

---

## As mazelas de uma vida sem dor

Giovanna Oliveira de Brito \*, Suellen Laila Rocha Silva \*, Eliana Fortes Gris \*\*

A dor tem sido associada a um aspecto negativo, de castigo e sofrimento por muitos anos. Quem sofre com dor, especialmente aqueles que convivem com dor crônica, já pensou ao menos uma vez em como seria viver sem sentir dor. Mas será que essa é realmente uma boa ideia? Existem indivíduos portadores de um grupo de doenças genéticas heterogêneas raras chamadas de neuropatias sensitivas e autonômicas hereditárias (do inglês HSAN) que são insensíveis a dor física e a estímulos de pressão, entre outras anormalidades sensoriais. Essa condição pode trazer sérias consequências à sua saúde e integridade física<sup>1</sup>. É muito comum, por exemplo, ocorrerem lacerações na língua desses indivíduos quando bebês, não perceberem queimaduras ou continuarem praticando esportes mesmo com um osso fraturado, acabando por agravar seriamente a lesão.

Até o momento foram identificadas oito HSAN2 que são classificadas com base na idade de início, modo de herança e características clínicas principais<sup>3</sup>. Entre elas, as que possuem maior destaque são a HSAN tipo III, conhecida como disautonomia familiar (DF) ou síndrome de Riley-Day; e a HSAN do tipo IV, também chamada de insensibilidade congênita à dor com anidrose (do inglês CIPA).

A DF é uma síndrome com padrão de herança genética autossômica recessiva, originada de mutação fundadora na população de ascendência judaica Ashkenazi, onde foi identificada pela primeira vez em 1949. Essa é a mais prevalente das HSAN, com incidência de 1 em cada 3.700 nascidos vivos judeus e frequência portadora de 1:19 em judeus de origem polonesa e 1:99 para os judeus não poloneses<sup>5</sup>. Em média, três novos casos da doença são registrados por ano, principalmente na América do Norte (54%) e Israel (34%)<sup>6</sup>.

Nessa doença, há o desenvolvimento anormal e degeneração progressiva do sistema nervoso sensorial e autônomo devido a mutação de um gene chamado IKBKAP, resultando em uma redução da expressão da proteína IKAP/hELP<sup>17</sup>. Essa redução tem um efeito no desenvolvimento, função e sobrevivência de várias linhagens de células neuronais (neurônios aferentes, autônomos e sensoriais). As consequências dessa mutação afetam principalmente o sistema nervoso periférico, mas também se manifestam em distúrbios do sistema nervoso central<sup>5</sup>.

O principal achado patológico na DF é a perda das fibras nervosas periféricas mielinizadas. Pacientes com essa doença apresentam desde o início da vida diversos sintomas, incluindo crises recorrentes de náuseas e vômitos, dificuldades em engolir, disfunção gastrointestinal e cardiovascular, ataxia, pneumonia, cifoescoliose, ausência de papilas fungiformes na língua, dificuldades em regular a temperatura corporal e a pressão arterial, sensibilidade reduzida à dor e a temperatura<sup>5</sup>. Devido a isso, a idade média da população com DF é de

aproximadamente 15 anos, com 50% de chance de sobreviver até 40 anos de idade<sup>8</sup>.

A CIPA também é uma doença genética autossômica recessiva rara. Têm como principais sinais e sintomas a insensibilidade ao estímulo doloroso, disfunção no controle da temperatura corporal, graus variáveis de retardo mental e anidrose, que é a incapacidade de transpirar<sup>9</sup>. Apesar de já ter sido relatada em todo o mundo, essa condição é mais frequente entre os beduínos japoneses e israelenses. Foi estimado que entre 130 e 210 japoneses são portadores dessa mutação.

Essa HSAN foi documentada pela primeira vez em 1963 em dois irmãos que muitas vezes não sentiam medo de se machucar ou se machucavam de propósito para provocar os pais e impressionar as crianças da mesma idade. Ainda sem muito conhecimento sobre a doença, quando havia desregulação térmica, a solução era mantê-los em uma piscina<sup>10</sup>. Como no exemplo anterior, não é incomum que mais de uma pessoa na família tenha essa síndrome (geralmente irmãos), pois ambos os pais são portadores, ou seja, são heterozigotos para a variante patogênica do gene NTRK1<sup>11</sup>.

A causa dessa neuropatia são mutações no gene NTRK1, que codifica o receptor quinase A, inibindo o desenvolvimento de neurônios sensoriais e autonômicos dependentes do fator de crescimento neural (FCN). A pessoa diagnosticada com CIPA vai apresentar ausência de neurônios amielínicos (fibras C) e diminuição do número de neurônios mielinizados de pequeno diâmetro (fibras A $\delta$ )<sup>9</sup>. Além disso, estudos demonstram que pacientes com CIPA provavelmente apresentam deficiência intelectual em razão do déficit de alguns tipos de neurônios no cérebro. Até o momento, 128 diferentes tipos de mutações no gene NTRK1 foram identificados, causando diversos fenótipos de CIPA<sup>11</sup>.

Não existe tratamento para a causa dessas síndromes, apenas cuidados paliativos para melhorar os sintomas e ajudar em momentos de crise. Os portadores dessas doenças devem fazer um acompanhamento multiprofissional para prevenção de lesões<sup>5</sup>. Pode se mostrar bastante favorável também, ensinar a esses pacientes o que é seguro e o que não é, já que eles não sentirão caso se cortem com uma faca ou furem o pé em um prego, por exemplo. Assim existem relatos de pais que colocam alertas com as cores verde (seguro), amarelo (atenção) e vermelho (perigoso) para que as crianças aprendam desde pequenas o que pode machucá-las e assim evitar danos.

A primeira HSAN que vislumbra algum tipo de intervenção terapêutica com agentes modificadores da doença é a disautonomia familiar<sup>5</sup>. Alguns estudos clínicos têm sido conduzidos para testar agentes que poderiam aumentar a expressão da proteína tipo selvagem do gene mutado, atrasando o desenvolvimento da doença e amenizando os sintomas<sup>6</sup>. Além disso, o uso de dose elevada de L-serina na HSAN I mostrou melhora clínica na função motora e aumento das fibras mielinizadas<sup>12</sup>. Isso mostra como o entendimento da

fisiopatologia e genética da doença pode levar a intervenções terapêuticas focadas na causa e assim diminuir a morbidade e mortalidade dessas doenças.

Para a CIPA, pode-se realizar um teste genético molecular em bebês que possuem variantes patogênicas de NTRK1 conhecidas na família, identificando precocemente os indivíduos afetados e assim prevenindo maiores complicações<sup>13</sup>. Um ensaio clínico em andamento está avaliando a segurança e tolerabilidade da reposição de norepinefrina em pacientes com CIPA, levando em consideração que os neurônios simpáticos pós-ganglionares estão gravemente depletados e há diminuição na concentração de norepinefrina nesses pacientes<sup>14</sup>.

Quando pensamos em doenças nas quais a falta de dor é o problema, como nas HSN, podemos perceber sua importância principalmente como uma forma de proteção e alerta, como uma das maneiras que nosso corpo encontra para comunicar que algo está errado. Os estímulos dolorosos nos trazem sim um incômodo, mas é assim que somos mobilizados a buscar a resolução desse "problema", seja tirando a mão após encostar em um objeto quente, seja procurando um hospital devido a uma dor no peito. Dessa forma, a percepção da dor auxilia os seres vivos a identificar sinais de perigo, perpetuando a sua sobrevivência. Como diria o filósofo grego Aristóteles "é impossível aprender sem dor". Assim não devemos enxergá-la como nossa inimiga, mas sim como um importante mecanismo para a sobrevivência da raça humana.

#### Referências:

1. Dietrich P, Dragatsis I. Familial Dysautonomia: Mechanisms and Models. *Genet Mol Biol.* 2016;39(4):497-514. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2015-0335
2. Schwartzlow C, Kazamel M. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(8):52. doi:10.1007/s11910-019-0974-3
3. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. *Peripheral neuropathy. Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 54(3), 510-518. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1996000300025>
4. RILEY CM, DAY RL. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation; report of five cases. *Pediatrics.* 1949;3(4):468-478
5. Heras-Garvin A. Basic research and model systems in familial dysautonomia: What do we know and what's next?. *Clin Auton Res.* 2017;27(4):211-212. doi:10.1007/s10286-017-0448-0
6. Norcliffe-Kaufmann L, Slaugenhaupt SA, Kaufmann H. Familial dysautonomia: History, genotype, phenotype and translational research. *Prog Neurobiol.* 2017;152:131-148. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.06.003
7. Keren H, Donyo M, Zeevi D, Maayan C, Pupko T, Ast G. Phosphatidylserine increases IKBKAP levels in familial dysautonomia cells. *PLoS One.* 2010;5(12):e15884. doi:10.1371/journal.pone.0015884

- 
8. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2006;36(6):218-237. doi:10.1016/j.cppeds.2005.12.001
  9. Oliveira CR, Paris VC, Pereira RA, Lara FS. Anesthesia in a patient with congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59(5):602-609. doi:10.1016/s0034-7094(09)70085-6
  10. SWANSON AG. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. A unique syndrome in two male siblings. *Arch Neurol*. 1963;8:299-306. doi:10.1001/archneur.1963.00460030083008
  11. Santoya-Montes Y, Gutiérrez-Ruiz K, Zequeira Cotes R, Puentes Rozo P. Two Case Reports of Neuropsychological Functioning in Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA). *Dev Neuropsychol*. 2020;45(6):414-430. doi:10.1080/87565641.2020.1825719
  12. Garofalo K, Penno A, Schmidt BP, et al. Oral L-serine supplementation reduces production of neurotoxic deoxysphingolipids in mice and humans with hereditary sensory autonomic neuropathy type 1. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4735-4745. doi:10.1172/JCI57549
  13. Indo Y. NTRK1 Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *GeneReviews*, 208. PMID: 20301726
  14. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT02624310, A Study of Norepinephrine in Patients With Congenital Insensitivity to Pain and Anhidrosis; Dec 2015 [cited 2021 April 15]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624310?cond=cipa&draw=2&rank=1>

Para saber mais sobre as SHAN acesse: <http://www.dol.inf.br/Html/Bau/Edicao-9-105.pdf>

---

\* Discentes e \*\* Orientadora - Instituição da Equipe: UnB e UFBA/PPGFAR - disciplina de Pós-graduação.