

MÚCIO BRANDÃO VAZ DE ALMEIDA



ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS NA SEQÜÊNCIA DE MÖBIUS

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Orientador Interno

Dr. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Titular de Cirurgia Pediátrica do
Departamento de Cirurgia, CCS-UFPE

Orientador Externo

Prof. Dr. Jairo de Andrade Lima

Prof. Adjunto de Cirurgia Ortopédica do
Departamento de Cirurgia, CCS-UFPE

RECIFE

2006

Almeida, Múcio Brandão
Alterações ortopédicas na seqüência de Möbius. /
Múcio Brandão Vaz de Almeida. – Recife : O Autor,
2006.

xxii 42 folhas : tab., fig.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Cirurgia, 2006.

Inclui bibliografia.

1. Seqüência de Möbius. 2. Anomalias
ortopédicas. 3. Misoprostol. Título.

617.735
617.735

CDU (2.ed.)
CDD (21.ed.)

UFPE
BC2006-543

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Relatório da Defesa de Tese do Dr. Múcio Brandão Vaz Almeida Aluno do Programa de Pós-graduação em Cirurgia, Área de Concentração: Cirurgia: Clínica e Experimental. Turma iniciada em 2001.

Às oito horas e trinta minutos do dia vinte de setembro de dois mil e seis no auditório Murilo La Greca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tiveram início os trabalhos de defesa de tese do Dr. Múcio Brandão Vaz Almeida, para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia. A comissão Julgadora – eleita pelo Colegiado do Programa e homologada pela Câmara de Pesquisa e Pós-graduação – foi integrada pelos professores: Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar (Presidente da Banca Examinadora), Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. Frederico Texeira Brandt, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. Silvio da Silva Caldas Neto, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE, Dr. Saulo Monteiro dos Santos, Doutor do Departamento de Materno Infantil do CCS/UFPE, Dra. Liana Maria Vieira de Oliveira, Doutora da Fundação Altino Ventura/FAV e para suplentes interno: Dr. Edmundo Machado Ferraz, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e finalmente externo: Dra. Ângela Luzia Branco Pinto De Melo, Doutora do Departamento de Medicina Interna do CCS/UFPE, tendo como orientador interno Dr. Carlos Teixeira Brandt, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. A tese apresentada pelo doutorando Múcio Brandão Vaz Almeida versou sobre: "ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS NA SÍNDROME DE MÖBIOUS". Após a explanação de 30(trinta) minutos pelo candidato, justificando a escolha, o objetivo da pesquisa, a metodologia empregada e os resultados obtidos, baseados na análise estatística, ilustrados com datashow, foram realizadas as arguições na seguinte ordem: Dra. Liana Maria Vieira de Oliveira Ventura, Dr. Saulo Monteiro dos Santos, Dr. Silvio da Silva Caldas Neto, Dr. Frederico Texeira Brandt, Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar. Todas as arguições foram feitas no tempo regulamentar, e respondidas pelo candidato. Ao término das mesmas, a Comissão Julgadora proferiu o seguinte resultado: Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar (Presidente da Banca Examinadora), menção "Aprovado", Prof. Dr. Frederico Texeira Brandt, menção "Aprovado", Prof. Dr. Silvio da Silva Caldas Neto, menção "APROVADA", Prof. Dr. Saulo Monteiro dos Santos, menção "ACEPADA", Prof(a). Dra. Liana Maria Vieira de Oliveira Ventura, menção "Aprovado". Nada mais havendo a registrar foram encerrados os trabalhos do que, para constar, elaborei o presente relatório que vai por mim, Niége Maria de Paiva Melo, Secretária, assinados depois do Senhor Presidente, e demais integrantes da Comissão Examinadora. Recife, 31 de Março de 2006.

Prof. Lamartine de Andrade Aguiar
Prof. Frederico Texeira Brandt
Prof. Silvio da Silva Caldas Neto
Prof. Saulo Monteiro dos Santos
Prof(a). Liana Maria Vieira de Oliveira Ventura
Niége Maria de Paiva Melo (secretária)

Conferido com o documento

Original em 01/10/2007

Niége Maria de Paiva Melo
Sec. Executiva do Programa
Pós-graduação em Cirurgia
CCS/UFPE
Nível Mestrado Doutorado
Cad. 00112566
SIAPF 1134400

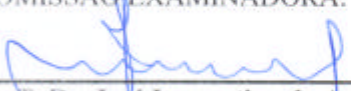
ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS NA SÍNDROME DE MÖBIOUS

Múcio Brandão Vaz Almeida

APROVADA EM: 20/09/2006

ORIENTADOR: Carlos Teixeira Brandt

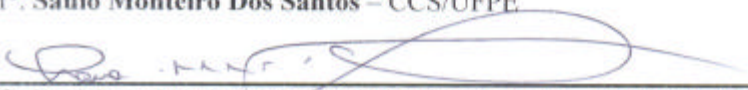
COMISSÃO EXAMINADORA:


Prof.^o Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar – CCS/UFPE


Prof.^o Dr. Frederico Texeira Brandt – CCS/UFPE


Prof.^o Silvio Da Silva Caldas Neto – CCS/UFPE


Prof.^o Saulo Monteiro Dos Santos – CCS/UFPE


Prof.^o Dr. Liana Maria Vieira De Oliveira Ventura – Fundação Altino Ventura/FAV

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Celso Pinto de Melo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETORA SUPERINTENDENTE

Prof. Heloísa Mendonça de Moraes

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Prof. Sílvio Romero Marques

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

VICE-COORDENADOR

Prof. Carlos Teixeira Brandt

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Frederico Teixeira Brandt

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto

“É próprio de uma pesquisa
ser indefinida.
Defini-la é encerrar
o assunto.”

J.P. Sartre

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, **José Vaz de Almeida**, pelo inesgotável amor, dedicação e zelo pelos filhos; à minha mãe, **Márcia Brandão Vaz de Almeida**, embora ausente dessa vida, encontra-se presente em pensamento, todos os dias da minha vida;

À minha esposa e verdadeira amiga, **Mitzi Mendonça Vaz de Almeida**, pelo incentivo e amor constantes;

À minha querida irmã de sangue e coração, **Cláudia Brandão Vaz de Almeida**, companheira de todas as horas;

Ao meu leal amigo e colega de profissão, **Epitácio Leite Rolim Filho**, meus agradecimentos pela ajuda prestada na confecção desta tese.

AGRADECIMENTOS

À Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) de São Paulo, em nome do Diretor Clínico, **Dr. Antonio Carlos Fernandes**.

À AACD de Recife, na pessoa da Diretora Clínica, **Dra Vanessa Van Der Linden**, pela ajuda no trabalho e incentivo.

Ao **Prof. Dr. Jairo de Andrade Lima**, pela orientação da tese, amizade, dedicação e presteza.

Ao **Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt**, pelos ensinamentos e orientações, primordiais para confecção desta tese.

Às minhas amigas, **Márcia e Mércia Araújo**, pelo auxílio constante e fundamental na Pós-graduação.

A **Niéje Melo**, pela ajuda diária na secretaria do Curso de Doutorado.

Para **todos** aqueles, que direta ou indiretamente contribuíram com esta tese.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xv
LISTA DE FIGURAS.....	xvii
RESUMO.....	xix
ABSTRACT.....	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. LITERATURA.....	06
3. MÉTODOS.....	11
3.1 Pacientes e local do estudo.....	12
3.2 Caracterização da amostra.....	12
3.3 Desenho do estudo.....	14
3.4 Procedimentos.....	15
3.4.1 Procedimentos técnicos.....	15
3.4.2 Procedimentos analíticos.....	18
3.5 Procedimentos éticos.....	18
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÕES.....	35
REFERÊNCIAS.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACD	Associação de Assistência à Criança Deficiente – Pernambuco
AP	ântero posterior
DM	deficiência mental
F	feminino
LCQ	Luxação congênita do quadril
M	masculino
MMII	membros inferiores
MMSS	membros superiores
PTC	pé torto congênito
SM	Seqüência de Möbius
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos 42 portadores da Seqüência de Möbius segundo gênero, idade no momento da última avaliação, uso de misoprostol e outros abortivos pelas genitoras.....	13
Tabela 2	Incidência de envolvimento neurológico (nervos cranianos).....	14
Tabela 3	Malformações ortopédicas observadas em 42 pacientes portadores da Seqüência de Möbius.....	26
Tabela 4	Associação dos pacientes com ou sem deformidades ortopédicas, com as mães que utilizaram ou não o misoprostol no primeiro trimestre de gestação.....	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição dos pacientes portadores da SM, quanto a presença ou não de deformidades ortopédicas.....	20
Gráfico 2	Distribuição dos pacientes quanto a presença das deformidades no tronco e membros superior e inferior.....	21
Gráfico 3	Distribuição das 33 deformidades dos membros superiores de acordo com o tipo de deformidade.....	23
Gráfico 4	Distribuição das deformidades dos membros superiores quanto ao segmento acometido.....	23
Gráfico 5	Distribuição das deformidades do tronco de acordo com o tipo de deformidade.....	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fácies característica em máscara (expressão facial ausente). Observar estrabismo convergente.....	15
Figura 2	a. Pés planos valgos.....	22
	b. Pés tortos bilateral recidivados.....	22
	c. Aspecto radiográfico dos pés na incidência em ântero-posterior(AP). Observar deformidades em varo, adução e supinação e alterações ósseas.....	22
Figura 3	Radiografias em AP das mãos. Observar acrosteólise à direita e afalangia do 2º, 3º e 4º quirodáctilos à esquerda.....	24
Figura 4	Radiografia Ap da coluna. Observar escoliose tóraco-lombar.....	25
Figura 5	a. Observar defeito transversal nos membros superiores.....	25
	b. Observar defeito transversal nos membros inferiores.....	25

RESUMO

Introdução: A Sequência de Möbius (SM) consiste de paralisia congênita do VI e VII nervos cranianos, podendo apresentar em sua etiologia associação com o uso do misoprostol como abortivo. O objetivo deste estudo foi descrever as anomalias ortopédicas em portadores dessa sequência, além de investigar possível associação de tais alterações entre os casos esporádicos e aqueles cujas mães usaram misoprostol durante o primeiro trimestre da gravidez. **Métodos:** Foram analisados 42 portadores da SM, atendidos na Associação de Assistência à Criança Deficiente – Pernambuco, no período de 1999 a 2005. Vinte e cinco eram do gênero feminino e 17 do masculino. A idade no momento da pesquisa variou de 8 meses a 15 anos e 11 meses; média de 6 anos e 1 mês de idade. O diagnóstico da doença foi estabelecido por equipe multidisciplinar, incluindo neuropediatra, oftalmologista, ortopedista e psicólogo. As mães dos investigados foram interrogadas quanto ao uso do misoprostol durante a gravidez. O estudo foi do tipo observacional, sendo descrito os achados ortopédicos de uma série de casos. Foi introduzido componente analítico para investigar se a frequência de anomalias do aparelho locomotor estava ou não associada ao uso de misoprostol. **Resultados:** Das 42 mães destes pacientes, 25 (59,5%) utilizaram o misoprostol como abortivo durante o primeiro trimestre de gestação. Dezesete (40,5%) mães negaram ter usado abortivos durante a gestação. Houve acometimento do VI e VII nervos cranianos em todos os pacientes. O IX e o X nervos cranianos estiveram acometidos em 17 (40,5%) pacientes. A associação com Síndrome de Poland foi vista em um paciente, e com paralisia cerebral em quatro. Trinta e quatro (80,9%) pacientes apresentaram alguma deformidade ortopédica, sendo o pé torto a mais comum. **Conclusão:** Anomalias ortopédicas foram observadas na grande maioria dos pacientes incluídos no estudo, sendo o pé torto congênito a mais encontrada. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a frequência de anomalias ortopédicas em portadores da Sequência de Möbius filhos de mães que usaram misoprostol, quando comparadas com os casos esporádicos.

Descritores: Sequência de Möbius; Anomalias ortopédicas; Misoprostol.

ABSTRACT

Introduction: Möbius sequence (MS) consists of congenital palsy of VI and VII cranial nerves, which can present in its genesis the association of the use, by the pregnant mothers, of misoprostol as an abortive drug. The purpose of this study was to report the orthopedic anomalies of this sequence; as well as to investigate if there was association of such anomalies when it was compared the sporadic cases and those whose mothers had used misoprostol during the first trimester of pregnancy. **Methods:** It was enrolled in this study 42 children with SM who were cared for at “*Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD)* – Pernambuco, Brazil, from 1999 to 2005. Twenty five were females and 17 males. The children age when the investigation started varied from eight months to 15 years and 11 months (mean age of 6 years and one month). The diagnosis confirmed by a team of specialists including: pediatric neurologist, ophthalmologist, orthopedic surgeon, and psychologist. The patient mothers were asked for the use of misoprostol during pregnancy. The study was descriptive reporting the orthopedic findings in a series of SM cases. An analytic component was used for investigating if the frequency of orthopedic anomalies were or not associated with the mother use of misoprostol. **Results:** From the 42 patient mothers 25 (59.5%) had taken misoprostol as an abortive drug; 17 (40.5%) had not taken this drug during pregnancy. It was observed palsy of VI and VII cranial nerves in all patients. There was impairment of the IX and X cranial nerves in 17 (40.5%) patients. The Poland syndrome was observed in one patient; four presented cerebral palsy. It was observed orthopedic anomalies in thirty four (80.9%) patients; the club foot was the most common. **Conclusion:** Orthopedic anomalies were observed in the great majority of patients enrolled in the study; the club foot was the most common. There was no significant association between the frequencies of orthopedic anomalies in children with Möbius sequence from mothers who had taken misoprostol as compared to that of sporadic cases.

Keywords: Möbius sequence; Orthopedic anomalies; Misoprostol.

INTRODUÇÃO

A Seqüência de Möbius (SM) consiste de paralisia congênita parcial ou completa, não progressiva, do VI e VII pares cranianos¹⁻¹⁰. Outros pares de nervos cranianos estão frequentemente envolvidos^{3,6,9}. Essa embriopatia cursa comumente com malformações dos membros e estruturas orofaciais^{3,6-8,11-13}, continuando suas manifestações até a etapa final de crescimento do indivíduo^{2,3,6-8,11-13}.

São conhecidas outras denominações para essa doença, como: diplegia facial congênita; paralisia óculo-facial congênita; aplasia nuclear infantil ou congênita; agenesia nuclear ou hipoplasia nuclear congênita e paralisia abducente-facial congênita².

A incidência da Seqüência de Möbius no Brasil, vem aumentando nos últimos anos, devido ao uso ilegal do misoprostol, um análogo da prostaglandina E1, utilizado como abortivo no primeiro trimestre de gestação^{5,13-18}.

A etiologia da SM é desconhecida, porém parece estar relacionada com a insuficiência vascular útero-placentária em determinado momento da organogênese, levando a uma agenesia dos núcleos dos pares cranianos no tronco cerebral, lesões supra-nucleares e pós-nucleares^{11,19-22}. Em relação ao misoprostol, é verificada uma potente ação uterotônica, comprometendo a circulação fetal em decorrência da vasoconstrição arterial que promove¹⁰. As alterações fenotípicas dependem do local da isquemia^{13,14,18}.

Regressão prematura, obstrução ou ruptura das artérias trigeminais primitivas, antes do estabelecimento sanguíneo suficiente do tronco cerebral pelas artérias vertebrais, ou obstrução das artérias vertebrais ou basilares, são prováveis causas da Seqüência de Möbius^{20,22,23}.

São postulados como fatores causais o uso de drogas, ruptura prematura da membrana amniótica, hipertermia, hipotensão grave, cirurgia uterina prévia, choque elétrico e falha na tentativa de aborto^{1,3,11,17,19,20,23,24}.

A SM é descrita mais comumente como sendo uma condição esporádica⁹. Fatores genéticos também são aventados, sendo relatados padrões autossômicos dominantes, autossômicos recessivos e recessivos ligado ao X^{9,10,11,19,23-25}. Estudos de citologia genética têm sugerido dois *loci* para a Sequência de Möbius: 1p22 e 13q12.2-13^{9,10}.

Não há predileção por raça ou localização geográfica². Ambos os sexos são afetados com a mesma frequência^{8,10,11,24}. O risco de recorrência para casos isolados “clássico” é em torno de 2%^{11,24,26,27}.

A condição pode ser diagnosticada logo após o nascimento, manifestando-se por incapacidade de sugar e o fechamento incompleto das pálpebras durante o sono. Mais tarde, nota-se que a criança não sorri, apresentando aspecto de “face em máscara”^{2,11,13,24,25}. Estrabismo convergente em vários graus, incapacidade de movimentar lateralmente os olhos, paralisia e hipoplasia da língua são também observados⁶. Dificuldades na ingestão e deglutição são geralmente acentuadas, podendo ser agravadas por malformações do palato e problemas dentários, levando muitas vezes ao atraso no desenvolvimento dessas crianças. Problemas auditivos e da fala ocorrem com frequência^{13,16}. Alguns portadores de SM podem apresentar apnéia, por comprometimento dos centros geradores do impulso respiratório, localizados junto ao núcleo do VI par craniano⁴. A inteligência é geralmente normal, mas são encontrados graus variados de deficiência mental (DM) em cerca de 10 a 50% dos pacientes^{7,11,23}, bem como casos de psicose infantil¹⁹ e autismo^{5,6,28-30}.

Dentre as anomalias associadas, as malformações esqueléticas são as mais comuns⁷, podendo apresentar alterações nas extremidades como pé torto congênito (PTC), polidactilia, sindactilia, braquidactilia, encurtamento dos dígitos, fusão das falanges, artrogripose congênita^{11,12,16,27}, e luxação congênita do quadril³¹. A SM associada com a anomalia de Klippel-Feil é ocasional^{13,19,32}, sendo relatada também associação com Síndrome de Kallman e Síndrome de

Hanhart⁷. A associação com a Síndrome de Poland, ausência da cabeça esternal do peitoral maior e anormalidades da mão, também tem sido descrita^{11,19,25,31,33-38}.

O PTC tem como característica, uma deformidade em eqüino-cavo-varo-aduto-supinado, uni ou bilateralmente, sendo a alteração ortopédica mais frequentemente encontrada^{24,39}, estando presente em um terço dos portadores da Sequência de Möbius¹¹. A evolução dessa malformação é geralmente estacionária, permanecendo as anormalidades durante o resto da vida do paciente^{8,31}.

O diagnóstico diferencial é feito com uma série de doenças que cursam com alterações faciais, tais como: a Síndrome de Claude Bernard-Horner; a apraxia ocular de Cogan; a Síndrome de Duane; a Síndrome acro-oral; a Distrofia muscular fásquio-escápulo-umeral; a Distrofia miotônica infantil; e a Doença de Charcot-Marie-Tooth^{11,19,24}.

Pacientes com SM exigem uma abordagem multi e inter-disciplinar, pois são diversas as áreas de profissionais envolvidas em seu tratamento².

O objetivo deste estudo foi descrever as anomalias ortopédicas em portadores de Sequência de Möbius, além de investigar uma possível associação destas anomalias, nos pacientes cujas mães fizeram uso ou não de misoprostol durante o primeiro trimestre da gravidez.

LITERATURA

Kumar atribuiu a primeira descrição de diplegia facial congênita foi feita por von Graefe, em 1880, que relatou o caso de um paciente com paralisia do VII par craniano¹¹. Em 1888 e, posteriormente, em 1892, Dr. Paul Julius Möbius, neurologista alemão, segundo informam Kumar¹¹, Roth et al²⁴, Pupo Filho et al¹³, Miller e Strömmland⁵, descreveu casos de envolvimento congênito do VII par craniano associado ao comprometimento do VI par, chamando atenção para a associação com outras malformações, e sugeriu que esta seria uma entidade independente, baseado nos achados clínicos e na literatura^{5,11,13,24}.

Pierson et al, em 1974, relataram cinco portadores da SM, que apresentavam deformidades nas extremidades superiores, sendo mais freqüente a sindactilia. As outras alterações foram polidactilia, ectrodactilia, braquidactilia e hipoplasia digital. Dois pacientes apresentavam a Síndrome de Poland associada⁴⁰.

Tentamy & McKusik, em 1978, descreveram uma classificação para a SM, fundamentas nos aspectos clínicos da doença, as subdividindo em três grupos: 1) paralisia isolada do VI e VII pares cranianos; 2) paralisia do VI e VII pares cranianos em associação com artrogripose múltipla congênita; e 3) paralisia do VI e VII pares cranianos associadas a anomalias de extremidades⁴¹.

Vacherón et al, em 1981, estudaram nove portadores com SM, sendo cinco do gênero feminino e quatro do masculino. Alterações ortopédicas foram verificadas em seis dos nove pacientes, malformações de dedos, uns com clinodactilia, outros com polidactilia, braquidactilia e ausência da falange distal. Um caso com PTC, um caso de politelia, outro caso com hipoplasia do peitoral⁸.

Kuhn, em 1988, descreveu um caso de uma portadora da Sequência de Möbius que apresentava 11 anos de idade; sendo enfatizado os aspectos radiográficos dessa Sequência. A paciente apresentou no período neonatal, contraturas em flexão dos dedos e hipoplasia das mãos;

sendo submetida a artrodese em virtude de pé cavo e metatarso-varo. O autor observou ainda a presença de escoliose torácica. A paciente apresentou várias pneumonias por aspiração, em virtude da ausência do reflexo de vômito. Foi feita tomografia axial computadorizada, que permitiu a identificação de ausência do músculo peitoral maior à esquerda. Observou ainda incapacidade de movimentar lateralmente os olhos e diplegia facial, além de alterações no sistema digestivo³¹.

Borro et al, em 1989, descreveram 14 portadores da SM, sendo, sete do gênero masculino e sete do feminino, cinco (35,7%) apresentaram malformações das extremidades, sendo 80% de PTC, estando de acordo com o reportado na literatura¹.

No início de 1992, constatou-se pela primeira vez a associação da Sequência de Möbius com PTC, numa criança nascida no Hospital das Clínicas de São Paulo, cuja mãe relatou ter tentado o aborto com o uso do misoprostol⁴².

González et al, em 1993, relacionaram pela primeira vez, a exposição ao misoprostol, com o aparecimento da Sequência de Möbius e os defeitos de redução das extremidades. Esses autores publicaram uma série de sete pacientes, cujas genitoras fizeram o uso do misoprostol no primeiro trimestre da gravidez, com o objetivo de abortar, não obtendo sucesso. Todos os pacientes apresentaram defeitos nas extremidades, sendo diagnosticado SM em quatro deles¹⁵.

Roth et al, em 1996, descreveram o caso de um paciente do gênero masculino, portador de SM e que apresentava PTC bilateral e contratura em abdução dos quadris²⁴.

Abramson et al, em 1998, publicaram uma série de 27 portadores da SM, onde idealizaram uma classificação, baseados no envolvimento de nervos cranianos, dos membros inferiores, dos membros superiores, da face e malformações torácicas, oferecendo o acrônimo CLUFT. Nesse estudo, foram verificadas alterações ortopédicas em 15 (55,6%) pacientes. Em 13 pacientes foram constatadas deformidades das extremidades, associadas ou não à deformidade do

tronco, e em dois pacientes foram evidenciadas apenas alterações do tronco. Ocorreram 10 anomalias dos membros inferiores, destacando-se sindactilia em três pacientes, PTC em dois, e, oito anomalias dos membros superiores. No tronco foram evidenciadas alterações em sete pacientes destacando-se escoliose em cinco (19%) pacientes⁴³.

Pupo Filho et al, em 1999, publicaram um caso de um paciente do gênero masculino, que apresentou ao nascimento PTC bilateral. Enfatizou a necessidade de esclarecimentos à população sobre o risco do uso do misoprostol como abortivo¹³.

Miller & Stromland, em 1999, publicaram uma série de 25 pacientes com SM, sendo 18 do gênero masculino e sete do feminino. Anomalias de extremidades foram observadas em 10 (40%) pacientes, ocorrendo PTC em todos estes. Constataram ainda associação com Síndrome de Poland em dois (8%) pacientes. Verificaram autismo em seis de 23 pacientes (26%) estudados, e retardo mental em oito de 22 pacientes (36%) analisados⁵.

Criado et al, em 1999, descreveram dois casos de pacientes consangüíneos, portadores da SM, que apresentavam malformações esqueléticas: subluxação dos quadris, PTC, paralisia cerebral - tetraparesia espástica com contratura em flexo-adução dos quadris, flexão dos joelhos e cotovelos⁴⁴.

Moreira et al, em 2001, relataram o primeiro caso na América do Sul, da associação da SM com artrogripose múltipla congênita. Tratava-se de uma criança de três anos, do gênero masculino, cor branca, que apresentava alterações oro-faciais características. Do ponto de vista ortopédico esses pacientes apresentavam pé torto congênito, mãos e antebraços em flexão associados à hipotrofia da cintura escapular¹².

Cronemberger et al, em 2001, publicaram uma série de 16 pacientes com SM. Houve acometimento do VII par craniano em todos os pacientes e do XII par craniano em 13 pacientes.

Quatro (25%) pacientes apresentavam inteligência normal. Três genitoras (18,8%) tinham feito uso do misoprostol no primeiro trimestre da gravidez. Quanto às alterações ortopédicas, o PTC foi o defeito de membro mais acometido, estando presente em sete (43,8%) pacientes⁴⁵.

Martins et al, em 2001, relataram cinco pacientes com SM, com idades entre um ano e dois meses a doze anos, sendo três meninos e duas meninas. Quatro mães afirmaram ter usado misoprostol no primeiro trimestre da gestação e uma não soube informar, pois era mãe adotiva. Todos os pacientes apresentaram pé eqüino-varo (PTC) e um apresentou sindactilia¹⁶.

Terzis & Noah⁷, em 2002, fizeram uma pequena mudança na classificação de Abramson et al⁴³, pois notaram falta de uma descrição mais detalhada do comprometimento de nervos cranianos; mantendo o restante da classificação do sistema, ou seja, o LUFT.

Strömmland et al, em 2002, em seu estudo multidisciplinar, observaram em 25 pacientes com SM, malformações de membros, Síndrome de Poland, hipodontia, microglossia, palato sulcado, alterações auditivas e do pavilhão auricular. Seis pacientes apresentavam autismo, e um terço dos pacientes apresentavam retardo mental⁴⁶.

Sanchez & Guerra, em 2003, publicaram o caso de um portador de SM, cuja mãe fez uso do misoprostol em duas ocasiões, durante o primeiro trimestre da gravidez. O paciente era do gênero masculino e apresentava do ponto de vista ortopédico, falanges distais muito pequenas, com hipoplasia ungueal do segundo e quinto dedos, sindactilia membranosa dos 2º e 3º dedos e entre o 4º e 5º dedos da mão bilateralmente, que comprometia a falange proximal. Nas extremidades inferiores apresentava PTC bilateralmente¹⁸.

Verzijl et al, em 2003, publicaram um estudo com 37 portadores da SM, com o objetivo de investigar o quadro clínico variável da síndrome, e entender a patogênese da desordem. Foram estudados 17 pacientes do gênero feminino e 20 do masculino, com idades variando de seis meses a

53 anos de idade. Malformações de extremidades ocorreram em 31 (86%) pacientes. Alterações nas mãos foram vistas em 22 (61%) pacientes: braquidactilia, clinodactilia, camptodactilia, sindactilia e ectrodactilia dos dedos, hipoplasia de falanges, aplasia ou hipoplasia dos metacarpianos. Alterações nos membros inferiores foram constatadas em 25 (69%) pacientes, estando presente o PTC em 16 (44%) pacientes, sendo bilateral em 11 casos. Associação com artrogripose foi vista em quatro (6%) pacientes. Após estudos dos vários sistemas e sintomas apresentados, os autores concluíram que a Sequência de Möbius era mais que uma desordem no desenvolvimento de pares cranianos e núcleos, tratando-se de uma síndrome com alterações no desenvolvimento do rombencéfalo, incluindo predominantemente núcleos motores e axônios⁹.

Ventura et al, em 2004, publicaram uma série de 28 portadores da Sequência de Möbius, onde realizaram estudo oftalmológico destes. Devido ao alto índice de alterações oftalmológicas constatadas, sugerem que estes pacientes sejam avaliados de forma precoce⁶.

Almeida et al, em 2004, descreveram uma série de 28 pacientes com Sequência de Möbius, observando alterações ortopédicas em 25 pacientes, sendo a mais comum o pé equinovaginato, diagnosticado em 12 (42,8%)⁴⁷.

Barbosa, Nogueira & Giacheti, em 2005, estudaram 15 portadores da SM, com o objetivo de identificar as mães que fizeram uso do misoprostol durante a gestação. Verificaram que 10 mães fizeram uso de misoprostol no primeiro trimestre da gravidez, concluindo uma alta prevalência do emprego do medicamento em tentativas clandestinas de abortos¹⁰.

MÉTODOS

3.1 Pacientes e local do estudo

Foram analisados 42 casos de pacientes com Seqüência de Möbius, atendidos na Associação de Assistência à Criança Deficiente – Pernambuco (AACD-PE), no período de janeiro de 1999 a outubro de 2005.

3.2 Caracterização da amostra

A distribuição dos pacientes quanto ao gênero foi de 25 (59,5%) do feminino e 17 (40,5%) do masculino.

A idade no momento da última avaliação clínica variou de 8 meses a 15 anos e 11 meses, com uma média de 6 anos e 1 mês de idade.

As genitoras dos portadores da Seqüência de Möbius foram interrogadas quanto ao possível uso do misoprostol e outros métodos abortivos durante a gravidez, independentemente da via utilizada (oral, vaginal ou a combinação das duas vias).

Vinte e cinco (59,5%) genitoras afirmaram ter usado métodos abortivos, onde utilizaram o misoprostol durante o primeiro trimestre de gestação. Dezesete (40,5%) mães negaram ter usado abortivos durante a gestação (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos 42 portadores da Sequência de Möbius segundo gênero, idade no momento da última avaliação, uso de misoprostol e outros abortivos pelas genitoras.

Nº de Ordem	Gênero	Idade ao Exame (meses)	Uso de misoprostol pela Genitora
1	F	44	Sim
2	F	159	Não
3	F	137	Sim
4	M	84	Sim
5	F	144	Sim
6	M	82	Não
7	M	122	Não
8	F	109	Não
9	F	24	Sim
10	F	178	Sim
11	M	112	Sim
12	F	88	Não
13	M	32	Não
14	F	23	Sim
15	F	54	Sim
16	F	39	Não
17	F	103	Sim
18	M	191	Sim
19	M	103	Não
20	F	33	Sim
21	F	40	Sim
22	M	97	Sim
23	F	23	Não
24	F	86	Sim
25	M	150	Não
26	M	60	Sim
27	F	68	Não
28	M	29	Não
29	F	19	Sim
30	M	59	Não
31	M	63	Sim
32	M	36	Sim
33	F	37	Não
34	F	55	Sim
35	M	8	Não
36	M	17	Não
37	F	55	Sim
38	F	62	Sim
39	F	13	Não
40	F	108	Sim
41	M	12	Sim
42	F	38	Sim

* F: feminino ; M: masculino

Houve acometimento do VI e VII pares cranianos em todos os pacientes estudados. O IX e o X pares cranianos estiveram acometidos em 17 (40,5%) pacientes. A distribuição dos pacientes quanto ao comprometimento de pares cranianos encontram-se distribuídos na Tabela 2.

Tabela 2. Incidência de envolvimento neurológico (pares cranianos).

Pares cranianos	Total	
	n	% *
III	4	9,5
V	6	14,3
VI	42	100
VII	42	100
VIII	10	23,8
IX	17	40,5
X	17	40,5
XI	1	2,4
XII	14	33,3

*Acometimento concomitante de vários pares cranianos

3.3 Desenho do estudo

O estudo é do tipo observacional, sendo descrito os achados ortopédicos de uma série de casos. Foi introduzido um componente analítico buscando responder se a frequência de anomalias do aparelho locomotor estava ou não associada ao uso do misoprostol.

3.4 Procedimentos

3.4.1 Procedimentos técnicos

Os pacientes foram avaliados pela equipe da AACD de Pernambuco, atendidos no ambulatório. O diagnóstico da doença foi estabelecido por equipe multidisciplinar, composta por neuropediatra, oftalmologista, ortopedista e psicólogo.

Foram incluídos no trabalho os pacientes que apresentavam paralisia congênita, completa ou parcial, do nervo facial (VII) e do nervo abducente (VI), associadas ou não a outras anomalias⁹. Este era um critério essencial para diagnóstico da Sequência (Figura 1).



Figura 1. Fácies característica em máscara (expressão facial ausente). Observar estrabismo convergente.

Foram avaliados clinicamente do ponto de vista ortopédico, e no exame físico buscou-se identificar deformidades músculo-esqueléticas, adquiridas ou congênitas, no esqueleto axial e apendicular. As deformidades congênitas foram agrupadas, de acordo com a classificação de Frantz & O'Rahilly⁴⁸ (Quadro 1).

Todos os pacientes, com ou sem deformidades, foram submetidos a radiografias da coluna vertebral, bacia e mãos, nas incidências de frente e perfil. As regiões que apresentaram deformidades ortopédicas foram submetidas a exame radiográfico nas incidências de frente, perfil e oblíquas, para melhor avaliação das deformidades esqueléticas.

Os achados do exame físico e radiográfico dos pacientes foram armazenados em um protocolo previamente confeccionado.

Quadro 1. Classificação das Deficiências Congênicas dos Membros de Frantz & O’Rahilly⁴⁸ modificada.

Classificação das deficiências congênicas dos membros
I. Falha na formação das partes
A. Deficiência transversa (amputação congênita)
B. Deficiência longitudinal
1. Focomelia
2. Pré-axial
3. Central
4. Pós-axial
II. Falha na Diferenciação das partes
A. Sinostose
B. luxação da cabeça radial
C. sinfalangia
D. Sindactilia
E. Contraturas
1. Partes moles
a. Artrogripose
b. Pterígeo
c. Dedo em gatilho
d. Ausência de tendão extensor
e. Hipoplasia do polegar
f. Contratura de membrana interdigital
g. Desvio ular dos dedos
h. Camptodactilia
i. Mão torta
2. Esquelético
a. Clinodactilia
b. Deformidade de Kirner
c. Falange delta
III. Duplicação
A. Todo membro
B. Parte do membro
C. Polidactilia
D. mão/pé em espelho
IV. Sobrecrecimento (gigantismo)
A. Membro
B. Macroactilia
V. Crescimento Insuficiente (hipoplasia)
VI. Síndrome da banda de constricção congênita
VII. Anormalidades esqueléticas gerais

3.4.2 Procedimentos analíticos

Os resultados das variáveis categóricas foram expressos por suas frequências.

A associação entre as variáveis: deformidades ortopédicas e o uso do misoprostol durante o primeiro trimestre da gravidez, foi realizada pelo teste Exato de Fisher.

O nível de significância utilizado foi de $p < 0,05$.

3.5 Procedimentos éticos

O projeto de investigação foi aprovado pelo Comitê de Ética da Associação de Assistência à Criança Deficiente – Pernambuco (AACD-PE). A obtenção dos dados dos prontuários dos portadores da Sequência de Möbius foi aprovada pelo diretor e pelo responsável do arquivo médico da Instituição.

RESULTADOS

Foi constatada deficiência mental (DM) em 26 (61,9%) pacientes, em 12 (28,6%) pacientes não houve constatação de DM. Em quatro (9,5%) pacientes não foi realizada avaliação quanto ao comprometimento mental.

Comportamento autístico foi identificado em quatro (9,5%) pacientes.

Em relação às deformidades ortopédicas, 34 (81,0%) pacientes apresentaram deformidades e oito (19,0%) pacientes não apresentaram alterações do sistema músculo-esquelético (Gráfico 1).

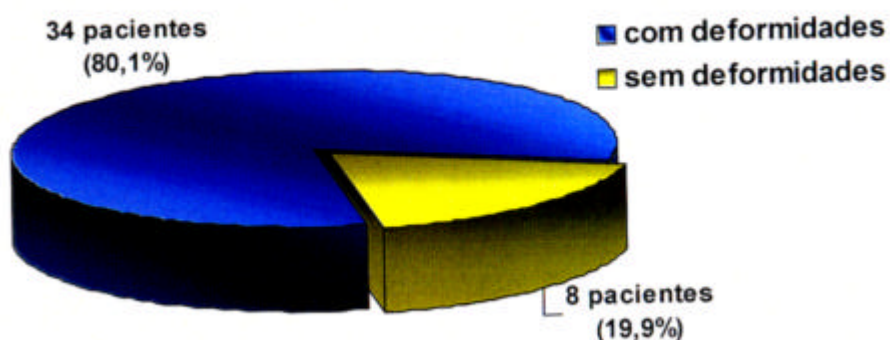


Gráfico 1: Distribuição dos pacientes portadores da SM, quanto a presença ou não de deformidades ortopédicas.

Em 33 (78,6%) pacientes foram evidenciadas alterações ortopédicas nos membros inferiores (MMII). Em sete (16,6%) pacientes foram constatadas malformações ortopédicas nos membros superiores (MMSS), e em sete (16,6%) no tronco (Gráfico 2).

Dentre as deformidades ortopédicas dos membros inferiores, o equinovagovaro do pé (PTC) estava presente em 21 (61,8%) pacientes, e o pé plano valgo foi evidenciado em cinco (15,2%) pacientes (Figuras 2a, 2b e 2c). Em relação ao PTC, o acometimento foi bilateral em 14 pacientes e unilateral em sete, sendo cinco do lado direito e dois do lado esquerdo (Gráfico 3).

Dentre as deformidades ortopédicas dos membros superiores, a sindactilia ocorreu em dois pacientes (Gráfico 4). Outras alterações congênitas das mãos foram verificadas (Figura 3).

Distribuição das alterações ortopédicas do tronco (Gráfico 5). A escoliose tóraco-lombar foi evidenciada em seis (14,3%) pacientes (Figura 4).

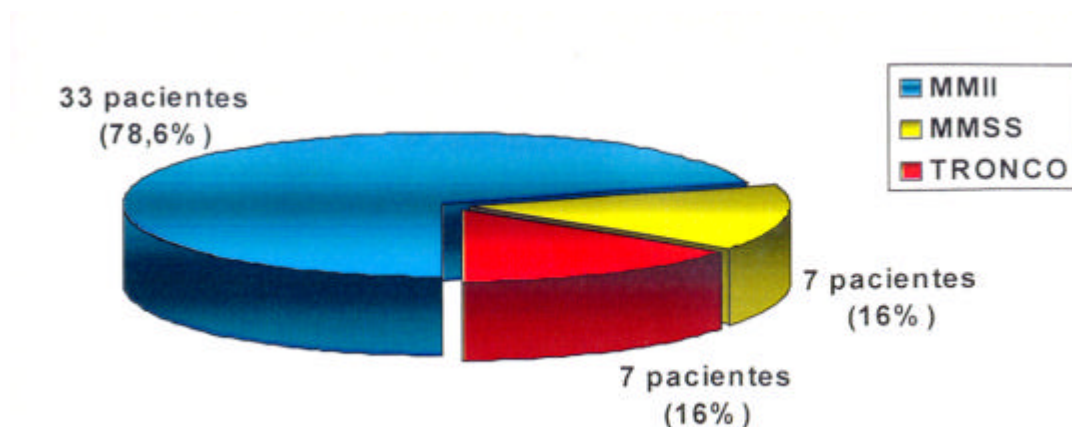


Gráfico 2: Distribuição dos pacientes quanto a presença das deformidades no tronco e membros superior e inferior.



Figura 2a. Pés planos valgus.



Figura 2b. Pés tortos bilateral recidivados.

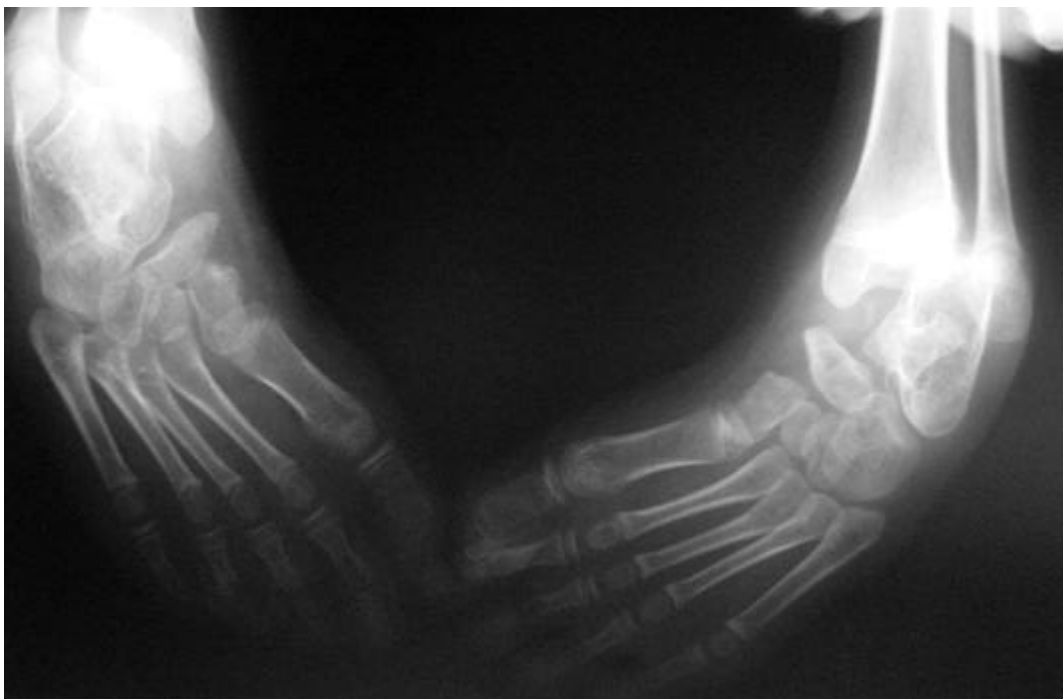


Figura 2c. Aspecto radiográfico dos pés na incidência em ântero-posterior(AP). Observar deformidades em varo, adução e supinação e alterações ósseas.

Um dos pacientes apresentou defeitos transversos dos membros, com ausência total da mão direita, parcial da mão esquerda e parcial do antepé bilateralmente (Figura 5a e 5b).

Uma série de outras alterações ortopédicas foram evidenciadas (Tabela 3).

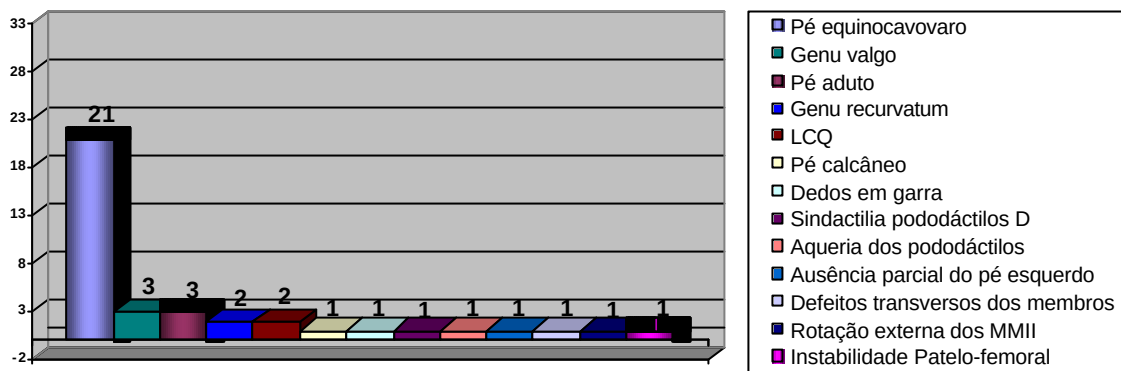
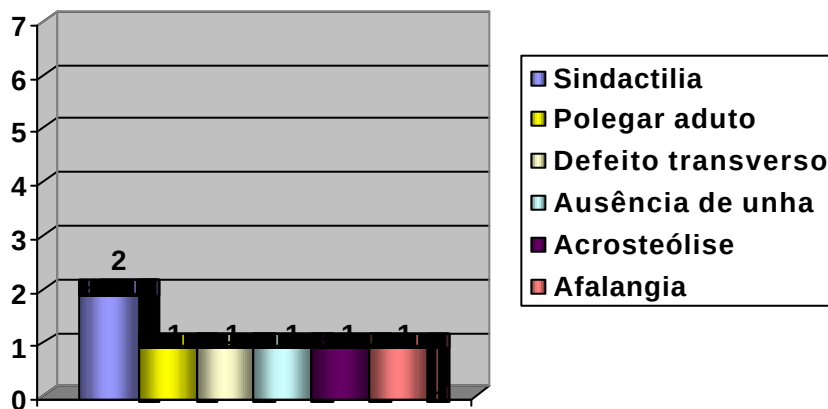


Gráfico 3: Distribuição das 33 deformidades dos membros inferiores de acordo com o tipo de deformidade.



Gráficos 4: Distribuição das deformidades dos membros superiores quanto ao segmento acometido.



Figura 3. Radiografias em AP das mãos. Observar acrosteólise à direita e afalangia do 2º, 3º e 4º quirodáctilos à esquerda.

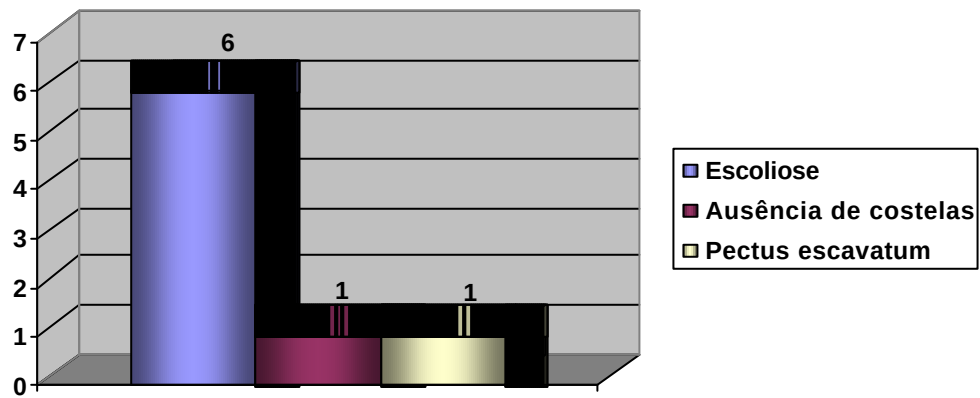


Gráfico 5: Distribuição das deformidades do tronco de acordo com o tipo de deformidade.



Figura 4. Radiografia Ap da coluna. Observar escoliose tóraco-lombar.

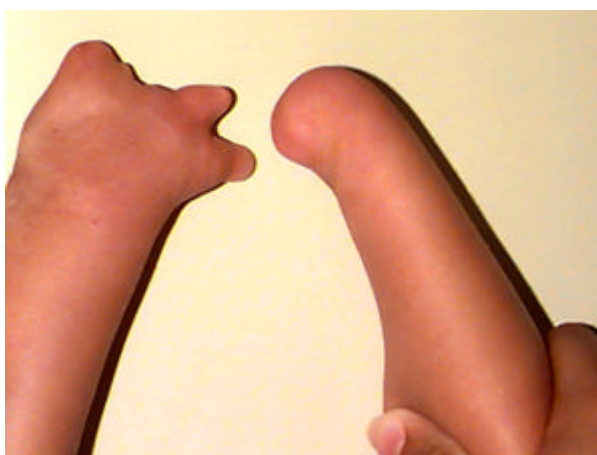


Figura 5a. Observar defeito transverso nos membros superiores.



Figura 5b. Observar defeito transverso nos membros inferiores.

Tabela 3. **Malformações ortopédicas observadas em 42 pacientes portadores da Sequência de Möbius**

Malformações ortopédicas observadas	Deformidades	
	n	%
Pé equinovagovaro	21	50,0
Pé plano valgo	5	11,9
Pé aduto	3	7,1
Pé calcâneo	1	2,4
Flexo dos pododáctilos (dedos em garra)	1	2,4
Sindactilia pododáctilos à direita	1	2,4
Ausência de pododáctilos	1	2,4
Ausência parcial do pé esquerdo	1	2,4
Defeitos transversos das mãos e pés	1	2,4
Rotação externa dos MMII	1	2,4
Genu recurvatum	2	4,7
Genu valgo	3	7,1
Instabilidade patelo-femoral	1	2,4
Luxação congênita do quadril (LCQ)	2	4,7
Sindactilia da mão	2	4,7
Ausência da unha do 2º quirodáctilo esquerdo	1	2,4
Acrosteólise da mão esquerda	1	2,4
Ausência de falanges do 2º, 3º e 4º quirodáctilos direito	1	2,4
Polegar aduto	1	2,4
Escoliose tóraco-lombar	6	14,3
Ausência de costelas proximais	1	2,4
Pectus excavatum	1	2,4
Hiperfrouxidão articular generalizada	1	2,4
Sem deformidades	8	19,0

Um dos pacientes estudados era portador da associação Möbius-Poland, apresentando dextrocardia, ausência das costelas proximais e atrofia do músculo peitoral maior do lado esquerdo, associada à sindactilia ipsilateral.

Quatro pacientes eram portadores de paralisia cerebral. Um dos pacientes apresentava como agravante, distúrbios convulsivos.

A distribuição dos pacientes quanto a presença ou ausência de deformidades ortopédicas, associadas ou não ao uso do misoprostol pelas mães no primeiro trimestre de gravidez, está

discriminado na tabela 4. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,6939$), entre os pacientes com deformidades ortopédicas, cujas mães fizeram uso ou não do misoprostol no primeiro trimestre de gravidez.

Tabela 4. Associação dos pacientes com ou sem deformidades ortopédicas, com as mães que utilizaram ou não o misoprostol no primeiro trimestre de gestação.

Uso de misoprostol	Presença de malformação ortopédica		p
	sim	não	
sim	21	13	= 0,6939
não	4	4	

DISCUSSÃO

A Sequência de Möbius, variando de uma paralisia congênita do nervo facial sem paralisia abducente, paralisia facial associada à paralisia abducente, com ou sem alterações crânio-faciais e anomalias congênitas de extremidades associadas¹¹. Apesar de alguns autores considerarem a diplegia facial congênita isolada suficiente para o diagnóstico da SM^{7,11,19}, neste estudo foi necessário o comprometimento do nervo facial e abducente, como critério para diagnóstico da SM⁹.

A disfunção de outros nervos cranianos, malformações faciais, malformações de membros e defeitos do sistema músculo-esquelético são achados freqüentes, mas não obrigatórios para se fazer o diagnóstico. A sequência é extremamente variável em suas manifestações clínicas⁹.

A etiologia e a patogênese desta Sequência não estão bem elucidadas⁹. Dois grandes fatores patogênicos têm sido sugeridos: uma causa genética primária, devida ao mau desenvolvimento do sistema nervoso, e uma causa isquêmica primária, ocorrida durante o desenvolvimento embriológico precoce⁹. Um teratogênio tem sido considerado importante fator adicional em ambos os mecanismos⁹.

A Sequência de Möbius é rara, passados 120 anos, até 2002, apenas 320 casos tinham sido reportados na literatura⁷. Todavia, deve ser assinalado que nos últimos três anos, devido a melhor identificação e caracterização da Sequência de Möbius, têm sido relatadas outras séries, como a descrita por van der Zwaag et al, em 2004, envolvendo 41 casos esporádicos da Sequência de Möbius, além de dois casos familiares⁴⁹. A incidência na população ainda não está determinada¹⁰. A maioria dos casos ocorre esporadicamente, e em algumas situações, não têm sido diagnosticados⁷. Apesar de existirem algumas séries com um número maior de pacientes^{1,5,6,9,43,45,46}, o conhecimento da Sequência de Möbius tem sido baseado em numerosas publicações de escassos pacientes⁴. O número de pacientes estudados neste trabalho é o maior da literatura nacional, o que

possibilita uma análise mais criteriosa da Sequência. Talvez esta grande série de pacientes, seja resultado do uso ainda freqüente de misoprostol pelas gestantes no primeiro trimestre de gravidez.

No Brasil, a prática do aborto é permitida legalmente nos casos de estupro, incesto, quando a gravidez coloca em risco a vida da gestante e em outras situações especiais, passíveis de julgamento legal. A gravidez indesejada é interrompida quase sempre de forma ilegal, sendo o misoprostol utilizado largamente para tal finalidade, adquirido clandestinamente em algumas farmácias¹⁵, sendo responsável por muitos casos de emergências nos pronto-socorros. Este medicamento é indicado para o tratamento de alterações do trato gastrointestinal superior, provocados pelo uso de antiinflamatórios não hormonais^{14,17}, além dos casos de gastroduodenite erosiva associada à doença ulcerosa péptica e na prevenção de hemorragias e lesões de mucosa gastrointestinal superior, causadas por estresse em pacientes pós-cirúrgicos internados em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)⁴². O misoprostol, comercializado no Brasil, foi lançado com o nome Cytotec[®], em 1984, pela Searle-Biomed⁴². Alguns autores afirmam que essa droga não é tão efetiva quando usada como abortivo, pois, são verificadas não raramente, gestações a termo com conseqüentes malformações^{13,14,17}. Dentre as malformações provocadas por tal droga, é citada a Sequência de Möbius³¹. A efetividade do misoprostol como agente abortivo transcendeu o campo científico. No Brasil, os resultados são variados quanto a sua efetividade e complicações apresentadas⁴³.

A sub-notificação de casos de aborto dificulta o conhecimento de sua representatividade na população potencialmente exposta⁴². Neste estudo foi verificado o uso desta droga em 25 (59,5%) gestantes. É importante ressaltar que as genitoras poderiam estar relutantes em admitir o uso do misoprostol, devido às implicações legais e morais do uso de abortivos no Brasil, podendo esta incidência ser ainda maior.

Na maioria das séries descritas na literatura, ambos os sexos são afetados com igual frequência^{1,8,11,24}. Neste estudo, a incidência embora maior no gênero feminino, ocorrendo em 59,5% dos pacientes, não alcançou significância estatística ($p=0,837$). Na série de Miller & Stromland ocorreu a SM no gênero masculino em 72%⁵. Sendo assim, verifica-se uma incidência variável sem prevalência quanto ao gênero acometido.

No presente estudo, por critérios de inclusão, foi evidenciado o comprometimento do VI e VII pares cranianos nos 42 pacientes analisados, coincidindo com algumas séries estudadas^{1,7}. O III, V, VIII, IX, X, XI e XII pares cranianos também estavam comprometidos nos pacientes incluídos neste trabalho.

A Sequência de Möbius é bem caracterizada por alterações faciais. A face inexpressiva e dificuldades na fala criam problemas na aceitação social e podem levar a um diagnóstico incorreto de deficiência mental (DM)^{23,24}. Miller em sua série, relata DM em 3% dos pacientes analisados²³. Segundo Jones, cerca de 15% dos pacientes com a Sequência de Möbius apresentam deficiência mental³². Baraitser refere um índice de 66% de deficiência mental²⁶. Alguns autores relatam incidência entre 10 a 50%^{7,10} e de 10 até 75% dos casos⁹. Borro et al, em 1989, encontraram DM em dois (22,2%) pacientes em sua série de nove casos¹. Miller & Stromland, em 1999, constataram DM em oito (36%) pacientes de 22 pacientes estudados em sua série⁵. Cronemberger et al, em 2001, relataram DM em 12 pacientes de sua série, composta por 16 indivíduos, correspondendo a 75%⁴⁵. Neste estudo, o comprometimento mental foi verificado em 23 pacientes, correspondendo a 60% dos pacientes estudados. A grande variabilidade quanto ao índice de deficiência mental nas séries publicadas, deve-se provavelmente à investigação por especialistas e ao uso ou não de métodos específicos para este fim.

As anomalias primárias das extremidades e tronco eram achados essenciais na Sequência de Möbius, em adição à diplegia facial e paralisia do abducente²⁶. Alterações ortopédicas foram vistas em seis dos nove casos de SM estudados por Vacherón et al, em 1981⁸. Abramson et al, em 1998, evidenciaram alterações ortopédicas em 15 (55,6%) pacientes de sua série de 27 pacientes⁴³. Malformações ortopédicas foram evidenciadas em 12 (75%) pacientes da série de Cronemberger et al, em 2001⁴⁵. Verzijl et al, em 2003, verificaram anomalias ortopédicas em 31 (86%) dos 37 pacientes estudados⁹. No presente estudo as malformações ortopédicas, estiveram presentes em 34 (81%) pacientes dos 42 estudados.

Borro et al, em 1989, observaram malformações de extremidades em cinco (35,7%) dos 14 pacientes estudados¹. Miller & Stromland, em 1999, observaram anomalias das extremidades em 40% dos pacientes de seu estudo⁵.

Na presente série, malformações de extremidades inferiores ocorreram em 33 (82,5%) pacientes, enquanto as malformações dos membros superiores foram vistas em sete (16,6%) pacientes e as alterações do tronco em sete (16,6%) pacientes.

Dentre as anomalias associadas dos membros inferiores, o pé eqüino-cavo-varo (PTC) é considerado como a deformidade mais freqüente, estando presente em cerca de um terço dos pacientes^{11,32}. A associação de PTC com artrogripose foi descrito por Moreira et al, em 2001¹². Alguns relatos de casos têm sido descritos na literatura com a presença de PTC associado à SM^{13,18,24,44}. Abramson et al, em 1998, encontraram PTC em dois (7,4%) pacientes da sua série de 27 pacientes⁴³. Vacherón et al, observaram a presença de PTC em 1 (11,1%) dos seus nove pacientes analisados⁸. Miller & Stromland, evidenciaram presença de PTC em 40% dos 25 pacientes estudados⁵. Cronemberger et al, encontraram a presença de PTC em sete dos 16 pacientes em sua série, correspondendo a 43,8%⁴⁵. Verzijl et al, encontraram PTC em 16 (44%)

pacientes de sua série⁹. Martins et al, em 2001, constataram PTC em todos os cinco pacientes estudados¹⁶. Neste trabalho, o PTC esteve presente em 21 pacientes dos 42 estudados, sendo responsável por 61,8% dos 34 pacientes que apresentaram alterações ortopédicas. Estas incidências demonstram ser esta a alteração ortopédica associada mais freqüente.

Um dos aspectos que chamou a atenção neste estudo, foi que todos os casos de PTC atendidos na AACD-PE, tinham sido tratados de forma cirúrgica em outros Serviços, e todos apresentaram recidiva das deformidades. Isto demonstra a rigidez das deformidades do PTC associados à Seqüência de Möbius.

Pierson et al, em 1974, relataram alterações ortopédicas dos membros superiores em seis dos nove pacientes estudados, com malformações de dedos, uns com clinodactilia, outros com polidactilia, braquidactilia e ausência da falange distal⁴⁰. Kuhn, em 1988, descreveu o caso de um paciente com 11 anos de idade, do sexo feminino, e enfatizou os aspectos radiográficos da Seqüência. O paciente apresentava no período neonatal, contraturas em flexão dos dedos e hipoplasia das mãos³¹. Neste trabalho foi evidenciado alterações ortopédicas nos membros superiores em sete pacientes.

Neste estudo, seis pacientes apresentaram escoliose tóraco-lombar, correspondendo a 14,3% dos 42 casos estudados. Abramson et al, constataram escoliose em cinco (19%) pacientes de sua série de 27 pacientes⁴³. Kuhn relatou o caso de um paciente com SM, que apresentava escoliose associada³¹. Este elevado índice de deformidades no tronco pode ser devido a uma causa desconhecida, idiopática, ou ser decorrente de um desequilíbrio de causa neuro-muscular.

A Seqüência de Möbius pode estar associada a Síndrome de Poland, caracterizada por ausência esternocostal do músculo peitoral maior, com graus variáveis de defeitos nos membros superiores^{11,32,36}. Alguns autores a consideram uma síndrome independente, porém outros afirmam

que as síndromes de Poland, de Möbius e Poland-Möbius são variações de uma mesma condição^{11,36}. Neste estudo foi encontrado um paciente portador da associação dessas duas síndromes, que apresentava dextrocardia, caso semelhante ao descrito por Boch-Banyeras et al³⁴. Abramson et al, destacaram, a presença de hipoplasia do músculo peitoral em três pacientes, mau desenvolvimento mamário em um e limitação da amplitude articular do ombro em decorrência da ausência de escápula⁴³. Miller & Stromland, observaram a Síndrome de Poland em dois (8%) pacientes de sua série⁵. Estes achados confirmaram a relação das Síndromes de Möbius e Poland⁴³.

No presente estudo, quatro pacientes eram portadores de paralisia cerebral. Um possuía a forma tetraparética espástica com componente distônico, um portador de PC diparética espástica, um com diparesia espástica com predomínio à direita, e o outro com paralisia do tipo coreatetóide. Esses pacientes provavelmente apresentaram anóxia devido às alterações faciais apresentadas, o que provavelmente dificultou o componente respiratório, comprometendo ainda mais o quadro motor e cognitivo.

Apesar do misoprostol ser sabidamente responsável por uma série de malformações congênitas^{13,14,17}, e em especial a Seqüência de Möbius³¹, no presente estudo não se observou a associação entre a frequência de deformidades ortopédicas em portadores dessa Seqüência, cujas mães fizeram uso ou não do misoprostol no primeiro trimestre de gestação.

CONCLUSÕES

Após análise dos achados ortopédicos dos 42 portadores da Sequência de Möbius pode-se concluir que:

As anomalias ortopédicas, estão frequentemente presentes em portadores da Sequência de Möbius, sendo o pé torto congênito a malformação ortopédica mais encontrada nestes pacientes;

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a frequência de anomalias ortopédicas em portadores da Sequência de Möbius, nos casos em que as mães fizeram uso ou não de misoprostol durante a gestação.

REFERÊNCIAS

1. Borro LD, Alonso EV, Balcardel AB. Síndrome de Möbius: análisis clínico y genético. *Anales Soc Mex Otorrinolar* 1989; 4:313-317.
2. Da Cruz RL, Perim Júnior D, Radwanski HN. Síndrome de Möbius. *Rev Bras Cir* 1997; 87(2): 85-92.
3. Fontenelle L, Araújo APQC, Fontana RS. Síndrome de Möbius. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(3-B): 812-814.
4. López-Laso E, Navero JLP, Rodriguez M, Leon RC, de la Rosa I, Jabalquinto MJV. Síndrome de Möbius y episodio aparentemente letal. *An Pediatr* 2005; 62(4): 373-377.
5. Miller MT, Strömmland K. The Möbius Sequence: a Relook. *J AAPOS* 1999; 3(4):199-208.
6. Santos LPF, Ventura LMVO, Almeida HC, Miller M, Colier AC. Achados oftalmológicos em 28 crianças portadoras de Sequência de Möbius. *Arq Bras Oftalmol* 2004; 67(4):591-595.
7. Terzis JK, Noah EM. Möbius and Möbius-like patients: etiology, diagnosis and treatment options. *Clin Plastic Surg* 2002; 29:497-514.
8. Vachéron JSZ, Ramírez RR, Arroyo MI, Cabrera JJG. Syndrome de Möbius i diplegia facial congênita. *Rev Med Hosp Gral* 1981; 44(3):102-106.
9. Verzijl HTFM, van der Zwaag B, Cruysberg JRM. Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 2003; 61:327-333.
10. Barbosa RC, Nogueira, MB & Giacheti CM. Síndrome de Moebius relacionada ao uso do misoprostol (Cytotec®) como abortivo. *RBPS* 2005;18(3):140-144.
11. Kumar D. Möbius syndrome. *J Med Genet* 1990; 27:122-126.
12. Moreira ATA, Teixeira S, Ruthes HI, Miranda AB, Guerra DC. Síndrome de Möbius associada à artrogripose: relato de caso e revisão de literatura. *Arq Bras Oftalmol* 2001; 64(6): 576-579.

13. Pupo Filho RA, Cardoso TAL, Martins JRO, Michele JÁ, Carvalho Filho JF, Moraes M G, Duarte MSN. Síndrome de Möbius, uma patologia emergente no Brasil. *Rev Paul Pediatría* 1999; 17(2):91-94.
14. González CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SMM, Paz JA, Huson SM, Holmes LB. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351:1624-1627.
15. Gonzalez CH, Vargas FR, Perez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, Leone CR, Correa Neto J, Lierena Junior JC, Almeida JCC. Limb deficiency with or without Möbius Sequence in seven brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 47:59-64.
16. Martins RHG, Nakanishi M, Dias NH, Souza JC, Tamashiro IA. Sequência de Möbius: manifestações clínicas e avaliação auditiva. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001; 67(4):440-444.
17. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho KFA, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IVD, Larrandaburu M, Safattle H, Meloni VFA, Koren G. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338 (26):1881-1885.
18. Sanchez O, Guerra D. Síndrome de Möbius: fetopatia por Misoprostol. Reporte de un paciente. *Invest Clín* 2003; 44(2):147-153.
19. Lammens M, Moerman P, Fryns JP, Schröder JM, Spinnewyn D, Casaer P, Dom R. Neuropathological findings in Möbius syndrome. *Clin Genet* 1998; 54:136-141.
20. Larrandaburu M, Schüler L Ehers JA, Reis AM, Silveira EL. The occurrence of Poland and Poland-Möbius syndromes in the same family: further evidence of their genetic component. *Clin Dysmorphology* 1999; 8:93-99.

21. Rogers GL, Hatch GF, Gray I. Möbius Syndrome and Limb Abnormalities. *J Pediatr Ophthalmol* 1977; 14(3):134-138.
22. Verzijl, H. T. F. M.; Padberg, G. W.; Zwarts, M. J.: The Spectrum of Mobius syndrome: an electrophysiological study. *Brain*; 2005;128(7):1728-1736.
23. Lipson, T.; Webster, W.; Weaver, D. D.: The Moebius syndrome: aetiology, incidence of mental retardation, and genetics. *J Med Genet* 1990; 27(8):533-534.
24. Roth M. G. M.; Garcias F. L.; Ferreira F. L.; Roth J. M.: Seqüência de Moebius. *Arq Cat Med*; 1996; 25(1):61-64.
25. Martí-Herrero M.; Cabrera-López, J. C.; Toledo L.; Pérez-Candela V.; Bonnet D.: Síndrome de Moebius. Três formas diferentes de presentación. *Rev Neurol* 1998; 27(160):975-978.
26. Baraitser, M.: Genetics of Mobius Syndrome. *J Med. Genet* 1977; 14:415, 1977.
27. Becker-Christensen & F.; Lund, H. T.: A family with Möbius Syndrome. *J Pediatr* 1974; 84:115-117.
28. Gilberg, C. & Steffenburg, S.: Autistic behavior in Moebius Syndrome. *Acta Paediatr. Scand* 1989; 78:314-316.
29. Gilberg C.; Winnergård I.: Childhood Psychosis in a Case of Moebius Syndrome. *Hippokrates Verlag GmbH* 1984; 15:147-149.
30. Bandim JM, Ventura LO, Miller MT, Almeida HC, Costa AES. Autism and Möbius sequence: an exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003;61(2-A):181-185.
31. Kuhn, M. J.: Radiologic findings in Mobius Syndrome. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 1988; 55(2):167-170.

32. Jones K. L.: Smith - Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênicas. 5.^a edição, 1.^a edição brasileira, 230-231, 1999.
33. Araújo, M.P.; Maiata, M.P.; Antônio, J: Síndrome Möebius-Poland: relato de caso. Rev Méd 1999;78(3):371-377.
34. Boch-Banyeras, J. M.; Zuanasbar, A.; Puig, A.; Català, M.; Cuatrecasas, J. M.: Poland-Möbius Syndrome associated with dextrocardia. J Med Genet 1984; 21(7):70-71.
35. Cetin II; Aktas, D; Tunçbilek, E.: Ipsilateral Foot and Contralateral hand anomalies in a patient with Poland-Möebius Syndrome. Eur. J. Med. Genet 2005; 48(2):183-187.
36. Collins D. L.; Schimkie R. N.: Moebius syndrome in a child and extremity defect in her father. Clin Genet 1982; 22: 312-331.
37. Kuklik, M.: Poland-Möbius Syndrome and Disruption Spectrum Affecting the Case Face and Extremities: A review paper and presentation of five cases. Acta Chir Plast 2000; 42(3): 95-103.
38. Milani, J.A.; Caldeira, J.A.: Síndrome de Möebius: relato de caso com anomalia de poland. Arq Bras. Oftalmol 1984; 47(3):115-117.
39. Silvani, S. H.; DeValentine, S. J.; Karlin, J. M.; Scurran, B. L.: Mobius' Syndrome and talipes equinovarus. A case report. J Am Podiatry Assoc 1981; 71(11):604-606.
40. Pierson, M.; Tridon, P.; André, J. M.: Syndrome de Moebius Associe a des Malformations des Extremités. A Propos de Cinq Observations. J Génét. Hum 1974; 22(4):329-340.
41. Temtamy, S. A.; McKusick, V. A.: The genetics of hand malformations. Birth 1978; 14:73-91.
42. Approbato, M. S.; Batista, S. R.; Fonseca, T. D.; Ximenes, R. O.; Santana Júnior, C. A. S: O misoprostol na gestação. Femina 2002; 30(5):293-295.

43. Abramson, D. L.; Cohen Junior, M. C.; Mulliken, J. B.: Mobius Syndrome: classification and grading system. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1998; 102(4):961-967.
44. Criado, J. R. & Aytés, A. P.: Mobius Sequence, Hypogenitalism, Cerebral, and Skeletal Malformations in Two Brothers. *Am J Med Genet* 1999; 86:492-496.
45. Cronemberger, M. F.; Moreira, J. B. C.; Brunoni, D.; Mendonça, T. S.; Alvarenga, E. H. L.; Rizzo, A. M. P. P.; Diogo, S. M. M.: Ocular and clinical manifestations of Moebius' Syndrome. *J Ped Ophthalmology & Strabismus* 2001; 38(3):156-162.
46. Strömland, K.; Sjögren, I.; Miller, M.; Gillberg, C.; Wentz, E.; Johansson, M.; Nylén, O.; Danielsson, A.; Jacobsson, C.; Andersson, J.; Fernell, E.: Mobius Sequence – a Swedish multidiscipline study. *Eur J Paediatr Neurol*.2002; 6(1):35-45.
47. Almeida MBV, Rolim Filho EL, Malheiros Júnior HÁ, Amaral APCA, Almeida RC, Gusmão AMV. Síndrome de Moebius. *Rev Bras Ortop* 2004; 39(7): 382-389.
48. Kozin, S. H.: Upper-Extremity Congenital Anomalies. *J Bone Joint Surg* 2003; 85(A):1564–1576.
49. van der Zwaag B, Verzijl HT, Wichers KH, Beltran-Valero de Bernabe D, Brunner HG, van Bokhoven H, Padberg GW. Sequence analysis of the PLEXIN-D1 gene in Möbius syndrome patients. *Pediatr Neurol* 2004; 31(2): 114-118.