dislocation and scoliosis in Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(2):299-306.

24. Kumar K. Spinal deformity and axial traction. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(5):653-5.

25. Vasiliadis ES, Grivas TB, Kaspiris A. Historical overview of spinal deformities in ancient Greece. *Scoliosis*. 2009;4:6.

26. Marketos SG, Skiadas PK. Galen: a pioneer of spine research. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(22):2358-62.

27. Williams AN, Williams J. 'Proper to the duty of a chirurgion': Ambroise Pare and sixteenth century paediatric surgery. *J R Soc Med*. 2004;97(9):446-9.

28. Kirkup J. Nicolas Andry et l'orthopédie. *Histoire des Sciences Médicales*. 1994;XXVIII(3):205-9. Disponível em: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1994x028x003/HSMx1994x028x003x0205.pdf>. Acessado em 2013 (5 mar).

29. Negrini S, Zaina F, Romano M, Negrini A, Parzini S. Specific exercises reduce brace prescription in adolescent idiopathic scoliosis: a prospective controlled cohort study with worst-case analysis. *J Rehabil Med*. 2008;40(6):451-5.
30. Sayre LA. The history of treatment of spondylitis and scoliosis by partial suspension and retention by means of plaster-of-Paris bandages. New York: D. Appleton and Company; 1895.
31. Hibbs R. An operation for progressive spinal deformities. *New York Medical Journal*. 1911;93:1013.
32. Hibbs RA. A report of fifty-nine cases of scoliosis treated by the fusion operation. *The Journal of Bone & Joint Surgery American*. 1924;6(1):3-34.
34. Disponível em: <http://jbjs.org/article.aspx?articleid=20283>. Acessado em 2013 (5 mar).
33. Harrington PR. Treatment of scoliosis. Correction and internal fixation by spine instrumentation. *J Bone Joint Surg Am*. 1962;44-A:591-610.

34. Moe JH. A critical analysis of methods of fusion for scoliosis: an evolution in two hundred and sixty-six patients. The Journal of Bone & Joint Surgery American. 1958;40-A(3):529-697. Disponível em: <http://jbjs.org/data/Journals/JBJS/403/529.pdf>. Acessado em 2013 (5 mar).
35. Luque ER. The anatomic basis and the development of segmental spinal instrumentation. Spine Phila Pa 1976). 1982;7(3):256-9.
36. Wenger DR, Carollo JJ, Wilkerson JA Jr, Wauters K, Herring JA. Laboratory testing of segmental spinal instrumentation versus traditional Harrington instrumentation for scoliosis treatment. Spine (Phila Pa 1976). 1982;7(3):265-9.
37. Lenke LG, Bridwell KH, Baldus C, Blanke K, Schoenecker PL. Cotrel-Dubousset instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. J Bone Joint Surg Am. 1992;74(7):1056-67.
38. Dwyer AF, Schafer MF. Anterior approach to scoliosis. Results of treatment in fifty-one cases. J Bone Joint Surg Br. 1974;56(2):218-24.

39. Betz R, Harms J, Clements DH 3rd, Lenke LG, Lowe TG, Shufflebarger HL, et al. Comparison of anterior and posterior instrumentation for correction of adolescent thoracic idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(3):225-39.

40. Sweet FA, Lenke LG, Bridwell KH, Blanke KM, Whorton J. Prospective radiographic and clinical outcomes and complications of single rod instrumented anterior spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(18):1956-65.

41. Halm H, Liljenqvist U, Niemeyer T, Winkelmann W; Zielke K. Halm-Zielke Instrumentation (Münsteraner Anteriores Doppelstab System) als Weiterentwicklung der Zielke-VDS. Operationsmethode und vorläufige Ergebnisse. [Halm-Zielke instrumentation (Munster Anterior Double Rod System) as an improvement over Zielke-VDS. Surgical method and preliminary results]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1997;135(5):403-11.

42. Halm HF, Liljenqvist U, Niemeyer T, Chan DP, Zielke K, Winkelmann W. Halm-Zielke instrumentation for primary stable anterior scoliosis surgery: operative technique and 2-year results in ten consecutive adolescent idiopathic scoliosis patients within a prospective clinical trial. *Eur Spine J*. 1998;7(5):429-34.

43. Ogon M, Haid C, Krismer M, Sterzinger W, Bauer R. Comparison between single-screw and triangulated, double-screw fixation in anterior spine surgery. A biomechanical test. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(23):2728-34.
44. Cotrel Y, Dubousset J, Guillaumat M. New universal instrumentation in spinal surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;227:10-23.
45. Suk SI, Lee CK, Min HJ, Cho KH, Oh JH. Comparison of Cotrel-Dubousset pedicle screws and hooks in the treatment of idiopathic scoliosis. *Int Orthop*. 1994;18(6):341-6.
46. Suk SI, Lee CK, Kim WJ, Chung YJ, Park YB. Segmental pedicle screw fixation in the treatment of thoracic idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(12):1399-405.
47. Liljenqvist UR, Halm HF, Link TM. Pedicle screw instrumentation of the thoracic spine in idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(19):2239-45.
48. Suk SI. Pedicle screw instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis: the insertion technique, the fusion levels and direct vertebral rotation. *Clin Orthop Surg*. 2011;3(2):89-100.

49. Wong HK, Hee HT, Wong D. Results of thoracoscopic instrumented fusion versus conventional posterior instrumented fusion in adolescent idiopathic scoliosis undergoing selective thoracic fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(18):2031-8; discussion 2039.

50. A glossary of scoliosis terms. *Spine*. 1976;1(1):57-8. Disponível em: http://journals.lww.com/spinejournal/Abstract/1976/03000/A_Glossary_of_Scoliosis_Terms.8.aspx. Acessado em 2013 (5 mar).

51. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. *Instr Course Lect*. 1948;5:261-75.

52. Schulthess W. Die pathologie und therapie der rüchgratsverkrümmungen. In: Joachimsthal G. *Handbuch der orthopädischen chirurgie*. Jena: Gustav Fischer; 1905-1907. p.487-1224.

53. Goldstein LA. The surgical management of scoliosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1964;35:95-115.

54. Moe JH. Methods and techniques in scoliosis. In: AAOS. *Symposium on the spine*. St. Louis: Mosby; 1969. p. 169-240.

55. Woodward HR, Chan K, Goldstein LA, Devanny JR. Selection of the fusion area in thoracolumbar and lumbar curve patterns: a follow-up report. *Orthopaedics Transactions*. 1980;4(1):38-9.
56. King HA, Moe JH, Bradford DS, Winter RB. The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65(9):1302-13.
57. Lenke LG, Betz RR, Bridwell KH, Clements DH, Harms J, Lowe TG, et al. Intraobserver and interobserver reliability of the classification of thoracic adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80(8):1097-106.
58. Cummings RJ, Loveless EA, Campbell J, Samelson S, Mazur JM. Interobserver reliability and intraobserver reproducibility of the system of King et al. for the classification of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80(8):1107-11.
59. Behensky H, Giesinger K, Ogon M, Krismer M, Hannes B, Karlmeirrad G, et. al. Multisurgeon assessment of coronal pattern classification systems for adolescent idiopathic scoliosis: reliability and error analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(7):762-7.

60. Bridwell KH, McAllister JW, Betz RR, Huss G, Clancy M, Schoenecker PL. Coronal decompensation produced by Cotrel-Dubousset "derotation" maneuver for idiopathic right thoracic scoliosis. *Spine* (Phila Pa 1976). 1991;16(7):769-77.
61. Dickson RA. The etiology and pathogenesis of idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Belg*. 1992;58 Suppl 1:21-5.
62. Davidson D, Letts M, Jarvis J. Triple major curves in children. *Can J Surg*. 2003;46(3):193-8.
63. Roye DP Jr, Farcy JP, Rickert JB, Godfried D. Results of spinal instrumentation of adolescent idiopathic scoliosis by King type. *Spine* (Phila Pa 1976). 1992;17(8 Suppl):S270-3.
64. Lenke LG, Betz RR, Harms J, Bridwell KH, Clements DH, Lowe TG, et al. Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(8):1169-81.
65. Shands AR Jr, Eisberg HB. The incidence of scoliosis in the state of Delaware; a study of 50,000 minifilms of the chest made during a survey for tuberculosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1955;37A(6):1243-9.

66. Wynne-Davies R. Congenital vertebral anomalies: aetiology and relationship to spina bifida cystica. *J Med Genet.* 1975;12(3):280-8.
67. Kindsfater K, Lowe T, Lawellin D, Weinstein D, Akmakjian J. Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(8):1186-92.
68. Hadley-Miller N, Mims B, Milewicz DM. The potential role of the elastic fiber system in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(8):1193-206.
69. Mehlman CT, Araghi A, Roy DR. Hyphenated history: the Hueter-Volkman law. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 1997;26(11):798-800.
70. Antoniou J, Arlet V, Goswami T, Aebi M, Alini M. Elevated synthetic activity in the convex side of scoliotic intervertebral discs and endplates compared with normal tissues. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(10):E198-206.
71. Stokes IA, Aronsson DD. Disc and vertebral wedging in patients with progressive scoliosis. *J Spinal Disord.* 2001;14(4):317-22.

72. Wise CA, Barnes R, Gillum J, Herring JA, Bowcock AM, Lovett M. Localization of susceptibility to familial idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(18):2372-80.
73. Moreau A, Akoumé Ndong MY, Azeddine B, Franco A, Rompré PH, Roy-Gagnon MH, et al. Molekulare und genetische Aspekte der idiopathischen Skoliose. Bluttest bei idiopathischer Skoliose [Molecular and genetic aspects of idiopathic scoliosis. Blood test for idiopathic scoliosis]. *Orthopade*. 2009;38(2):114-6, 118-21.
74. Bagnall K, Raso VJ, Moreau M, Mahood J, Wang X, Zhao J. The effects of melatonin therapy on the development of scoliosis after pinealectomy in the chicken. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(2):191-9.
75. Janicki JA, Alman B. Scoliosis: Review of diagnosis and treatment. *Paediatr Child Health*. 2007;12(9):771-6.
76. Mehta MH. The rib-vertebra angle in the early diagnosis between resolving and progressive infantile scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1972;54(2):230-43.
77. Herring JA. Idiopathic scoliosis. In: Tachdjian MO. *Tachdjian's pediatric orthopaedics*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 213-321.

78. Robinson CM, McMaster MJ. Juvenile idiopathic scoliosis. Curve patterns and prognosis in one hundred and nine patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(8):1140-8.
79. Asher MA, Burton DC. Adolescent idiopathic scoliosis: natural history and long term treatment effects. *Scoliosis.* 2006;1(1):2.
80. Dubousset J, Herring JA, Shufflebarger H. The crankshaft phenomenon. *J Pediatr Orthop.* 1989;9(5):541-50.
81. Hamill CL, Bridwell KH, Lenke LG, Chapman MP, Baldus C, Blanke K. Posterior arthrodesis in the skeletally immature patient. Assessing the risk for crankshaft: is an open triradiate cartilage the answer? *Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22(12):1343-51.
82. Roberto RF, Lonstein JE, Winter RB, Denis F. Curve progression in Risser stage 0 or 1 patients after posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* 1997;17(6):718-25.
83. Bowen RM. Respiratory management in scoliosis. In: Moe JH, Lonstein JE, eds. *Moe's textbook of scoliosis and other spinal deformities.* 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 572-80.

84. Hawes MC, Brooks WJ. Improved chest expansion in idiopathic scoliosis after intensive, multiple-modality, nonsurgical treatment in an adult. *Chest*. 2001;120(2):672-4.
85. Winter RB, Pinto WC. Pelvic obliquity: its causes and its treatment. *Spine*. 1986;11:225.
86. Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002;10(2):138-51.
87. Yamashita T, Kanaya K, Yokogushi K, Ishikawa Y, Minami R. Correlation between progression of spinal deformity and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop*. 2001;21(1):113-6.
88. Piggott H. the natural history of scoliosis in myelodysplasia. *J Bone Joint Surg Br*. 1980;62-B(1):54-8.
89. Rinsky LA. Surgery of spinal deformity in cerebral palsy: twelve years in the evolution of scoliosis management. *Clin Orthop*. 1990;253:100.
90. Geoffrey G, Barbeau A, Breton G, et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci*. 1976.3:279.

91. Dearolf WW 3rd, Betz RR, Vogel LC, Levin J, Clancy M, Steel HH. Scoliosis in pediatric spinal cord-injured patients. *J Pediatric Orthop.* 1990;10(2):214-8.
92. Mehta MH, Murray RO. Scoliosis provoked by painful vertebral lesions. *Skeletal Radiol.* 1977;1:223.
93. Jones KB, Sponseller PD, Shindle MK, McCarthy ML. Longitudinal parental perceptions of spinal fusion for neuromuscular spine deformity in patients with totally involved cerebral palsy. *J Pediatr Orthop.* 2003;23(2):143-9.
94. Grimm T, Wesselhoeft H. Zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms und der isolierten Form der supraaortalen Aortenstenose. Untersuchungen von 128 Familien. [The genetic aspects of Williams-Beuren syndrome and the isolated form of the supraaortic aortic stenosis. Investigation of 128 families]. *Z Kardiol.* 1980;69(3):168-72.
95. Martin ND, Snodgrass GJ, Cohen RD. Idiopathic infantile hypercalcaemia - a continuing enigma. *Arch Dis Child.* 1984;59(7):605-13.
96. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol.* 2002;17(4):269-71.

97. Morris CA, Loker J, Ensing G, Stock AD. Supravalvular aortic stenosis cosegregates with a familial 6; 7 translocation which disrupts the elastin gene. *Am J Med Genet.* 1993;46(6):737-44.
98. Olson TM, Michels VV, Lindor NM, Pastores GM, Weber JL, Schaid DJ, et al. Autosomal dominant supravalvular aortic stenosis: localization to chromosome 7. *Hum Mol Genet.* 1993;2(7):869-73.
99. Curran ME, Atkinson DL, Ewart AK, Morris CA, Leppert MF, Keating MT. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis. *Cell.* 1993;73(1):159-68.
100. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet.* 1993;5(1):11-6.
101. Tobias-Machado M, Marinelli CM, Sakuramoto PK, Spinola RT, Borrelli Junior M, Freire GC, et al. Achados neuro-urológicos da síndrome de Williams: relato de caso [Neuro-urological findings of Williams syndrome: report of case]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(3B):683-7.

102. Eronen M, Peippo M, Hippala A, Raatikka M, Arvio M, Johansson R, et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet.* 2002;39(8):554-8.
103. Pagon RA, Bennett FC, LaVeck B, Stewart KB, Johnson J. Williams syndrome: features in late childhood and adolescence. *Pediatrics.* 1987;80(1):85-91.
104. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet.* 1996;49(1):28-31.
105. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;63(1):301-4.
106. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr.* 1988;113(2):318-26.
107. Lightwood R. Case of Dwarfism and Calcinosis: Associated with Widespread Arterial Degeneration. *Arch Dis Child.* 1932;7(4):193-208.

108. Fanconi G. Über chronische Störungen der Calcium-und Phosphatstoffwechs in Kindersalter [Chronic disorders of calcium and phosphate metabolism in children]. Schweiz Med Wochenschr. 1951;81(38):908-13.
109. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. Circulation. 1961;24:1311-8.
110. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. Circulation. 1962;26:1235-40.
111. Garcia RE, Friedman WF, Kaback MM, Rowe RD. Idiopathic hypercalcemia and supravalvular aortic stenosis. Documentation of a new syndrome. N Engl J Med. 1964;271:117-20.
112. Pérez Jurado LA, Peoples R, Kaplan P, Hamel BC, Francke U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. Am J Hum Genet. 1996;59(4):781-92.

113. Peoples R, Franke Y, Wang YK, Pérez-Jurado L, Paperna T, Cisco M, et al. A physical map, including a BAC/PAC clone contig, of the Williams-Beuren syndrome--deletion region at 7q11.23. *Am J Hum Genet.* 2000;66(1):47-68.
114. Meng X, Lu X, Li Z, Green ED, Massa H, Trask BJ, et al. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. *Hum Genet.* 1998;103(5):590-9.
115. Hockenhull EL, Carette MJ, Metcalfe K, Donnai D, Read AP, Tassabehji M. A complete physical contig and partial transcript map of the Williams syndrome critical region. *Genomics.* 1999;58(2):138-45.
116. DeSilva U, Massa H, Trask BJ, Green ED. Comparative mapping of the region of human chromosome 7 deleted in Williams syndrome. *Genome Res.* 1999;9(5):428-36.
117. Pezzi N, Prieto I, Kremer L, Pérez Jurado LA, Valero C, Del Mazo J, et al. STAG3, a novel gene encoding a protein involved in meiotic chromosome pairing and location of STAG3-related genes flanking the Williams-Beuren syndrome deletion. *FASEB J.* 2000;14(3):581-92.

118. Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Pérez Jurado LA. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet.* 2003;73(1):131-51.
119. Elçioglu N, Mackie-Ogilvie C, Daker M, Berry AC. FISH analysis in patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Acta Paediatr.* 1998;87(1):48-53.
120. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet.* 1995;57(1):49-53.
121. Stumm M, Tönnies H, Wieacker PF. Molecular cytogenetic techniques for the diagnosis of chromosomal abnormalities in childhood disease. *Eur J Pediatr.* 1999;158(7):531-6.
122. Chapman CA, du Pleiss A, Pober BR. Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome. *J Child Neurol.* 1996;11(1):63-5.
123. Kaplan P, Kirschner M, Watters G, Costa MT. Contractures in patients with Williams syndrome. *Pediatrics.* 1989;84(5):895-9.

124. Morris CA, Carey JC. Three diagnostic signs in Williams syndrome. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;6:100-1.
125. Charvat KA, Honrstein L, Oestreich AE. Radio-ulnar synostosis in Williams syndrome. A frequently associated anomaly. *Pediatr Radiol.* 1991;21(7):508-10.
126. Armon K, Bale P. Identifying heritable connective tissue disorders in childhood. *Practitioner.* 2012;256(1752):19-23, 2-3.
127. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN-1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet.* 1995;4 Spec No:1799-809.
128. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(7):724-33.
129. Shirley ED, Sponseller PD. Marfan syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17(9):572-81.
130. Robins PR, Moe JH, Winter RB. Scoliosis in Marfan syndrome: its characteristics and results of treatment in 35 patients. *J Bone Joint Surg.* 1975;57A:358.

131. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):1-14; quiz 15-6.
132. Von Recklinghausen FD. Ueber die multiplen der Haut und ihre. Beziehung zu den multiplen neuromen. Berlin: Hirschwald; 1882.
133. Basile Junior R, Pedrosa FM, Lima RV, Bonetti CL, Castro FAV. Escoliose e neurofibromatose: estudo retrospectivo de oito casos [Scoliosis and neurofibromatosis: retrospective study of 8 cases]. *Rev Bras Ortop.* 1996;31(7):584-6.
134. Calvert PT, Edgar MA, Webb PJ. Scoliosis in neurofibromatosis. The natural history with and without operation. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(2):246-51.
135. Giunta C, Superti-Furga A, Spranger S, Cole WG, Steinmann B. Ehlers-Danlos syndrome type VII: clinical features and molecular defects. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(2):225-38.
136. Beighton P, Horan F. Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Bone Joint Surg Br.* 1969;51(3):444-53.

137. Jasiewicz B, Potaczek T, Tesiorowski M, Lokas K. Spine deformities in patients with Ehlers-Danlos syndrome, type IV – late results of surgical treatment. *Scoliosis*. 2010;5:26.
138. Lampe C, Bellettato CM, Karabul N, Scarpa M. Mucopolysaccharidoses and other lysosomal storage diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(2):431-55.
139. Grech R, Galvin L, O'Hare A, Looby S. Hurler syndrome (mucopolysaccharidosis type I). *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
140. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(6):938–944.
141. Dagli A, Buiting K, Williams CA. Molecular and Clinical Aspects of Angelman Syndrome. *Mol Syndromol*. 2012;2(3-5):100-12.
142. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child*. 2008;93(12):1012-6.

143. Weiss HR, Goodall D. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome – comparisons of conservative and surgical treatment. *Scoliosis*. 2009;4:10.
144. Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB, Jorge AAL. Síndrome de Noonan: do fenótipo à terapêutica com hormônio de crescimento [Noonan syndrome: from phenotype to growth hormone therapy]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(5):800-8.
145. Noonan JA. Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7(4):251-5.
146. Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(10):1496-502.
147. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:56.
148. Lawhon SM, MacEwen GD, Bunnell WP. Orthopaedic aspects of the VATER association. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(3):424-9.

149. Dan B. Maternal UBE3A in Angelman syndrome: "the rest is silence"?.
Eur J Paediatr Neurol. 2012;16(6):760-1.
150. Bethem D, Winter RB, Lutter L, Moe JH, Bradford DS, Lonstein JE, et al. Spinal disorders of dwarfism. Review of the literature and report of eighty cases. J Bone Joint Surg Am. 1981;63(9):1412-25.
151. Hanscom DA, Winter RB, Lutter L, Lonstein JE, Bloom BA, Bradford DS. Osteogenesis imperfecta. Radiographic classification, natural history, and treatment of spinal deformities. J Bone Joint Surg Am. 1992;74(4):598-616.
152. Albright JA. Management overview of osteogenesis imperfecta. Clin Orthop Relat Res. 1981;(159):80-7.
153. Benson DR, Newman DC. The spine and surgical treatment in osteogenesis imperfecta. Clin Orthop Relat Res. 1981;(159):147-53.
154. Amorim Junior DC, Herrero CFPS, Nogueira-Barbosa M, Delfino HLA. Prevalência da escoliose lombar em adultos [Prevalence of lumbar scoliosis in adults]. Coluna/Columna. 2010;10(4):284-5.

155. Nery LS, Halpern R, Nery PC, Nehme KP, Stein AT. Prevalence of scoliosis among school students in a town in southern Brazil. Sao Paulo Med J. 2010;128(2):69-73.