

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIAS E TECNOLOGIA GOIANO

SARAH CANANÉIA DOS REIS

NEUROFIBROMATOSE E SEUS DESAFIOS

**RIO VERDE – GO
2023**

SARAH CANANÉIA DOS REIS

NEUROFIBROMATOSE E SEUS DESAFIOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnologia Goiano -
Campus Rio Verde, como parte das
exigências da disciplina TCC-II – Trabalho
de Curso II, do curso de Licenciatura em
Ciências Biológicas

Orientador: Lauro Bucker Neto

RIO VERDE – GO

Sistema desenvolvido pelo ICMC/USP
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas - Instituto Federal Goiano

R375n Reis, Sarah Cananéia dos
 Neurofibromatose e seus Desafios / Sarah Cananéia
 dos Reis; orientador Lauro Búcker Neto. -- Rio Verde,
 2023.
 31 p.

 TCC (Graduação em Licenciatura em Ciências
 Biológicas) -- Instituto Federal Goiano, Campus Rio
 Verde, 2023.

 1. Distúrbios genéticos. 2. genes. 3. Produção de
 proteínas;. 4. Neurofibromatose. I. Neto, Lauro
 Búcker, orient. II. Título.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR PRODUÇÃO TÉCNICA NO
REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DO IF GOIANO**

**Repositório Institucional do IF Goiano - RIIF Goiano Sistema Integrado de
Bibliotecas**

- Profissional de Educação do IF Goiano -

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610/98, e manual sobre a Produção Técnica, publicado pela DAV/CAPES/MEC*, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, a disponibilizar gratuitamente o documento no Repositório Institucional do IF Goiano (RIIF Goiano), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada eletronicamente abaixo, em formato digital para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IF Goiano.

Identificação da Produção Técnica - DAV/CAPES

- Editoria Material Didático
- Curso de Formação Profissional Projetos de Extensão à Comunidade
- Relatório Técnico Conclusivo Atividade Técnica/Tecnológica
- Disseminação do Conhecimento Produto Bibliográfico Técnico/Tecnológico

Outras Produções Técnicas - Tipo: monografia (trabalho de conclusão de curso)

Nome Completo do Docente Orientador: Lauro Bucker Neto

Matrícula: 3087246

Nome Completo da Discente Autora: Sarah Cananéia dos Reis

Matrícula: 2019102220530191

Título do Trabalho:

NEUROFIBROMATOSE E SEUS DESAFIOS

Restrições de Acesso ao Documento

Documento confidencial: Não Sim

Justifique: _____

Informe a data que poderá ser disponibilizado no RIIIF Goiano: __/__/__

O documento está sujeito a registro de patente? Sim Não

O documento pode vir a ser publicado como livro e/ou artigo? Sim Não

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O/A referido/a docente e/ou autor/a declara que:

1 - o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;

2 - obteve autorização de quaisquer materiais inclusos no documento do qual não detém os direitos de autor/a, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;

3 - cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano.

Rio Verde, 16 de agosto de 2023.

(Assinado Eletronicamente)

Lauro Bucker Neto

3087246

(Assinatura do Docente Orientador)

(Assinado Eletronicamente)

Sarah Cananéia dos Reis

2019102220530191

(Assinatura da Discente, Autora e Detentora dos Direitos Autorais)

Documento assinado eletronicamente por:

- Sarah Cananéia dos Reis, 2019102220530191 - Discente, em 16/08/2023 09:14:17.
- Lauro Bucker Neto, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 16/08/2023 09:07:09.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 16/08/2023. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifgoiano.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 521925
Código de Autenticação: 39910f1c7f



INSTITUTO FEDERAL GOIANO
Campus Rio Verde
Rodovia Sul Goiana, Km 01, Zona Rural, 01, Zona Rural, RIO VERDE / GO, CEP 75901-970
(64) 3624-1000

Regulamento de Trabalho de Curso (TC) – IF Goiano - Campus Rio Verde

ANEXO V - ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CURSO

Aos 14 dias do mês de agosto de dois mil e vinte e três, às 18 horas, reuniu-se a Banca Examinadora composta por: Prof. Lauro Bücken Neto (orientador), Prof. Fabio Martins Vilar de Carvalho (membro interno) e Prof. Igor Barbosa Lima (membro interno), para examinar o Trabalho de Curso (TC) intitulado “NEUROFIBROMATOSE E SEUS DESAFIOS” de SARAH CANANÉIA DOS REIS, estudante do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do IF Goiano – Campus Rio Verde, sob Matrícula nº 2019102220530191. A palavra foi concedida à estudante para a apresentação oral do TC2, em seguida houve arguição da candidata pelos membros da Banca Examinadora. Após tal etapa, a Banca Examinadora decidiu pela APROVAÇÃO da estudante. Ao final da sessão pública de defesa foi lavrada a presente ata, que, após apresentação da versão corrigida do TC, foi assinada pelos membros da Banca Examinadora e Mediador de TC.

Rio Verde, 14 de agosto de 2023.

Lauro Bücken Neto

Orientador

Fabio Martins Vilar de Carvalho

Membro da Banca Examinadora

Igor Barbosa Lima

Membro da Banca Examinadora

Fernando Henrique Antonioli Farache

Mediador de TC

Documento assinado eletronicamente por:

- **Fabio Martins Vilar de Carvalho**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 16/08/2023 11:03:44.
- **Igor Barbosa Lima**, PROF ENS BAS TEC TECNOLOGICO-SUBSTITUTO, em 16/08/2023 09:26:09.
- **Fernando Henrique Antoniulli Farache**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 16/08/2023 09:21:31.
- **Lauro Bucker Neto**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 15/08/2023 23:27:10.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 15/08/2023. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifgoiano.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 521854

Código de Autenticação: e8af57aad6



AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser meu criador, amigo e pai;

À minha estimada Mãe, Roberta Silva Cananéia dos Reis, que foi minha inspiração para o tema, e por sua constante presença ao meu lado;

Ao meu amado pai, Arnaldo Martins dos Reis, por sua inabalável disponibilidade em me auxiliar sempre que necessário;

Ao meu avô João Cananéia de Miranda, que não está mais presente, mas o seu exemplo me faz ver que tudo é possível, quando se tem dedicação;

A família Cananéia e a família Reis, pelas orações e apoio mesmo à distância;

Agradeço especialmente à minha querida amiga, Sara Carvalho Silva, cuja amizade conquistada na faculdade tem sido um apoio constante durante todos esses anos;

Ao grande amigo Felipe Camargo Alves Duarte, pela constante demonstração de apoio e confiança em minha jornada, mesmo em momentos nos quais eu mesma duvidava. Além disso, sou grato por sua notável paciência ao lidar com meus momentos mais turbulentos;

Ao meu orientador Lauro Búker Neto, por aceitar me orientar durante esse trabalho;

Ao Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia goiano, e todos os professores do curso de Licenciatura em Ciências biológicas, pela dedicação empregada.

Gratidão a todos!

Os pensamentos são os trilhos das emoções. Só você pode construir esse caminho e se tornar o protagonista da sua própria história.”
(Augusto Cury)

“A felicidade de sua vida depende da qualidade de seus pensamentos.” (Marco Aurélio)

RESUMO

REIS, SARAH CANANÉIA DOS. **Neurofibromatose e Seus Desafios** 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Licenciatura em Ciências Biológicas. Instituto Federal Goiano - Campus Rio Verde, Goiás. Rio Verde, Goiás, 2023.

Os distúrbios genéticos são resultado de alterações nos genes responsáveis pela produção de proteínas no corpo. Dentre essas doenças destacam-se neurofibromatoses que têm como característica principal a formação de distúrbios neurológicos e pode ser identificada por testes genéticos. A neurofibromatose pode ser dividida em três tipos: tipo 1 (NF1), tipo 2 (NF2) e schwannomatose. O diagnóstico de neurofibromatose é baseado em critérios clínicos, como a presença de manchas de café com leite, neurofibromas e gliomas ópticos, além da identificação dos genes mutantes para NF1 ou NF2. O diagnóstico precoce é de extrema importância para iniciar o tratamento adequado e controlar a evolução da doença. O tratamento da neurofibromatose deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar: neurocientista, oncologistas, cirurgiões e outros profissionais médicos. Os tratamentos incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e certos medicamentos. A terapia genética parece ser uma abordagem promissora no tratamento de doença, permitindo a correção ou substituição de genes defeituosos. No entanto, a heterogeneidade da doença limita o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, além de questões éticas, regulatórias e a necessidade de investimento em pesquisa e colaboração interinstitucional. A conscientização sobre a doença é muito importante para incentivar o diagnóstico precoce e garantir o acesso a um tratamento eficaz. A neurofibromatose é uma doença genética muito complexa que requer uma abordagem multidisciplinar para diagnóstico e tratamento, e os progressos na terapia gênica e pesquisas colaborativas são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes tratados.

Palavras-chave: Distúrbios genéticos; genes; Produção de proteínas; Neurofibromatose.

ABSTRACT

REIS, SARAH CANANÉIA DOS. Neurofibromatosis and Its Challenges 2023. Undergraduate Thesis (Bachelor 's Degree in Biological Sciences) - Federal Institute of Goiano, Rio Verde Campus, Goiás. Rio Verde, Goiás, 2023.

Genetic disorders results from alterations in genes responsible for protein production in the body. Among these diseases, neurofibromatoses stand out, identified through genetic experiments, characterized primarily by the formation of neurological disorders. Neurofibromatosis can be divided into three types: type 1, type 2, and schwannomatosis. The diagnosis of neurofibromatosis is based on clinical criteria, such as the presence of café-au-lait spots, neurofibromas, and optic gliomas, along with genetic tests to identify the genes for Neurofibromatosis type 1 (NF1) and Neurofibromatosis type 2 (NF2). Early diagnosis is of utmost importance to initiate proper treatment and control the disease's progression. The treatment of neurofibromatosis is carried out by a multidisciplinary team, including neuroscientists, oncologists, surgeons, and other medical professionals. Treatments encompass surgery, radiotherapy, chemotherapy, and specific medications. Gene therapy appears to be a promising approach in disease treatment, allowing for the correction or replacement of faulty genes. However, there are barriers and limitations to developing more effective treatments, such as disease heterogeneity, ethical and regulatory issues, and the need for investment in research and interinstitutional collaboration. Awareness of the disease is crucial to encourage early diagnosis and ensure access to effective treatment. Neurofibromatosis is a highly complex genetic disorder that requires a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment, and progress in gene therapy and collaborative research is essential to enhance the quality of life for treated patients.

Keywords: Genetic disorders; genes; Protein production; Neurofibromatosis.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	11
3 METODOLOGIA	11
4 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	11
4.1 Aspectos clínicos da Neurofibromatose: manifestações cutâneas e neurológicas características	11
4.2 Diagnóstico da Neurofibromatose: critérios clínicos e exames complementares	13
4.3 Diagnóstico precoce e importância do aconselhamento genético	15
4.3.1 Diagnóstico Precoce da Neurofibromatose e importância da Avaliação Genética na Neurofibromatose	15
4.4 Abordagem interdisciplinar no tratamento: neurologistas, oncologistas, cirurgiões e outros profissionais envolvidos	17
4.5 Tratamento: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e medicamentos	19
4.6 Terapia genética e avanços no tratamento da Neurofibromatose.	19
4.6.1 O Conceito de Terapia Genética	20
4.6.2 Aplicações na Neurofibromatose Tipo 1 (NF1)	21
4.7 Panorama das pesquisas recentes relacionadas à Neurofibromatose	21
4.7.1 Estudos de Genômica Funcional	21
4.7.2 Novas Terapias e Estratégias de Tratamento	22
4.8 Obstáculos e limitações na busca por tratamentos mais eficazes.	22
4.8.1 Heterogeneidade da Doença	22
4.8.2 Limitações no Conhecimento da Patogênese	22
4.8.3 Limitações no Desenvolvimento de Novas Abordagens Terapêuticas	23
4.8.3.1 Disponibilidade de Medicamentos	23
4.8.3.2 Custo e Acesso	23
4.8.3.2 A Importância de Investimentos em Pesquisas e Avanços Científicos e Tecnológicos	25
4.9 Necessidade de investimentos em pesquisas e colaborações entre instituições	25
4.9.1 O Papel das Colaborações entre Instituições	25
4.9.2.1 Compartilhamento de Conhecimento	25
4.9.2 Ampliação de Recursos	25
4.10 Importância da conscientização sobre a doença e da disseminação de informações	26
4.10.1 Informação para Pacientes e Familiares	26
4.10.2 Atualização de Profissionais de Saúde	26
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1 INTRODUÇÃO

As doenças genéticas são condições complexas que resultam de alterações nos genes são as unidades fundamentais de transmissão informação genética presentes no ácido desoxirribonucleico (DNA). Cada gene é responsável por produzir proteínas que desempenham papéis essenciais no funcionamento do organismo. Portanto, mutação em um gene pode levar à produção de proteínas defeituosas, o que pode resultar no desenvolvimento de doenças genéticas.

A neurofibromatose é uma doença genética que abrange diversas manifestações clínicas, podendo variar em gravidade e se manifestar como neomutação ou por meio de mutação herdada. Nos casos de neomutação, a condição é resultado de variações patogênicas que ocorrem durante a gametogênese, levando ao nascimento do indivíduo portador do gene mutado. A doença se desenvolve em decorrência da produção de proteína defeituosa. Essa mudança tem origem em uma falha presente em um gene situado na região q11.2 do cromossomo 17, o qual desempenha um papel na síntese da proteína neurofibromina que ocasionará neurofibromatose (SANTOS, 2006). No entanto, também existe um padrão autossômico dominante, em que o genitor pode transmiti-lo aos seus descendentes. Nesse caso, basta um dos pais possuir essa alteração genética para que a probabilidade do filho nascer com a condição seja de 50%.

O diagnóstico da neurofibromatose geralmente ocorre durante a infância, com 40% dos casos sendo identificados até o primeiro ano de idade e 60% após os oito anos de idade. No entanto, há casos em que a doença pode se manifestar em indivíduos adultos (Gutmann et al. 2017).

Existem três manifestações clínicas de neurofibromatose. A neurofibromatose tipo 1 se caracteriza principalmente pelas manchas "café-com-leite" e pela presença de neurofibromas. Segundo Gutmann et al. (2017) a prevalência mundial de neurofibromatose do tipo 1 é de aproximadamente 1 caso a cada 3.000 indivíduos.

Na neurofibromatose tipo 2 os pacientes desenvolvem múltiplos tumores intracranianos e intra-espinhais (Pérez-Grau et al., 2010) e a prevalência da doença é de 1 a cada 35.000 pessoas (Victorio, 2021).

O terceiro tipo de neurofibromatose é conhecido como neurofibromatose schwannomatose, que se caracteriza pelo surgimento de tumores originados nas

células de Schwann, e que são mais comumente encontrados nos membros superiores. Essas células recobrem os axônios dos neurônios do sistema nervoso periférico formando a bainha de mielina. Trata-se do tipo de neurofibromatose mais raro que os tipos descritos anteriormente (Ferner R. & O'Doherty M., 2002). É importante ressaltar que pesquisas indicam que, portadores da neurofibromatose tipo 2 geralmente também desenvolvem a schwannomatose concomitantemente. (Ferner R. & O'Doherty M., 2002).

A neurofibromatose não tem cura, e também não há um tratamento específico, pois dependerá da manifestação clínica da doença de cada paciente. Médicos prescrevem medicamentos para seus pacientes com a visão de oferecer uma qualidade de vida melhor, assim amenizando sintomas, de acordo com as peculiaridades de cada caso (Ferner R. & O'Doherty M., 2002).

Para acompanhar e tratar adequadamente essa doença complexa, é necessário a atuação de uma equipe interdisciplinar composta por dermatologistas, neurologistas, neurocirurgiões, oftalmologistas e ortopedistas no cuidado do paciente (Gutmann et al. 2017).

O presente trabalho abordará a neurofibromatose em suas diferentes manifestações e formas de diagnóstico, bem como as abordagens terapêuticas e as perspectivas de cuidados para os pacientes com essa condição genética. Além disso, serão discutidas questões relacionadas à compreensão das bases genéticas da doença, seus aspectos clínicos e os desafios enfrentados no manejo clínico e tratamento dos indivíduos afetados. A compreensão aprofundada da neurofibromatose é essencial para fornecer informações relevantes que contribuam para o avanço da medicina e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados.

Ao delinear essa abordagem abrangente da neurofibromatose, a presente revisão fornece aos leitores uma visão ampla e informada sobre essa doença genética complexa, ao mesmo tempo em que destaca os avanços atuais e as perspectivas futuras no manejo clínico desta condição desafiadora.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo abordar a neurofibromatose e suas diferentes manifestações, os sintomas, as principais formas de diagnóstico, abordagens terapêuticas e perspectivas para o acompanhamento de pacientes em tratamento.

3 METODOLOGIA

Para fundamentar a presente investigação, uma análise bibliográfica sistemática foi conduzida, com foco em artigos científicos dedicados ao tema da neurofibromatose. Essa abrangente pesquisa foi realizada por meio da consulta a bases de dados indexadas, tais como PubMed, Google Scholar e Scopus. A seleção criteriosa de termos-chave, como "O que é a Neurofibromatose?", "Tipos de diagnóstico na neurofibromatose", "Tratamento na Neurofibromatose" e "Terapia Genética na neurofibromatose" foi efetuada visando assegurar a precisão e a abrangência da pesquisa.

Cumprido ressaltar que a pesquisa foi conduzida tanto em artigos em língua inglesa quanto em portuguesa, de forma a abranger uma gama diversificada de perspectivas e informações sobre o tema. Essa abordagem multilíngue contribuiu para a obtenção de uma visão ampla e abrangente do cenário da neurofibromatose, fornecendo subsídios sólidos para a análise detalhada abordada neste estudo.

Para embasar essa investigação, uma pesquisa bibliográfica foi conduzida com base em artigos científicos dedicados ao tema da neurofibromatose. Essa pesquisa abrangente foi conduzida utilizando bases de dados indexadas, incluindo PubMed, Google Scholar e Scopus. A escolha criteriosa das palavras-chave, como "O que é a Neurofibromatose?", "Tipos de diagnóstico na neurofibromatose", "Tratamento na Neurofibromatose" e "Terapia Genética na neurofibromatose", contribuíram para a precisão e abrangência da busca.

Uma ênfase especial foi dada à inclusão de artigos publicados nos últimos 10 anos, visando garantir que as informações utilizadas estivessem em consonância com os avanços científicos mais recentes nesse campo em constante evolução.

As citações selecionadas desempenham um papel crucial nesta exploração, fornecendo uma base sólida para compreender os diversos aspectos da neurofibromatose. Esses aspectos englobam desde as bases genéticas subjacentes à doença até suas manifestações clínicas distintas, os critérios empregados para

diagnóstico e os exames complementares relevantes. Além disso, este trabalho também discute as opções contemporâneas de tratamento e destaca os progressos significativos alcançados na promissora área da terapia gênica.

4 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

4.1 Aspectos clínicos da Neurofibromatose: manifestações cutâneas e neurológicas características

Uma das principais características da neurofibromatose são os neurofibromas cutâneos. Existem outras manifestações como:

Neurofibromas : Estes são tumores benignos que irão se desenvolver nos nervos. Os neurofibromas podem estar localizados no tecido cutâneo e subcutâneo, ao longo dos trajetos nervosos, pode causar deformidades físicas e, em alguns casos, problemas estéticos e também psicológicos. **Manchas Café-com-leite** : É uma lesão pigmentada benigna que pode variar no tamanho e no número. Mas são observadas em várias partes do corpo, menos no couro cabeludo, sobrancelhas, palmas das mãos e plantas dos pés.

Efélides (Sardas) : as efélides são parecidas com as manchas cafe-com-leite, elas são pequenas sardas que aparecem nas regiões axilares e/ou inguinais. E podem surgir ao nascimento, mas são mais comuns aparecer na adolescência e na idade adulta.

Nódulos de Lisch : Este é uma elevação arredondada na íris do olho, com cores que podem variar de transparente a amarelo ou marrom.

Alterações Ósseas : Pacientes com neurofibromatose podem apresentar várias alterações ósseas, como escoliose, cifo escoliose, erosões na parede posterior dos corpos vertebrais, afinamento da cortical dos ossos longos e lesões osteolíticas.

Focos Hiperintensos no Encéfalo: Pacientes com neurofibromatose podem apresentar lesões hiperintensos no encéfalo, que só pode ser detectada por ressonância magnética. Esses tipos de lesão estão localizadas principalmente no cerebelo, tronco cerebral e núcleos da base. (Muniz et al., 2006)

Sintomas da neurofibromatose:

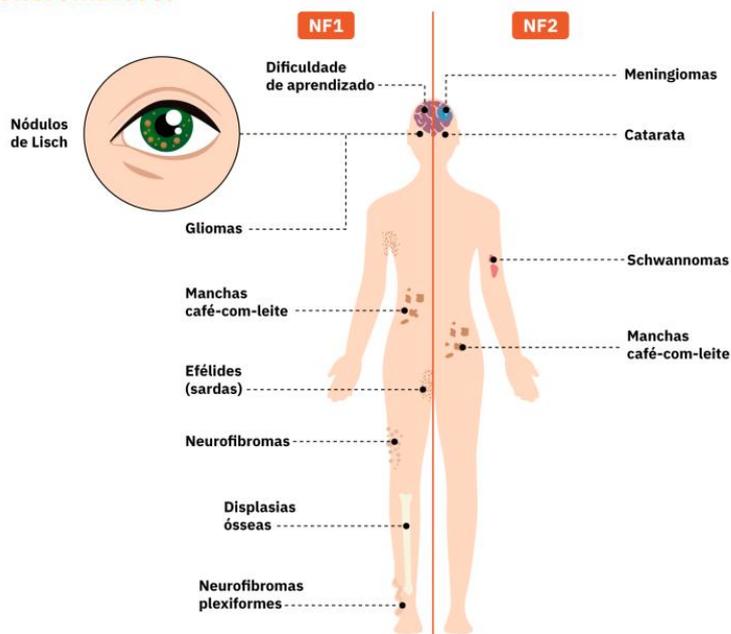


Figura 1

(Sanchez 2021)

4.2 Diagnóstico da Neurofibromatose: critérios clínicos e exames complementares

O diagnóstico clínico da neurofibromatose baseia-se em critérios estabelecidos por um grupo de especialistas. Como neurologista, oftalmologista, neurocirurgião, e dermatologista (MORAES 2013).

A neurofibromatose tipo I se origina devido a modificações no gene NF1, localizadas em um dos cromossomos autossômicos, as quais podem ocorrer ao longo do tempo. Essas alterações afetam a produção ou o desempenho de uma proteína que desempenha o papel de inibidora de distúrbios, denominada neurofibromina. A doença possui herança autossômica dominante e o gene para NF1 tem a capacidade de sofrer mutações as quais conferem à doença a peculiaridade de apresentar certa variabilidade de expressões clínicas entre os portadores. O diagnóstico da neurofibromatose tipo I deve ser realizado o mais precocemente possível, por meio de exames clínicos e histórico familiar (MORAES 2013)

Na neurofibromatose tipo II, ocorre uma mutação genética, localizada no braço longo do cromossoma 22. O gene de NF2 mutante provoca diminuição da produção ou da função de uma proteína supressora tumoral, a merlina. Os indivíduos afetados desenvolvem, ao longo da vida, quadro clínico secundário a neoplasias benignas dispersas no sistema nervoso central, destacando-se o schwannoma vestibular bilateral. O diagnóstico de neurofibromatose tipo II exige um índice elevado de suspeição dado a variabilidade nas formas de apresentação clínica e na idade de surgimento (SILVA, 2017).

É importante ressaltar que o diagnóstico e o tratamento de ambas as formas de neurofibromatose devem ser conduzidos por médicos especializados em genética médica ou neurologia. Tanto no tipo 1 e tipo 2 remoção cirúrgica de tais tumores geralmente é bastante desafiador. A avaliação retal de pacientes que apresentam dor ou desconforto na região perianal e anorretal desempenha um papel crucial na etapa inicial do diagnóstico. Além disso, a retossigmoidoscopia (Exame endoscópico do reto e sigmóide para avaliar anormalidades intestinais) e os exames radiológicos frequentemente contribuem para a identificação da lesão. Durante um exame proctológico, é possível identificar lesões no reto que podem ser tanto de consistência compressiva como macia. Além disso, a retossigmoidoscopia e os exames de imagem utilizando bário, tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) são ferramentas que ajudam a compreender as características e a localização dessas lesões. A TC e a RNM permitem a determinação precisa da extensão do acometimento e suas relações com estruturas vizinhas. Entretanto, um diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido por meio de análise microscópica. Sem esse exame, é inviável distinguir essas lesões de outros tumores epiteliais e não epiteliais (ALMEIDA, 2005). No caso clínico apresentado, o diagnóstico foi confirmado por colonoscopia, e devido à presença significativa de tenesmo no paciente (o termo "tenesmo" refere-se a uma sensação incômoda de necessidade persistente e urgente de esvaziar o intestino ou a bexiga, mesmo quando não há conteúdo para ser eliminado), foi indicado tratamento cirúrgico. A confirmação final do diagnóstico ocorreu por meio da análise anátomo-patológica (ALMEIDA, 2005).

Após a realização dos exames clínicos, após os exames clínicos iniciais, são conduzidos testes genéticos para mutações específicas nos genes (NF1, NF2) associados à Neurofibromatose, e exames de imagem como Ressonância Magnética

(RM) e Tomografia Computadorizada (TC) são empregados para identificar lesões, enquanto exames oftalmológicos e audiometria auxiliam na detecção de características específicas da doença. Avaliações neurológicas, ultrassonografia e radiografias complementam a análise. A avaliação clínica regular é crucial devido à natureza progressiva da doença, garantindo um diagnóstico completo e um plano de tratamento adequado, alguns exames complementares são frequentemente utilizados para confirmar o diagnóstico da Neurofibromatose, além de fornecer informações adicionais sobre a extensão e classificação da doença (ALMEIDA, 2005).

A análise genética assume um papel crucial no diagnóstico da Neurofibromatose, contribuindo para uma compreensão mais precisa da doença. Ao examinar os genes NF1 e NF2, é possível identificar mutações específicas que estão associadas à neurofibromatose tipo 1 (NF1) e neurofibromatose tipo 2 (NF2), respectivamente. Essa abordagem molecular não apenas confirma a presença da doença, mas também permite classificar adequadamente o tipo de Neurofibromatose e, conseqüentemente, direcionar o tratamento e o acompanhamento médico de maneira mais personalizada. A análise genética é uma ferramenta valiosa que acrescenta uma dimensão mais profunda à avaliação diagnóstica, auxiliando os profissionais de saúde a oferecer um cuidado mais eficaz e adaptado às necessidades individuais de cada paciente com Neurofibromatose (SILVA, 2017).

4.3 Diagnóstico precoce e importância do aconselhamento genético

O diagnóstico precoce da Neurofibromatose tipo 2 (NF2) e a busca pelo aconselhamento genético são fundamentais para compreender e gerenciar eficazmente os sintomas, especialmente os schwannomas vestibulares, permitindo intervenções adequadas e melhorando a qualidade de vida dos indivíduos afetados (SILVA, 2017).

4.3.1 Diagnóstico Precoce da Neurofibromatose e importância da Avaliação Genética na Neurofibromatose

Um diagnóstico precoce da neurofibromatose é muito importante para garantir intervenções adequadas e oportunas. Conforme afirmado por especialistas, a detecção antecipada da patologia através da avaliação clínica, análise da história

familiar e utilização de exames de imagem tem se revelado essencial para orientar a abordagem terapêutica e gerenciamento das anomalias (MORAES, 2013)

O diagnóstico de neurofibromatose pode ser mais difícil já que há complexidade clínica e variabilidade dos sintomas. Nesse sentido, o aconselhamento genético é essencial para uma orientação mais adequada de pacientes e seus familiares, sobre as características da doença e as implicações genéticas. Assim ajudando o paciente a ter um melhor tratamento.

Os biomarcadores são usados para poder indicar a presença, a gravidade ou a progressão de uma doença. Na neurofibromatose, os biomarcadores podem ajudar no avanço científico dessa condição, transmitindo informações valiosas para uma melhor compreensão da doença, diagnóstico precoce, desenvolvimento de tratamentos e também monitorar a eficácia das terapias. Algumas maneiras pelas quais os biomarcadores pode contribuir para os avanços científicos da neurofibromatose são:

Diagnóstico Preciso e Precoce: Neste caso os biomarcadores específicos podem ajudar a identificar a neurofibromatose em estágios iniciais, possibilitando intervenções médicas precoces e um melhor manuseio da doença. Esta compreensão sobre a neurofibromatose é importante para assim poder promover o diagnóstico mais precoce da doença.

Monitoramento da Progressão da Doença: Os biomarcadores serão usados para avaliar a progressão da neurofibromatose ao longo do tempo, possibilitando que os médicos e o pesquisador possam acompanhar a resposta do paciente ao tratamento.

Avaliação da Eficácia do Tratamento: Neste caso os biomarcadores podem ser utilizados para medir a eficácia das terapias terapêuticas, ajudando na experiência de um tratamento específico, se está tendo o impacto desejado.

Personalização do Tratamento: É possível identificar com biomarcadores os pacientes que têm maior probabilidade de responder positivamente a um determinado tratamento, pois permite a personalização de uma melhor abordagem terapêutica.

Usando biomarcadores nas pesquisas e nos tratamentos da neurofibromatose, pode ajudar a acelerar o progresso científico, pois permite uma melhor compreensão da doença e fornece benefícios aos pacientes, diagnóstico precoce, monitoramentos mais precisos da condição e tratamentos mais eficazes.

4.3.2 Testes Genéticos na Neurofibromatose

O uso de testes genéticos é uma ferramenta importante para confirmar um diagnóstico e identificar as mutações específicas associadas à neurofibromatose.

Quando os sintomas clínicos são evidentes para o diagnóstico de NF1, é indicado encaminhar o paciente para especialidades médicas como Dermatologia, Neurologia, Pediatria, Oftalmologia ou Genética Médica, de acordo com as descobertas clínicas ou exames complementares. O acompanhamento contínuo pelo médico de família é essencial, sendo recomendado ao menos uma vez por ano. Durante essas consultas, uma avaliação detalhada deve ser realizada para identificar novas lesões ou sinais de envolvimento de outros órgãos. O indivíduo com NF1 deve receber informações precisas sobre o diagnóstico, causa, possíveis complicações e prognóstico da doença, além de ser orientado a buscar cuidados médicos diante do surgimento de novos sintomas (MARQUES, 2013).

É recomendado fornecer aconselhamento genético a indivíduos com neurofibromatose, já que essa condição é de herança autossômica dominante, com 50% de chance de transmissão. Adicionalmente, a escolha da fertilização in vitro com seleção de embriões não afetados pode ser ponderada para evitar a mutação hereditária (MARQUES, 2013).

4.4 Abordagem interdisciplinar no tratamento: neurologistas, oncologistas, cirurgiões e outros profissionais envolvidos

A abordagem interdisciplinar no diagnóstico e tratamento da neurofibromatose é essencial para atender às diversas necessidades clínicas e emocionais dos pacientes. A colaboração entre neurologistas, oncologistas, cirurgiões, geneticistas, fisioterapeutas e psicólogos proporciona um cuidado abrangente, considerando aspectos clínicos, genéticos e psicossociais da doença (MARQUES, 2013).

Os neurologistas desempenham um papel crucial ao monitorar o sistema nervoso central e periférico, tratando complicações neurológicas como convulsões e déficits neurológicos, além de orientar o manejo da dor neuropática. A intervenção

oncológica é essencial para tratar neurofibromas plexiformes e tumores malignos, pois essas condições podem resultar em riscos fatais. Oncologistas especializados na neurofibromatose avaliam e tratam os tumores por meio de quimioterapia, radioterapia ou cirurgia, dependendo de cada caso específico. Notavelmente, cirurgiões desempenham um papel fundamental ao tratar neurofibromas cutâneos e plexiformes, buscando reduzir a carga tumoral, aprimorar a funcionalidade e estética dos pacientes, e minimizar as complicações associadas à presença desses tumores (MARQUES, 2013). Tais intervenções são cruciais para prevenir a potencial ameaça fatal representada por esses tumores.

No âmbito da intervenção oncológica direcionada ao tratamento de neurofibromas plexiformes e tumores malignos, é notório destacar a crescente relevância da bioética como um elemento de extrema consideração. Enquanto os oncologistas e cirurgiões assumem papéis fundamentais nesse contexto, outros profissionais da saúde também desempenham funções de relevância inegável para garantir uma abordagem integral, sensível e ética no cuidado aos pacientes. Os fisioterapeutas, por exemplo, têm uma função essencial ao proporcionar reabilitação e enfrentar as questões motoras associadas a essas condições, utilizando métodos terapêuticos que preservam a dignidade e a autonomia dos pacientes, ilustrando assim, os princípios da bioética no âmbito do tratamento.

Simultaneamente, os geneticistas assumem um papel intrincado, fornecendo aconselhamento genético enraizado em princípios éticos sólidos, que oferece informações cruciais sobre prognósticos, riscos familiares e opções terapêuticas, permitindo que os pacientes tomem decisões informadas que estejam em consonância com suas crenças e valores individuais. Nesse contexto, a bioética se manifesta ao buscar o respeito à privacidade genética, ao consentimento informado e à igualdade no acesso às informações genéticas.

Adicionalmente, a influência dos psicólogos não pode ser subestimada nesse processo multidisciplinar. Eles oferecem apoio emocional aos pacientes, auxiliando-os a enfrentar os desafios psicológicos que surgem em decorrência do diagnóstico, tratamento e convivência com essas condições médicas. Através de abordagens que seguem princípios éticos e empáticos, os psicólogos desempenham um papel fundamental em promover o bem-estar mental e emocional dos pacientes, respeitando simultaneamente sua autonomia e integridade pessoal.

No conjunto, essa abordagem interdisciplinar transcende a mera busca pela cura física, adentrando de maneira holística nas dimensões emocionais e éticas do cuidado médico. Isso demonstra o comprometimento da equipe de saúde em oferecer não somente tratamento clínico, mas também um apoio completo e respeitoso aos pacientes. A confluência entre medicina, ética e humanização, notavelmente apresentada nesse cenário, reforça a importância intrínseca da bioética na prática médica contemporânea, enfatizando como a colaboração entre diversos profissionais enriquece e aprimora a qualidade do atendimento médico (MARQUES, 2013).

Portanto, a abordagem multidisciplinar envolvendo essas especializações médicas é essencial para garantir um cuidado completo e integrado para os pacientes com neurofibromatose (Dombi et al., 2020).

4.5 Tratamento: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e medicamentos

A cirurgia é uma das alternativas, planejada cuidadosamente para melhorar a qualidade de vida, reduzir a carga tumoral e aliviar sintomas como dor e compressão de estruturas adjacentes (Sharif et al., 2018).

Em certos casos, a radioterapia é utilizada para neurofibromas plexiformes e tumores malignos, visando controle local em tumores inoperáveis ou complementando a cirurgia (Dombi et al., 2020). No entanto, os riscos e benefícios devem ser considerados, especialmente em pacientes jovens, devido a possíveis efeitos colaterais a longo prazo (Dombi et al., 2020).

A quimioterapia é empregada para tratar neurofibromas plexiformes não passíveis de cirurgia ou radioterapia, e em casos de tumores malignos. Alguns medicamentos quimioterápicos, como selumetinib, demonstraram eficácia no controle de neurofibromas plexiformes em pacientes com neurofibromatose tipo 1 (Dombi et al., 2020).

Além das abordagens mencionadas, medicamentos específicos estão em desenvolvimento para tratar sintomas da neurofibromatose. Inibidores de MEK, como o trametinib, têm mostrado eficácia no tratamento de neurofibromas plexiformes em pacientes com neurofibromatose tipo 1 (Johnson et al., 2021). Os inibidores de motor,

como o sirolimo, também estão sendo investigados para o manejo de manifestações neurocutâneas da doença (Dombi et al., 2020).

4.6 Terapia genética e avanços no tratamento da Neurofibromatose.

4.6.1 O Conceito de Terapia Genética

Algumas pesquisas mais recentes concentram-se em estudos de terapia gênica para poder melhorar o tratamento de neurofibromatose. Segundo Pemov et al. (2020), os avanços na tecnologia de edição de genes, como a técnica CRISPR-Cas9, têm mostrado promissoras perspectivas para corrigir mutações específicas associadas à Neurofibromatose, abrindo caminho para tratamentos mais precisos e personalizados.

A utilização da terapia gênica é uma nova abordagem que visa corrigir ou substituir genes defeituosos nas células dos pacientes para tratar ou prevenir doenças hereditárias. Conforme descrito por Fisher et al. (2017), a terapia genética envolve a introdução de material genético exógeno, como genes terapêuticos, em células do paciente, visando corrigir a expressão ou função de um gene defeituoso.

O objetivo da terapia gênica é corrigir ou substituir genes defeituosos para tratar as doenças genéticas. Por mais que a maioria dos desenvolvimentos atuais estejam em terapias gênicas em indivíduos mais jovens, a terapia gênica em indivíduos adultos também está sendo pesquisada. Mas no indivíduo adulto para ser aplicada a terapia genética enfrenta vários desafios que devem ser considerados, pois há uma grande complexidade no organismo já formado (Fisher et al. 2017).

Na terapia de Reposição Gênica um gene funcional vai ser introduzido no genoma das células do paciente para este substituir o gene defeituoso. Ele pode ser realizado através de vetores virais ou também usando outros métodos de entrega. O principal desafio vai ser, garantir que este novo gene seja integrado e expresso das células do paciente de uma maneira mais adequada (Fisher et al. 2017).

Terapia de RNA: Este no lugar de substituir o gene defeituoso, a terapia de RNA envolve a entrega de marcador de RNA, pois pode modular a expressão do gene defeituoso, assim aumentando ou observando sua atividade (Fisher et al. 2017).

Lembrando que a terapia gênica em adultos tem muito a ser considerada, como por exemplo: a resposta imunológica à terapia, a seleção adequada dos pacientes,

além que os efeitos a longo prazo devem ser monitorados com muito cuidado (Yang et al. 2019).

Cada vez mais a terapia genética tem atraído atenção como uma abordagem inovadora para o tratamento da neurofibromatose. Segundo Yang et al. (2019), a edição de genes usando a tecnologia CRISPR-Cas9 oferece perspectivas promissoras para corrigir mutações genéticas específicas associadas à doença, abrindo caminho para tratamentos mais precisos. CRISPR/Cas9 é uma inovadora técnica de modificação genética que engloba dois elementos fundamentais: um RNA guia projetado para se ligar a um gene específico de interesse e a enzima Cas9 (REDMAN, 2016).

E mesmo que a terapia gênica em adultos esteja avançando, tem muito ainda a ser pesquisado para se tornar uma prática médica comum e segura. Todas as terapias que ainda estão em investigação apresentam desafios relacionados à toxicidade e aos efeitos colaterais (Yang et al. 2019).

4.6.2 Aplicações na Neurofibromatose Tipo 1 (NF1)

A terapia gênica pode tratar algumas manifestações clínicas específicas de neurofibromatose tipo 1. Conforme foi destacado por Moran et al. (2021), a terapia com oligonucleotídeos *antisense* tem como objetivo modular a expressão do gene NF1, abrindo novas possibilidades para o controle dos neurofibromas plexiformes e cutâneos associados à NF1.

A terapia oligonucleotídeos *antisense* é um avanço inovador que é capaz de ser aplicada no tratamento da neurofibromatose. Ela visa modificar a expressão gênica e também tratar doenças específicas. Essa técnica vai pegar pequenos fragmentos do DNA e RNA conhecidos como oligonucleotídeos para assim direcionar ou interferir no processo de produção de proteínas a partir do RNA enviado. O princípio dela é interferir exclusivamente na síntese de proteínas defeituosas ou indesejadas, assim corrigindo o funcionamento celular defeituoso da neurofibromatose ou outras doenças genéticas (Yang et al. 2019).

4.7 Panorama das pesquisas recentes relacionadas à Neurofibromatose

4.7.1 Estudos de Genômica Funcional

Os estudos de genômica funcional estão sendo fundamentais para poder compreender como mutações genéticas específicas podem contribuir para as manifestações clínicas da neurofibromatose (Yang et al. 2019). Conforme foi relatado por Smith et al. (2020), a análise de variantes genéticas em larga escala tem revelado conexões entre determinadas mutações e fenótipos clínicos específicos, possibilitando uma melhor caracterização da heterogeneidade da doença.

4.7.2 Novas Terapias e Estratégias de Tratamento

As pesquisas estão mais focadas na identificação de tratamentos mais específicos para neurofibromas e tumores associados à neurofibromatose. Conforme discutido por Ratner et al. (2021), inibidores de MEK (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase) têm se mostrado promissores para controlar o crescimento de neurofibromas plexiformes em pacientes com neurofibromatose tipo 1, proporcionando uma nova abordagem terapêutica.

As pesquisas em tratamentos inovadores para neurofibromatose enfrentam muitos desafios éticos e regulatórios, especialmente no que diz respeito à terapia genética e outros métodos de edição dos genes. Conforme discutido por Leiter et al. (2021), a segurança e a eficácia dessas terapias precisam ser rigorosamente avaliadas em ensaios clínicos controlados, o que pode atrasar o processo de desenvolvimento e aprovação.

4.8 Obstáculos e limitações na busca por tratamentos mais eficazes.

4.8.1 Heterogeneidade da Doença

A neurofibromatose é uma doença altamente heterogênea, e também com uma grande variabilidade nas manifestações clínicas dos pacientes. A heterogeneidade genética é a presença de causas genéticas múltiplas, e na neurofibromatose, tem diferentes tipos, que são a Neurofibromatose tipo 1 (NF1), a neurofibromatose tipo 2 (NF2) e a Schwannomatose. Segundo Hirbe et al. (2016), a heterogeneidade genética e fenotípica da doença dificulta a identificação de alvos terapêuticos comuns e a implementação de tratamentos abrangentes para todos os pacientes.

4.8.2 Limitações no Conhecimento da Patogênese

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos genéticos da neurofibromatose, ainda há muito para ser descoberto sobre a patogênese da doença. Conforme relatado por Upadhyaya et al. (2019), a falta de conhecimento detalhado sobre os processos moleculares subjacentes à neurofibromatose pode dificultar o desenvolvimento de terapias específicas e eficazes.

4.8.3 Limitações no Desenvolvimento de Novas Abordagens Terapêuticas

4.8.3.1 Disponibilidade de Medicamentos

A disponibilidade dos medicamentos específicos para o tratamento de sintomas da neurofibromatose ainda está muito limitada. Conforme descrito por Anastasaki et al. (2018), muitos dos medicamentos atualmente em uso foram originalmente desenvolvidos para outras condições e sua eficácia nos seus sintomas pode ser variável.

4.8.3.2 Custo e Acesso

O alto custo de desenvolvimento e implementação de novas terapias pode ser uma das principais barreiras significativas para o acesso a tratamentos mais eficazes para a neurofibromatose. Uma abordagem que merece consideração é a adoção de políticas que envolvam parcerias entre a indústria farmacêutica, instituições acadêmicas e governamentais. A colaboração entre esses setores poderia promover a pesquisa e o desenvolvimento de terapias mais acessíveis, compartilhando recursos e conhecimentos para acelerar o processo de produção e reduzir os custos envolvidos. Além disso, a promoção de incentivos fiscais e financiamentos públicos para pesquisas voltadas à neurofibromatose poderia impulsionar a inovação terapêutica e aumentar a disponibilidade de opções de tratamento.

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, é fundamental mencionar o papel crucial que desempenha na busca pela equidade no acesso à saúde. Através do SUS, é possível ampliar o acesso a tratamentos para pacientes que de outra forma não teriam condições de arcar com os custos. A criação de protocolos claros para o tratamento da neurofibromatose, o investimento em capacitação de profissionais de saúde e a alocação adequada de recursos financeiros são medidas

que podem contribuir para melhorar a disponibilidade e acessibilidade de tratamentos para aqueles que dependem do sistema público de saúde.

Além disso, a conscientização pública sobre a neurofibromatose e a defesa por políticas de saúde que priorizem o acesso universal a tratamentos são componentes cruciais para superar as barreiras financeiras. A participação ativa de organizações não governamentais, pacientes, familiares e profissionais de saúde na defesa por preços mais justos e na promoção de políticas que garantam a equidade no acesso pode exercer um impacto significativo.

Portanto, o desafio do alto custo das terapias para a neurofibromatose pode ser abordado por meio de um esforço conjunto que engloba parcerias colaborativas, investimentos governamentais, políticas no âmbito do SUS e ações de conscientização pública. Somente através dessas estratégias integradas será possível superar as barreiras econômicas e garantir que os tratamentos mais eficazes estejam acessíveis a todos os pacientes que necessitam (STEWART et al., 2020).

4.8.3.2 A Importância de Investimentos em Pesquisas e Avanços Científicos e Tecnológicos

Os investimentos feitos nas pesquisas são muito importantes para melhorar os avanços científicos e tecnológicos no campo da Neurofibromatose. Conforme discutido por Prada et al. (2018), o desenvolvimento de novas técnicas de sequenciamento genético, a análise de grandes conjuntos de dados e a descoberta de biomarcadores têm contribuído para um melhor entendimento da doença e o desenvolvimento de tratamentos mais personalizados.

4.9 Necessidade de investimentos em pesquisas e colaborações entre instituições

4.9.1 O Papel das Colaborações entre Instituições

4.9.2.1 Compartilhamento de Conhecimento

Colaborações entre instituições acabam permitindo o compartilhamento de conhecimento e também a troca de informações entre pesquisadores e profissionais de diferentes áreas. Segundo Johnson et al. (2020), a colaboração multidisciplinar pode enriquecer as perspectivas de pesquisa, possibilitando a abordagem de aspectos complexos da neurofibromatose.

4.9.2 Ampliação de Recursos

A colaboração interinstitucional melhora o fornecimento de recursos adicionais para as pesquisas da neurofibromatose. Conforme discutido por Shilyansky et al. (2017), a combinação de financiamentos, infra estruturas e expertise de diferentes instituições pode acelerar o desenvolvimento de estudos clínicos e experimentais.

4.10 Importância da conscientização sobre a doença e da disseminação de informações

4.10.1 Informação para Pacientes e Familiares

A divulgação de informações sobre a neurofibromatose é muito necessária para preparar os pacientes e seus familiares para o enfrentamento da doença. Conforme relatado por Evans et al. (2020), o acesso a materiais educativos e orientações claras sobre a Neurofibromatose pode ajudar os pacientes a compreenderem melhor a doença, tomar decisões informadas e aderirem ao tratamento proposto.

4.10.2 Atualização de Profissionais de Saúde

A divulgação de informações da neurofibromatose também é muito importante para manter os profissionais de saúde mais informados sobre o progresso de pesquisas e os tratamentos da doença. Segundo Friedman et al. (2018), a educação médica contínua pode melhorar o diagnóstico correto da neurofibromatose e o gerenciamento adequado das complicações clínicas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neurofibromatose é uma doença genética caracterizada por alterações em genes que resultam em lesões benignas e outros tipos de manifestações clínicas, que podem tornar-se malignas. Na neurofibromatose existem três tipos principais: tipo 1, tipo 2 e schwannomatose. Seu diagnóstico é baseado em exames clínicos além de exames de imagem e genéticos, que são frequentemente usados de forma complementar para confirmar um diagnóstico e determinar o tipo de neurofibromatose.

Compreender as bases genéticas da neurofibromatose é importante para entender a variabilidade dos sintomas e desenvolver tratamentos personalizados. As

pesquisas avançaram na identificação de novos genes envolvidos na doença e na descoberta de tratamentos específicos, incluindo terapia genética, o que se mostra promissor no tratamento desta doença.

O tratamento da neurofibromatose é feito por equipe multidisciplinar, formada por uma variedade de profissionais como neurologistas, oncologistas, cirurgiões e outros profissionais de saúde. O aconselhamento psicológico desempenha um papel importante no manejo da doença e na orientação dos pacientes e seus familiares.

Apesar das pesquisas terem alcançado alguns avanços, ainda existem muitos desafios para encontrar tratamentos mais eficazes e também entender completamente a patogênese da doença. Existem várias barreiras em questão do investimento em pesquisa e colaboração entre instituições.

Aumentar a conscientização pública sobre a neurofibromatose é de extrema importância para apoiar o diagnóstico precoce, além de combater a desinformação associado a esta doença, campanhas educacionais acabam fornecendo informações precisas além de ajudar a melhorar a qualidade de vida de pacientes com neurofibromatose.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almeida, M. G., Hirschfeld, A. P. M., Farinha, J. C. G., Roque, M. T., Ribeiro, F. L. M., Mendonça, P. M., & Volpiani, J. A. (2005). Schwannoma de Reto Associado à Doença de Von Recklinghausen – Relato de Caso. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 25(1), 64-66.

Alves Junior, S. F., Irion, K. L., Melo, A. S. A., Meirelles, G. S. P., Rodrigues, R. S., Souza Jr., A. S., Hochegger, B., Zanetti, G., & Marchiori, E. (2021). Neurofibromatose tipo 1: estudo por tomografia computadorizada do tórax. *Radiologia Brasileira*, 54(6), 375-380.

Anastasaki, C., Estep, A. L., Marini, F., Fu, C., McLaughlin, M. E., Papageorge, A. G., ... & Gutmann, D. H. (2018). MEK inhibition enhances Nrf2 translocation by reducing p62-associated autophagy during mitophagy. *Journal of Biological Chemistry*, 293(27), 10186-10196.

Associação dos Amigos dos Portadores de Neurofibromatose (AMANF). Neurofibromatose do Tipo 1 - Critérios Diagnósticos. Recuperado em 22 de junho de 2023, de [<https://amanf.org.br/a-neurofibromatoses/neurofibromatose-do-tipo-1-criterios-diagnosticos>].

Bottega, R., Silva, H. C., & Rosa, R. F. M. (2020). Diagnóstico precoce de neurofibromatose tipo 1. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 20(3), 273-280.

Costa, M. M., Mendes, K. R., & Oliveira, M. A. (2018). Variação genotípica e fenotípica na Neurofibromatose tipo 1: revisão da literatura. *Jornal de Genética Humana*, 7(2), 98-109.

D'Angelo, I., Esposito, F., Fusco, C., & Striano, P. (2019). Neurofibromas plexiformes em neurofibromatose tipo 1: características de apresentação e antecedentes biológicos. *The Application of Clinical Genetics*, 12, 205-215.

Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., ... & Widemann, B. C. (2020). Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *New England Journal of Medicine*, 383(14), 1317-1328.

Evans, D. G. R., Huson, S. M., Donnai, D., Neary, W., Blair, V., Teare, D., & Newton, V. (2017). Um estudo clínico da neurofibromatose tipo 2. *QJM: An International Journal of Medicine*, 91(3), 197-205.

Ferner, R. E., Huson, S. M., Evans, D. G., & Thomas, N. (2021). Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*, 58(1), 1-14.

Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H., Evans, D. G., ... & Upadhyaya, M. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*, 54(3), 166-175.

Fisher, T., Sztainberg, Y., & Alon, U. (2017). The importance of being divisible by three in gene expression. *BMC Genomics*, 18(1), 1-13.

Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., Johnson, K. J., ... & O'Connor, M. J. (2020). Consensus statement on current and emerging methods for the diagnosis and evaluation of neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 89(7 Suppl 1), S19-S27.

Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., Johnson, K. J., & Allen, J. C. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-18.

Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., Johnson, K. J., & O'Connor, MJ (2019). Declaração de consenso sobre os métodos atuais e emergentes para o diagnóstico e avaliação da neurofibromatose tipo 1. *Neurology*, 89(7 Supl 1), S19-S27.

Hettmer, S., Li, Z., Billin, A. N., Barr, F. G., Cornelison, D. D., Ehrlich, A. R., ... & Parada, L. F. (2019). Rhabdomyosarcoma: current challenges and their implications for developing therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(11), a025024.

Hirbe, A. C., Gutmann, D. H., & Dahiya, S. (2016). Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*, 15(8), 832-843.

Huson, S. M., & Hughes, R. A. (2020). *As neurofibromatoses: uma visão geral patogenética e clínica*. Cambridge University Press.

Johannessen, C. M., Reczek, E. E., James, M. F., Brems, H., Legius, E., Cichowski, K., ... & Ratner, N. (2019). The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(17), 5436-5441.

Johnson, K. J., Cichowski, K., & Jordan, J. T. (2020). Understanding and targeting the RAS–MAPK pathway in NF1. *Biochemical Society Transactions*, 48(1), 81-92.

Johnson, S., Bryant, K. L., Elkahloun, A. G., Ye, D., Chandrasekharappa, S. C., & Anur, P. (2021). Sustained response of three pediatric plexiform neurofibromas to sirolimus in neurofibromatosis type 1. *Pediatric Blood & Cancer*, 68(9), e29298.

Koczkowska, M., Chen, Y., Callens, T., Gomes, A., Sharp, A., Johnson, S., ... & Messiaen, L. (2020). Genotype-phenotype correlation in NF1: evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting NF1 codons 844-848. *American Journal of Human Genetics*, 102(1), 69-87.

Laycock, A. F., Camelo, F., Pai, R., Ross, A. L., Solorzano, C. C., Lim, K. H., ... & Choi, K. (2022). Identification of genetic modifiers of neurofibroma severity and somatic mutation rate in neurofibromatosis type 1. *Genetics in Medicine*, 24(1), 202-210.

Leiter, O., Leister, I., Ruggieri, M., Lammert, M., North, K., Huson, S. M., ... & Rosser, T. (2021). NF1 associated tumours: focus on genotype-phenotype correlations, clinical spectrum and pathogenic mechanisms. *Acta Neuropathologica*, 141(1), 61-86.

Marques, A. C.; Dinis, F. (2013). Neurofibromatose tipo 1: relato de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 29, n. 5, p. 322-6.

Moran, L. A., Wright, M. W., Horton, H. R., Scrimgeour, K. G., Perry, M. D., & Rawn, J. D. (2021). *Princípios de bioquímica*. Grupo Gen, 896.

Muniz, M. P., et al. (2006). Neurofibromatose tipo 1: aspectos clínicos e radiológicos. *Revista Imagem*, 28(2), 87-96.

Nagarajan, R., Kamath, R., & Dilip, R. (2019). Comprehensive review on counseling interventions for patients with neurofibromatosis type 1 and 2. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 10(3), 347-354.

Plotkin, S. R., Blakeley, J. O., Evans, D. G., Hanemann, C. O., Hulsebos, T. J., Hunter-Schaedle, K., ... & Robertson, K. A. (2019). Update from the 2017 International Schwannomatosis Workshop: From genetics to diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(5), 403-416.

Prada, C. E., Jousma, E., Rizvi, T. A., Wu, J., Dunn, R. S., Mayes, D. A., ... & Stemmer-Rachamimov, A. O. (2018). Neurofibroma-associated macrophages play roles in tumor growth and response to pharmacological inhibition. *Acta Neuropathologica*, 135(4), 553-567.

Rasmussen, S. A., Yang, Q., Friedman, J. M., & Mortensen, H. B. (2019). Mortalidade em neurofibromatose 1: uma análise usando certidões de óbito dos EUA. *American Journal of Human Genetics*, 68(5), 1110-1118.

Ratner, N., Miller, S. J., Korf, B. R., & Rauen, K. A. (2021). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1-21.

REDMAN, Melody et al. What is CRISPR/Cas9?. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, v. 101, n. 4, p. 213-215, 2016.

Rodrigues, L. S., Santos, T. M., & Oliveira, E. F. (2022). Schwannomas vestibulares na Neurofibromatose tipo 2: aspectos clínicos e tratamento. *Revista de Neurologia*, 25(1), 40-49.

Rosa, M. L. R. B. C. (2015/2016). Neurofibromatose tipo 1 - Revisão geral a propósito de um caso raro de apresentação a nível abdominal e membros inferiores. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina), Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa.

Santos, A. B., & Lima, R. F. (2018). Diagnóstico molecular da Neurofibromatose: perspectivas e desafios. *Revista Brasileira de Genética Clínica*, 9(2), 79-86.

Santos, M. L. L., et al. (2006). Manifestação clínica familiar em pacientes com defeito neuromesoectodérmico. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 64, p. 798-801.

Santos, W. E. M., & Salomão, G. H. (2013). Neurofibromatose tipo I. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 72(2), 128-131.

Sharif, R., Kircher, S. M., Kip, S., Viskochil, D., Walker, K., & Bearss, D. (2018). Surgical outcomes in neurofibromatosis type 1: a systematic review of the literature. *Clinical Genetics*, 93(5), 963-971.

Shilyansky, C., Karlsgodt, K. H., Cummings, D. M., Sidiropoulou, K., Hardt, M., James, A. S., ... & Jentsch, J. D. (2017). Neurofibromin regulates corticostriatal inhibitory networks during working memory performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(29), 13141-13146.

Silva, R. L., Queiroz, A. R., & Noronha, L. (2020). Neurofibromatose do tipo 1: revisão de literatura. *Revista Saúde & Ciência Online*, 9(1), 139-152.

Stevenson, D. A., Moyer, A. M., Viskochil, D. H., & Carey, J. C. (2017). Clinical and molecular aspects of an eponymous syndrome: neurofibromatosis 1. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 137-148.

Torresan, F. Z. L., Gellert, P., Landman, G., Resende, E. A., Matos, F. A. D., & Silva, E. M. (2017). Bilateral vestibular schwannoma: case report and literature review. *Radiologia Brasileira*, 50(6), 414-416.

Verma, S. K., Uddin, M., Chhipa, R. R., Ahmad, S., & Jain, S. (2018). Genetic and epigenetic basis of neurofibromatosis type 1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1869(1), 24-36.

Warrington, N. M., Sun, T., Luo, J., McKinstry, R. C., Parkin, P. C., Ganzhorn, S., ... & Ellison, D. W. (2017). The cyclic AMP pathway is a sex-specific modifier of glioma risk in type I neurofibromatosis patients. *Cancer Research*, 77(8), 1836-1846.

