



SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS EM GESTANTES

Luiza Marques Grossi ¹, Laura Marques de Souza Silva ¹, Fernanda Nogueira Silva ¹, Nicole Paiva Liberato ¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p4198-4207>

Artigo recebido em 08 de Outubro e publicado em 28 de Novembro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A síndrome de Ehlers-Danlos representa um grupo de distúrbios genéticos do tecido conjuntivo, o qual pode resultar em complicações durante o período gravídico, evidenciando a necessidade de estudos sobre o tema. Nota-se que várias complicações na gravidez podem ocorrer em decorrência da síndrome, tais como parto prematuro, hemorragias e até a morte materna, sendo que o pior desfecho gestacional se relaciona ao tipo vascular da doença. Nesse caso, o diagnóstico precoce e o planejamento gestacional são essenciais para um melhor desfecho obstétrico. Esse artigo tem como objetivo analisar a síndrome de Ehlers-Danlos e suas complicações na gravidez e revisar a literatura sobre as repercussões obstétricas

Palavras-chave: Complicações na Gravidez, Doenças do Colágeno, Gestantes, Síndrome de Ehlers-Danlos

EHLERS-DANLOS SYNDROME IN PREGNANT WOMEN

ABSTRACT

Ehlers-Danlos syndrome represents a group of genetic connective tissue disorders which can result in complications during pregnancy, highlighting the need for studies on the subject. Several pregnancy complications can occur as a result of the syndrome, such as premature birth, bleeding and even maternal death, being that the worst gestational outcome is related to the vascular type of the disease. In this case, early diagnosis and pregnancy planning are essential for a better obstetric outcome. The aim of this article is to analyze Ehlers-Danlos syndrome and its complications in pregnancy and to review the literature on obstetric repercussions.

Keywords: Collagen Diseases, Ehlers-Danlos Syndrome, Pregnancy Complications, Pregnant Women

Instituição afiliada – Universidade de Itaúna

Autor correspondente: Luiza Marques Grossi luizamgrossi@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um termo utilizado para descrever um grupo de distúrbios genéticos do tecido conjuntivo caracterizados pela hiperextensibilidade da pele, hipermobilidade articular e fragilidade do tecido. Nota-se que essa patologia pode desencadear complicações e maiores riscos de vida quando acomete mulheres e quando associada ao estado gravídico^{3,5}.

O comportamento genético dessa síndrome pode apresentar padrão autossômico dominante, padrão autossômico recessivo e mutação espontânea associada a herança autossômica dominante.⁸ Dentre os tipos autossômicos dominantes pode-se citar: forma clássica, vascular, hiper móvel, artrocalasia e periodontite. Ao se analisar a forma autossômica recessiva, tem-se: clássica com deficiência do gene TNXB, valvular cardíaca, dermatosparaxia, cifoescoliótica, síndrome da córnea frágil, espondilodisplásica, músculo-contratural e miopática⁵.

Entre os diversos tipos estudados, percebeu-se que a forma clássica, hiper móvel e vascular são as manifestações mais comuns da doença, evidenciando a maior predominância autossômica dominante². Essa diversidade de subtipos demonstra a diversidade de manifestações, indicando a importância do debate e estudo do tema⁵.

O diagnóstico precoce do distúrbio do tecido conjuntivo e a caracterização do subtipo são importantes e necessários para o aconselhamento, planejamento e avaliação de risco gestacional. Esse acompanhamento médico é indicado para a determinação de complicações obstétricas e neonatais, além da diminuição dos riscos e da garantia de um melhor desfecho da mulher durante a gestação.⁵

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão de literatura, com foco em descrever a SED em gestantes.

Inicialmente, foram encontrados 172 artigos publicados nas plataformas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e UpToDate. Foram utilizados os descritores: “Ehler Danlos” e “gestations”. Após essa busca, os artigos foram

posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, texto completo, data de publicação não superior a 20 anos e espécies humanas. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após os critérios de seleção, restaram 46 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, sendo selecionados 9 artigos para compor a base teórica. Os artigos escolhidos correspondem a 19,56% dos trabalhos coletados nessa pesquisa. Desses selecionados, 1 é do ano de 2024, 1 é referente ao ano de 2020, 2 são de 2019, 1 é de 2018, 1 é de 2017 e 3 são de 2014. O quadro 1 demonstra todas as publicações selecionadas para análise dos dados segundo título, ano de publicação e objetivos.

Quadro 1- Artigos selecionados da Síndrome de Ehlers-Danlos

Título	Ano de publicação	Objetivos
Ehlers-Danlos Syndrome in Pregnancy: A Review	2020	Delinear as implicações obstétricas da SED clássica, hipermóvel e vascular, e revisar a literatura atual sobre seu manejo obstétrico ideal.
Clinical manifestations and diagnosis of ehlers danlos syndromes	2024	Apresentar as manifestações clínicas e os métodos diagnósticos da síndrome e suas atualizações.



Ehlers-Danlos syndrome and other heritable connective tissue disorders that impact pregnancies can be detected using next-generation DNA sequencing	2019	Estudar os tipos da SED e sua manifestação clínica e genética nas pacientes grávidas
Obstetric and gynecologic challenges in women with Ehlers-Danlos syndrome	2014	Determinar com que frequência mulheres com síndrome de Ehlers-Danlos apresentam problemas obstétricos e ginecológicos em comparação com a população em geral e dentro dos três subtipos mais comuns da síndrome de Ehlers-Danlos.
In vitro maturation and surrogacy in patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome--a safe assisted reproductive technology approach	2014	Mostrar a maturação in vitro em pacientes com SED e apresentar as complicações maternas da doença na gravidez
Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report of an Aortic Dissection During Pregnancy	2019	Abordagem diagnóstica inicial uma síndrome aórtica aguda e as repercussões da SED na paciente grávida
Pregnancy outcome in joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome	2017	Avaliar os distúrbios na paciente com SED e os riscos ginecológicos e obstétricos
Pregnancy and mesenchymal dysplasias (Marfan syndrome,	2018	Atrair a atenção de médicos clínicos para a patologia especialmente para as



Ehlers-Danlos syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia)		características específicas durante a gravidez.
Gynecologic and surgical complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome	2014	Apresentar caso de abscesso pélvico após aborto espontâneo e perfuração apendicular e as manifestações da SED e sua relação gestacional

Fonte: Autoria própria, 2024

As alterações ginecológicas e obstétricas nas mulheres portadoras da SED estão relacionadas, em grande parte dos casos, às complicações vasculares preexistentes. Tais complicações aumentam a probabilidade de ruptura vasculares e uterinas, sobretudo, em decorrência das anormalidades do tecido conjuntivo prévio da paciente.^{1,2} Devido a essas modificações vasculares, existe um maior risco de mortalidade materna, apontando a principal complicação da doença frente a uma gravidez. Além dos fatos supracitados, adversidades pode ser estimadas na forma materno-fetal, já que é previsto anormalidades no posicionamento fetal, movimentos fetais reduzidos, excesso de líquido amniótico, e a síndrome de HELLP.⁴

Outro ponto observado é o risco evidente relacionados ao parto e ao pós-parto da paciente. Dentre as complicações evidenciadas pela literatura pode-se citar: aneurismas, má cicatrização, hemorragias e instabilidade da pressão arterial⁸. Portanto, a escolha da forma do parto deve ser um fator pensado e orientado a paciente, visando diminuir riscos de agravos. Diante dessa perspectiva, é possível perceber que a SED está associada a altos índices de complicações, as quais muitas vezes se manifestam de formas graves e até fatais. Logo, o diagnóstico dessas manifestações clínicas deve ser preciso e rápido, visando não atrapalhar o processo terapêutico, além de garantir a saúde da mulher⁴.

1. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS E PREMATURIDADE:

Tendo em vista essa situação, pesquisas de partos prematuros evidenciaram que a rotura prematura de membranas é causa de 22% das gestações prematuras e essa adversidade é 3,8 vezes mais comum no público atingido pela SED. Logo, é possível

perceber que, além das alterações clínicas, outras modificações são notadas, como no trabalho de parto. Observa-se que o aumento do útero e a sua perda de força associada a modificações dos músculos e membranas envolvidas na SED desencadeiam o risco de parto prematuro^{4,7}.

2.COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES (DISSECÇÃO AÓRTICA E CORONÁRIA):

As complicações cardiovasculares estão presentes em grande parte dos pacientes com a de SED e tem sido associadas, cada vez mais, a genes específicos como o gene COL3A1, que apresenta um tipo vascular agressivo na síndrome. A partir dessa realidade, exames diagnósticos se mostraram necessários na avaliação e tratamento das complicações existentes, apesar de serem controversos no padrão de escolha. A tomografia computadorizada foi abordada como possibilidade, inclusive para pacientes grávidas, evidenciando que a exposição fetal à radiação é considerada insignificante quando abaixo de 50 mGy,² mas o fato ainda não foi consolidado como consenso médico, trazendo dissonância. Outra possibilidade abordada é Ressonância magnética sem contraste, prevista para grávidas na análise de doenças aórticas principalmente. Apesar da menor exposição à radiação, a Ressonância magnética ainda apresenta limitações no estudo, principalmente, pela não indicação do uso do contraste, dificultando a análise em muitos casos⁴.

Logo, é importante perceber que alterações cardiovasculares são fatores de risco para pacientes acometidos com a síndrome em geral e passam a ser mais graves, sobretudo, em pacientes grávidas. Essa possibilidade de ruptura arterial, sangramentos, hemorragias e outras disfunções são mais evidentes no último trimestre da gravidez e devem ser acompanhadas com efetividade⁶.

3.COMPLICAÇÕES CEREBRAIS:

Os ataques cerebrais na SED são mais comuns antes dos 40 anos e podem ser mais graves em pacientes gestantes. Dentre as alterações percebidas, nota-se com maior frequência as fístulas carotídeo-cavernosas, sendo que a hemorragias intracranias acontecem em 4% dos pacientes. Observa-se, porém, que em 50% dos casos há ruptura de aneurismas que já existiam⁶.

4.COMPLICAÇÕES INTESTINAIS:

A síndrome de Ehlers-Danlos está diretamente relacionada a produção de colágeno, o que interfere, conseqüentemente, nas paredes do trato digestivo. Sob essa perspectiva, torna-se possível a perfuração intestinal nessa patologia genética, as quais podem evoluir perigosamente para hemorragias e até morte. Esse evento, quando presente, torna-se mais grave na paciente grávida, devido a limitação do manejo clínico e cirúrgico associado ao maior risco de morte do feto. Observa-se, porém, que a mortalidade diante desses adventos é uma possibilidade, mas é vista em apenas 2% dos pacientes⁶.

INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS:

A terapêutica na síndrome de Ehlers-Danlos ainda é limitada, justamente pelas dificuldades vasculares que a síndrome acarreta. Observa-se que o tratamento cirúrgico deve ser analisado de forma conservadora, com abordagem multidisciplinar, sendo indicado evitá-lo, sempre que possível, já que complicações materno fetais e hemorragias fatais e massivas podem ser consequência da abordagem^{6,9}.

Ao se analisar as complicações, os danos vasculares são de grande relevância e são mais comumente vistos nas artérias do tórax e do abdome, usualmente com artérias de calibre médio. Diante disso, a necessidade de cirurgia deve ser pensada e observada, tanto na paciente com a síndrome, quanto em pacientes característicos mas sem reconhecimento, visto que o distúrbio é raro de difícil diagnóstico. Diante dessa realidade, é recomendado direcionar a abordagem de forma individual e minimizar a exploração cirúrgica visando aludir danos possíveis ao paciente, sobretudo, no que se relaciona as hemorragias e a situação obstétrica^{6,9}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se, portanto, depreender que a síndrome de Ehlers-Danlos retrata um desafio médico atual que demanda uma abordagem consciente e reacionária. Observa-se que essa patologia se torna ainda mais grave no período gravídico, justificando a importância de debates, estudos e atualizações sobre o tema em questão^{2,3,7}.

Dessa forma, a abordagem clínica do ginecologista deve ser bem orientada e direcionada a procedimentos não invasivos e cirúrgicos, de forma a minimizar os efeitos



vasculares e, principalmente, o risco de morte materna^{2,3,6}.

REFERÊNCIAS

BERGERON Marie-Eve; CHILD Tim; FATUM Muhammad. In vitro maturation and surrogacy in patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome--a safe assisted reproductive technology approach. **Hum Fertil (Camb)**. 2014 Jun;17(2):141-4. doi: 10.3109/14647273.2014.903002. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24758138.

HURST, Bradley; LANGE, Sara; KULLSTAM, Susan; USADI, Rebecca; MATTHEWS, Michelle; MARSHBURN, Paulo; TEMPLIN, Megan; MERRIAM Kathryn. Obstetric and gynecologic challenges in women with Ehlers-Danlos syndrome. **Obstetrícia e Ginecologia** 123(3):p 506-513, março de 2014. | DOI: 10.1097/AOG.000000000000123

KANG, Jungwoo; HANIF, Moghees; MIRZA, Eushaa; JALEEL, Saleel. Ehlers-Danlos Syndrome in Pregnancy: A Review. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. 2020 Dec;255:118-123. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.033. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33113401.

PAPADOPOULOS, Georgios; MAIER, Oliver; BÖNNER, Florian; VEULEMANS, Verena. Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report of an Aortic Dissection During Pregnancy. **Am J Case Rep**. 2019 Feb 22;20:233-237. doi: 10.12659/AJCR.911688. PMID: 30792378; PMCID: PMC6394140.

PAUKER. Clinical manifestations and diagnosis of ehlers danlos syndromes. **UpToDate**. Retrieved June 27, 2024, from https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ehlers-danlos-syndromes?search=EHLERS-DANLOS&source=search_result&selectedTitle=2%7E143&usage_type=default&display_rank=2#topicContent

RADETSKAYA LS, MAKATSARIYA AD, BITSADZE VO, KHIZROEVA JK. Pregnancy and mesenchymal dysplasias (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia). **J Matern Fetal Neonatal Med**. 2018 Jul;31(13):1768-1776. doi: 10.1080/14767058.2017.1326905. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28482718.1., (2017).

SUNDELIN, Hélène E; STEPHANSSON, Olof; JOHANSSON, Kari; LUDVIGSSON, Jonas F. Pregnancy outcome in joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome. **Acta Obstet Gynecol Scand**. 2017 Jan;96(1):114-119. doi: 10.1111/aogs.13043. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27743500.

VANDERJAGT, Krystal; BUTLER, Merlin G. Ehlers-Danlos syndrome and other heritable connective tissue disorders that impact pregnancies can be detected using next-generation DNA sequencing. **Arch Gynecol Obstet**. 2019 Sep;300(3):491-493. doi: 10.1007/s00404-019-05226-5. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31250196; PMCID: PMC8034485.

WHEELER, Sarah ; RUSSO, Melissa; WILSON-MURPHY, Molly; SHEN, Wen. Gynecologic and surgical complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome. **Obstet Gynecol**. 2014 Feb;123(2 Ptrod 2 Suppl 2):431-433. doi: 10.1097/AOG.000000000000001. PMID: 24413228; PMCID: PMC6596992.