

PROTOCOLO DE EMERGÊNCIAS

SÍNDROME DE WILLIAMS (SW)

DEFINIÇÃO

É uma patologia de origem genética, pouco frequente, causado por uma deleção no braço longo do cromossomo 7 (7q11.23), que se caracteriza principalmente por dismorfias, déficit intelectual, cardiopatia congênita (80%) e hipercalcemia (15-45%).

ORPHA:904		
<u>Nível de classificação:</u> Patologia	Herança: Autossômica dominante	OMIM: 194050
Sinônimos: Deleção 7q11.23 Monossomia 7q11.23 Síndrome de Williams-Beuren	Idade de início: Neonatal, Prenatal	UMLS: C0175702
	CID-10: Q93.8	MeSH: D018980
	CIE-11: LD44.70	GARD: 7891
		MedDRA: 10049644
Prevalência: Desconhecido		

Resumo

A Síndrome de Williams é uma patologia genética causada por uma microdeleção que envolve o gene codificador da elastina, causando anomalias congênitas e predisposição a alterações do tecido conjuntivo e das artérias. É causado pela ausência ou deleção parcial do braço longo do cromossoma 7. Se estima uma prevalência de 1/7.500 nascimentos. As características clínicas mais comuns incluem déficit intelectual, com linguagem preservada, atraso do crescimento somático, facies característica (espessamento periorbitario com epicanto, íris estrelada, nariz achatado e largo, hipoplasia dentária, bochechas proeminentes, lábios grossos e micrognatia) e alterações endócrinas.

Normalmente se apresenta ao nascimento com alterações vasculares, em especial a estenose supra-avalvular aórtica ou coarctação da aorta além de hipercalcemia. Os pacientes podem apresentar anomalias de artérias coronárias, renais (sendo esta causa de hipertensão arterial) e das artérias pulmonares e cerebrais. As alterações do tecido conjuntivo podem ser causa de hérnias, divertículos intestinais e prolapso retal. Também podem apresentar anomalias hormonais, como hipotireoidismo, hipercalcemia e puberdade precoce, além de outras alterações como estrabismo, erros de refração e hiperacusia. A hipercalcemia pode, em certas ocasiões, provocar hipercalciúria, nefrocalcinose e anomalias no electrocardiograma.

Na maioria dos recém-nascidos com diagnóstico de Síndrome de Williams se observam transtornos arteriais secundários às alterações da falta de elastina. As estenoses podem afetar todas as artérias do corpo geralmente até o término do crescimento somático. A

estenose aórtica supravalvular é uma das alterações cardiovasculares mais frequentes do quadro.

Em torno de 20% das crianças falecem durante os dois primeiros anos de vida, principalmente por complicações da cardiopatia congênita.

Informação para o serviço de ambulâncias

Sinônimos

Deleção 7q11.23 ; Monosomia 7q11.23 ; Síndrome de Williams-Beuren

Mecanismo

Ausência ou deleção parcial do braço longo do cromossoma 7 (7q11.23) com perda de 28 genes, incluindo o gene da elastina.

Riscos particulares em uma urgência

Por:

- Palpitações, dispnéia, síncope e dor precordial
 - Considerar isquemia miocárdica
 - Por alterações nas artérias coronárias e iniciar protocolo de infarto agudo de miocárdio (ECG e dosagem de troponina)
 - **Por estenose supravalvular aórtica** (ecocardiografia com avaliação de gradiente Ao-VE, possível hipertrofia ventricular e déficit segmentar). Esta afecção também pode provocar edema agudo de pulmão.
 - Considerar prolongamento do intervalo QTc e arritmias ventriculares, solicitar ECG.
 - **Evitar** medicação que prolongue o intervalo QT (antidepressivos, antibióticos como quinolonas, amiodarona, haloperidol) e aqueles que induzem taquicardia. Iniciar terapia com betabloqueadores
 - Considerar isquemia cerebral (solicitar TC cerebral se houver déficit neurológico focal)
 - Considerar hipercalcemia como causa de hipotonia
- Crise hipertensiva
 - Considerar estenose de artéria renal, coarctação de aorta, solicitar ecoDoppler cardíaco e renal e aferir a pressão arterial nos membros superiores e inferiores
 - **Evitar** inibidores da ECA até descartar estenose de artérias renais mediante eco Doppler
 - Considerar risco de hemorragia intracraniana (TC de crânio se necessário)

- Abdomen agudo, hematêmese/hematoquezia, com ou sem choque hipovolêmico
 - Considerar hemorragia digestiva, perfuração intestinal por enfermidade diverticular (protocolo de choque hipovolêmico, avaliação por cirurgia geral ou gastroenterologia)
 - Considerar hipercalcemia como fator que piora a dor abdominal
- Hemorragia
 - Considerar possível anticoagulação do paciente secundária à arritmia

Tratamentos habitualmente prescritos a longo prazo

- Cirurgia cardiovascular (em especial da aorta)
- β bloqueadores, furosemida, espironolactona, outros antihipertensivos (captopril ou clonidina podem ser usados em urgências)
- Marcapassos
- Anticoagulantes (verificar INR) por arritmia
- Corticóides ou bisfosfonatos (por hipercalcemia persistente)
- En caso de extração dentária ou outros procedimentos odontológicos instrumentados: considerar profilaxia antibiótica com amoxicilina 50 mg/kg (máximo 2 g) 1 hora antes do procedimento
- Em caso de ciclos menstruais muito abundantes devido a anticoagulação: considerar o uso de anticoncepcional

Indícios, precauções e outros riscos

- Em pacientes que recebem anticoagulação, evitar medicamentos que piorem a agregação plaquetária (aspirina, ibuprofeno, etc.) e evitar, se possível, injeções intramusculares. Em caso de traumatismos, considerar hemorragias internas. Solicitar estudo por imagens

Particularidades da atenção médica pré-hospitalar

- Organizar o transporte até o hospital (considerar o nível de complexidade deste) e aconselhar a equipe médica da urgência, especialmente a equipe de atenção cardiovascular.
- Ter em conta protocolos de reanimação cardiopulmonar na ambulância.
- Avisar à equipe de acolhida hospitalar sobre a chegada do paciente e sua patologia. Hospitalizar o paciente, considerar internação na UTI para estabilização.
- Ante hemorragias em pacientes anticoagulados, mesmo as consideradas leves (como as da cavidade oral ou nasal) pressionar com firmeza com uma gaze para controlar o sangramento.

Informações que podem facilitar o cuidador ou acompanhante

É aconselhável que o cuidador apresente um resumo do histórico médico do paciente que inclua: histórico, exames realizados e tratamento, se houver. Considere ter acesso fácil aos links recomendados para otimizar as informações sobre o SW

Para saber mais (links recomendados)

<https://williams-syndrome.org/spanish>

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=904

COMPLICAÇÕES

Estenose supravalvular aórtica

Aproximadamente 80% das crianças com síndrome de Williams sofrem de estenose aórtica supravalvar, que pode se apresentar em formato de ampulheta ou ser um segmento longo (~15%). Estenoses graves exigirão intervenção cirúrgica, são aproximadamente em 30%.

Estenose pulmonar

As estenoses pulmonares e de ramos pulmonares são comuns na infância, mas muitas vezes melhoram com o tempo quando ocorrem isoladamente.

Isquemia miocárdica por anomalias de artérias coronárias

Pode manifestar-se como estenose do óstio coronário, dilatação arterial ou obstrução do fluxo da artéria coronária pela válvula aórtica, pela crista sinotubular ou por uma combinação de ambas. É possível avaliar o fluxo arterial coronariano por meio de tomografia e/ou ressonância magnética, angiografia coronariana.

A fisiopatologia da dilatação das artérias coronárias é resultado do aumento da pressão e da turbulência a que as artérias coronárias estão submetidas devido à ejeção do ventrículo esquerdo.

Síndrome da Aorta Torácica (SAT)

Pode incluir uma coarctação discreta no istmo aórtico, mas também inclui um estreitamento de segmento longo que pode envolver a aorta desde a região supravalvar até o diafragma; aproximadamente um quarto dos pacientes terão estenose grave. Aferir a pressão arterial nas extremidades inferiores.

Estenose das artérias renais

Geralmente encontrado na origem das artérias renais, ≈40% dos pacientes com SW com hipertensão sistêmica demonstraram ter estenose de artérias renais. Recomendado ultrassom com dopplerfluxometria abdominal.

Síndrome de QT longo

O prolongamento do QT foi relatado em 13% dos indivíduos e pode contribuir para o aumento do risco de morte súbita. $QTc > 440$, $QTc \geq 500$ milissegundos é indicador de alto risco de morte súbita. Realizar ECG durante as consultas.

Arteriopatía cerebral

Pode causar isquemia ou hemorragia. Em caso de cefaléias recorrentes com resposta limitada aos medicamentos, indicar avaliação neurológica e eventual angiografia cerebral não invasiva.

Alterações gastrointestinais

A doença do tecido conjuntivo pode causar hérnias, diverticulose e prolapso retal. A hipercalcemia e o hipotireoidismo podem causar ou piorar a constipação. Em caso de dor abdominal aguda ou recorrente e distúrbios do ritmo evacuatório, sugere-se avaliação por cirurgia e gastroenterologia.

Alterações endócrinas

Incluem hipercalcemia, que às vezes requer tratamento com corticosteróides ou bifosfonatos, como o pamidronato (além de limitar o cálcio na dieta e evitar a suplementação de vitamina D), hipotireoidismo (tratado com levotiroxina) e puberdade precoce (tratada, se necessário, com agonistas de GnRH). O atraso no crescimento é comum, tanto como característica da síndrome quanto secundário, principalmente na primeira infância, devido a problemas alimentares.

Alterações em outros órgãos e sistemas, como visão e audição, requerem as terapias habituais para cada condição.

SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

Morte súbita

O risco de colapso cardiovascular parece ser maior na presença de estenose da artéria coronária, obstrução grave da via de saída ventricular e arritmias do tipo fibrilação ventricular foram correlacionadas com a presença de prolongamento do intervalo $QTc \geq 500$ milissegundos. Também pode ocorrer sob anestesia geral, como resultado da diminuição da pressão de perfusão da artéria coronária.

Hipertensão arterial

A hipertensão sistêmica está presente em $\approx 50\%$ dos pacientes adultos com SW, pode ocorrer em qualquer idade e está ocasionalmente associada à estenose da artéria renal e

à coarctação da aorta. Os bloqueadores dos canais de cálcio do tipo dihidropiridina são medicamentos eficazes. O uso de terapia com betabloqueadores para hipertensão tem o benefício adicional atraente de diminuir potencialmente o risco de arritmia ventricular ou de aumento da resposta adrenérgica, bem como morte súbita, em pacientes com prolongamento do intervalo QTc. Aferir a pressão arterial anualmente.

ANESTESIOLOGÍA

Pacientes com SW apresentam risco aumentado de isquemia miocárdica, deterioração hemodinâmica aguda e morte súbita devido às anormalidades cardiovasculares, especialmente no contexto de sedação e anestesia.

Existe uma correlação especial entre a SW e a Síndrome de Kounis, que se apresenta, como reação à administração de alguns medicamentos, com espasmos coronários alérgicos, infiltração eosinofílica pulmonar, reações cutâneas e elevação da triptase sérica. Dentre os medicamentos mais associados podemos citar: etomidato, cisatracúrio, midazolam, látex e contrastes iodados, que são utilizados durante o ato anestésico. Devemos levar em consideração as características faciais (micrognatia) e anomalias dentárias presentes na SW, avaliar a presença de via aérea difícil e antecipar a dificuldade para intubação e/ou ventilação endotraqueal. Além da deficiência intelectual, a condição geralmente é acompanhada de hipotonia e frouxidão articular. No nível emocional, sua personalidade costuma ser ansiosa e pode facilmente ficar agitado diante de qualquer evento estressante, como a indução anestésica.

Recomenda-se que todos os procedimentos cirúrgicos, sejam eles menores ou maiores, sejam realizados na sala de cirurgia.

Recomendaciones no periodo pré-operatorio:

A Williams Syndrome Foundation e a Academia Americana de Pediatria recomendam uma avaliação pré-operatória completa uma a duas semanas antes do procedimento cirúrgico, incluindo avaliação do atraso no desenvolvimento e do estado emocional do paciente.

Eles são descritos abaixo:

1. Avaliar a via aérea: verificar as características mandibulares e dentárias, para antecipar a possibilidade de via aérea difícil.
2. Recomenda-se a realização de dosagem de cálcio e testes de função tireoidiana antes do procedimento.
3. Avaliação cardiológica completa antes da cirurgia, incluindo: exame clínico em busca de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca. Sugere-se a realização de exames de imagem como angiotomografia e ecocardiograma, para que o paciente possa ser classificado em um dos seguintes grupos:

Recomendações no periodo intraoperatório:

Quanto ao manejo intraoperatório, em 2015, fizeram uma série de recomendações de acordo com o nível de estratificação de risco do paciente:

RISCO DO PACIENTE	Planejamento Pre anestésico	Indução e manutenção das Anestesia	Emergência anestésica
<p>BAIXO</p> <p>ECG normal Ecocardiograma normal Anomalias extracardíacas mínimas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação preanestésica 1 a 2 semanas antes da cirurgia. - Avaliar via aérea. - Risco cardiológico. - Avaliar alterações de outros órgãos - Continuar beta bloqueantes até o dia da cirurgia - Indução anestésica em área equipada que permita atender uma PC em caso necessário. - Contar com drogas de ressuscitação preparadas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Minimizar o tempo de NPO. - Premedicação oral para acalmar o paciente. - Monitoração Multiparamétrica: ECG com 5 derivações - Indução preferentemente endovenosa, lenta e titulada. - Idealmente ter linha venosa pre indução - Usar anestesia balanceada com drogas que mantenham a estabilidade hemodinâmica. - Tratar as variações do segmento ST con vasopressores. 	<ul style="list-style-type: none"> - Atentar para a presença de taquicardia ou variações no electrocardiograma durante indução anestésica. - Manejo multimodal da dor e tremor posoperatorio. - Monitorização na recuperação por lo menos 2 horas após intervenção
<p>MODERADO</p> <p>Estenose leve de um ramo da artéria pulmonar, hipertensão, estenose Supravulvar Aórtica Leve a Moderada (<40 mmHg). Outras anomalias cardíacas leves: ex. Defeito septal ventricular, estenose supravulvar aórtica ou pulmonar, hipertrofia ventricular esquerda leve, estenose pulmonar de leve a moderada. Enfermidade extracardíaca significativa: via aérea difícil ou refluxo gastroesofágico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar transferir a um centro especializado con cardiología pediátrica e anestesia pediátrica en cirurgías eletivas - Avaliação preanestésica 1 a 2 semanas previas ao procedimiento. - Continuar beta bloqueadores até o día da cirurgia. - Indução anestésica em área equipada que permita atender uma PC se necessário. (sala de operações, UCI). - Contar com drogas de ressuscitação preparadas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Minimizar o tempo de NPO. - Idealmente, iniciar premedicação oral para acalmar o paciente. - Monitoração Multiparamétrica - Indução preferentemente endovenosa, lenta e titulada - Idealmente ter linha venosa pré indução - Aplicar anestesia balanceada com drogas que mantenham la estabilidad hemodinámica. - Tratar as alterações do segmento ST con vasopressores. 	<ul style="list-style-type: none"> - Atentar para a presença de taquicardia ou alterações electrocardiográficas durante indução anestésica. - Manejo multimodal da dor e tremor posoperatorio. - Monitorização na recuperação por pelo menos 6 horas.
<p>ALTO</p> <p>Estenosis Supravulvar Aórtica Severa (>40 mmHg) Sinais de isquemia Enfermidade coronaria demonstrada Hipertrofia ventricular esquerda severa Enfermidade do trato de saída biventricular QTc prolongado no electrocardiograma</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A equipe de anestesia pediátrica e cardíaca deve ter apoio conjunto e compartilhar ideias sobre o manejo. - Realizar o procedimiento em um centro que disponha de ECMO. - Indução anestésica deve ser em uma área que permita atender uma parada cardíaca: sala de operações, UCI. - Ter drogas de ressuscitação preparadas: vasopressores. - Assegurar que a equipe de ECMO está disponível 	<ul style="list-style-type: none"> - Colocar una vía endovenosa para prehidratar o paciente. - Idealmente, iniciar premedicação oral para acalmar o paciente. - Monitoração Multiparamétrica - Indução endovenosa con etomidato, fentanil e ketamina. - Aplicar anestesia balanceada com drogas que mantenham a estabilidad hemodinámica. - Tratar as alterações do segmento ST con vasopressores. - Considerar a monitoração direta da contratilidade miocárdica com ecocardiograma intraoperatorio, nos casos mais complicados. - Instalar ECMO de forma rápida se ressuscitação inicial não for exitosa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Atentar para presença de taquicardia ou alterações no electrocardiograma durante indução anestésica. - Manejo multimodal da dor e tremor posoperatorio. - Monitorização na recuperação por peo menos 6 horas. - A Recuperação deve encontrar-se apta para manobras de ressuscitação e colocação de ECMO, em caso de emergencia. De preferencia a recuperação deve ser realizada na UCI.

Abaixo damos uma série de recomendações gerais a serem levadas em consideração durante a anestesia de um paciente com Síndrome de Williams:

- A anestesia para pacientes com SW deve ser realizada em centro especializado que conte com cardiologistas e intensivistas pediátricos, devido ao alto risco de eventos cardíacos adversos durante a anestesia geral (11%). Os pacientes de maior risco são aqueles que apresentam estenose aórtica supravalvar.
- Sugere-se que a internação hospitalar seja na noite anterior ao procedimento, limite o jejum com ingestão de líquidos até 30 minutos antes do procedimento (máximo 1 copo pequeno de água pura) ou inicie fluidoterapia intravenosa de manutenção, principalmente em pacientes menores de cinco anos de idade .
- Agendar o caso no primeiro turno do programa cirúrgico, para limitar o tempo de jejum.
- A ansiedade pode ser acompanhada de taquicardia, por isso devem ser utilizadas técnicas farmacológicas e não farmacológicas para reduzir a ansiedade. Recomenda-se pré-medicação com benzodiazepínicos.
- A sala cirúrgica deve estar silenciosa durante a indução da anestesia. Se prefere indução intravenosa sobre inalatória com sevoflurano.

O propofol deve ser evitado devido aos seus efeitos hemodinâmicos, especialmente em pacientes de risco moderado a grave.

- Uma combinação de cetamina, midazolam e fentanil pode ser uma boa escolha.
- Intubação endotraqueal em plano anestésico adequado.
- Evite succinilcolina devido à liberação de potássio.
- Extubação com padrão ventilatório adequado e em plano não superficial

.TRATAMENTOS FREQUENTES

A intervenção cirúrgica é mais comumente realizada para SVAS

A intervenção transcater é mais comumente usada para PAS periférica.

Aqueles cujo intervalo QTc sugere prolongamento (≥ 440 milissegundos) devem ser encaminhados ao cardiologista pediátrico

RECOMENDAÇÕES GERAIS

O MONITORAMENTO CARDÍACO RIGOROSO DURANTE O PRIMEIRO ANO DE VIDA É ESPECIALMENTE INDICADO, ASSIM COMO OS NÍVEIS SÉRICOS DE CÁLCIO DURANTE OS PRIMEIROS DOIS ANOS DE VIDA E O PLANEJAMENTO CUIDADOSO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DEVIDO AO RISCO AUMENTADO DE COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DURANTE A CIRURGIA

Exame a cada 3 meses durante o primeiro ano de vida, depois anualmente até os 5 anos e a cada dois ou três anos a partir de então

Pressão arterial de todas as 4 extremidades em cada consulta até a adolescência

ECG em cada visita para avaliar QTc

ECG ambulatorial de 24 horas com 1 ano de idade, anualmente até os 5 anos de idade e a cada dois anos a partir de então

Ecocardiografia na apresentação, pelo menos uma vez por ano até os 5 anos de
--

idade e depois conforme necessário
Tomografia ou ressonância magnética da aorta se houver EAG grave; Imagens dos vasos da cabeça e pescoço também devem ser consideradas.
Ultrassonografia renal se houver hipertensão ou se forem auscultados sopros abdominais
Ultrassonografia carotídea se houver sopros carotídeos presentes

Criação, ajustes e revisões médicas

- Dra. Katherine Massa
- Dra. Raisa Ingunza
- Dr. Alberto Morales
- Dr. Bruno Vogas
- Dr. Danilo Moretti
- Dr. Sebastián Menazzi

Coordenação

- Almendra Machado - Presidente Asociación Peruana de Síndrome de Williams

Assessoramento

- Javier Guerra – Presidente de Conectiva.Lat
- Dr. Bruno Vogas – UNIFASE-RJ- Brasil

Fontes

1. Morris, C. A., Braddock, S. R. *Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. Pediatrics.* 2020;145(:2) e20193761. doi:10.1542/peds.2019-3761.
2. Thomas Collins R, II, Cardiovascular Disease in Williams Syndrome. *Circulation* Volume 127, Issue 21, 28 May 2013; 2125-2134. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000064
3. Dadlani GH, Mercado C, Roberts V, Blackwelder H, Erickson K, et al Cardiovascular screening in Williams syndrome, *Progress in Pediatric Cardiology*, Volume 58, 2020,101267, ISSN 1058-9813. doi:10.1016/j.ppedcard.2020.101267.
4. Genereviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
5. Orphanet Journal of Rare Diseases

Protocolo elaborado na data: 09/12/2022

Versão do documento: 2

Data da última revisão: 26/10/2023