

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

DOENÇA DE MOYAMOYA: CENÁRIO GERAL E PERSPECTIVA FUTURA

Yasmi Dias Teran Maigua

Trabalho de Conclusão de Curso de
Farmácia - Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr.(a) Maria Aparecida Nicoletti

SÃO PAULO

2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter intercedido por mim sempre e em especial com a recuperação de minha vida.

Aos meus médicos dr. Antônio Barros Carreira, Ricardo Squiapati Graciano, Jefferson Walter Daniel, Luciano Pinheiro Lima Casale e Yuri Marinho Figueira e a suas equipes, por terem se empenhado e cuidado de mim durante minhas cirurgias e estadias no hospital.

Aos meus pais Maria Aparecida e Luis Arturo, ao meu irmão Yuri, a minha madrinha Geralda, meu padrinho Antônio, primos Joyce e Rafael e aos demais familiares que mesmo de longe, apoiaram meus pais e irmão e não perderam a fé e esperança durante minha recuperação e por até hoje estarem ao meu lado me apoiando.

À todos professores, funcionários e Comissão de Graduação da FCF-USP que pude ter contato durante a graduação, agradeço do fundo do meu coração pela assistência e empatia frente a meu quadro de saúde, em especial agradeço minha orientadora que me acompanhou desde do meu primeiro retorno a faculdade, apoiou durante o estágio de Assistência Farmacêutica e na etapa da elaboração do TCC, sem esse apoio prestado por todos vocês da FCF-USP e familiares provavelmente não estaria concluindo minha tão sonhada graduação.

Muito obrigada e saibam que sou e serei eternamente grata a todos e cada um tem um espaço especial em minha vida.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
Lista de Figuras	2
Lista de Tabela	3
Lista de Quadros	4
RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	9
3. MATERIAL E MÉTODOS	9
3.1. Elaboração da pergunta norteadora	9
3.2. Estratégia de busca	10
3.3. Critérios de inclusão	11
3.4. Critérios de exclusão	11
3.5. Critério de elegibilidade	11
3.6. Identificação e Seleção dos Estudos	11
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
4.1. Doença e Síndrome de Moyamoya, comorbidades mais frequentes e metodologias diagnósticas	19
4.2. Tratamentos medicamentosos ou não medicamentosos para Doença ou Síndrome de Moyamoya	22
4.3. Fatores que influenciam no sucesso dos tratamentos	23
4.4. Impacto na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes sob tratamento	25
5. CONCLUSÃO	26
6. REFERÊNCIAS	27

LISTA DE ABREVIATURAS

MMD	Doença de Moyamoya
MMS	Síndrome de Moyamoya
AVC	Acidentes Vasculares Cerebrais
AVCi	Acidentes Vasculares Cerebrais Isquêmicos
AITs	Ataques Isquêmicos Transitórios
TC	Tomografia Computadorizada
RM	Ressonância Magnética
ASD	Angiografia por Subtração Digital
ARM	Angiografia por Ressonância Magnética
ACI	Artéria Carótida Interna
ACA	Artéria Cerebral Anterior
MCA	Artérias Cerebrais Médias
ACP	Artéria Cerebral Posterior
IA	Inteligência Artificial
AAS	Ácido Acetilsalicílico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Angiografia normal	7
Figura 2 - Angiografia paciente com MMD	8
Figura 3 - Estágio da triagem dos estudos	12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Doença e Síndrome Moyamoya, comorbidades mais frequentes e metodologias diagnósticas	13
Tabela 2 - Tratamentos medicamentosos ou não medicamentosos para Doença ou Síndrome de Moyamoya	15
Tabela 3 - Tratamentos medicamentosos ou não medicamentosos para Doença ou Síndrome de Moyamoya	17
Tabela 4 - Tratamentos medicamentosos ou não medicamentosos para Doença ou Síndrome de Moyamoya	18

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estágios Suzuki para doenças de Moyamoya 20

Quadro 2 - Fatores determinantes para os portadores da doença 24

RESUMO

MAIGUA Y.D.T. **Doença de Moyamoya: Cenário geral e perspectiva futura.** 2024. 30 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia - Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras- chave: *moyamoya disease, moyamoya syndrome, rare disease e treatment.*

INTRODUÇÃO: A Doença de Moyamoya (MMD) é considerada rara e de origem ainda desconhecida, mas já foi estudado que há uma condição genética associada ao gene RNF213 relacionada à doença, em consequência disso, membros familiares têm maior susceptibilidade de ter a doença. Todavia, a etnia asiática, principalmente japonesa, possui o maior percentual de indivíduos com Moyamoya. Atinge crianças e adultos, sendo as mulheres mais predisposta a ter a doença que os homens. Até o momento, não se têm um tratamento específico para enfermidade, sendo a cirurgia de revascularização o procedimento padrão para restabelecer o fluxo sanguíneo no cérebro, uma vez que a doença é caracterizada por estenose nos vasos cerebrais. A expectativa e qualidade de vida são dois pontos impactados pela preconização do diagnóstico e tratamento, quanto mais jovem iniciam-se, maior a expectativa de vida e melhor a qualidade de vida desses indivíduos. **OBJETIVO:** Analisar a MMD, comorbidades associadas à doença, métodos diagnósticos, tratamentos e desafios enfrentados pelos portadores da doença. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão integrativa de artigos científicos consultados da base de dados como, *Scientific Electronic Library Online (SciELD)*, *National Center for Biotechnology Information (NCBI-PubMed)*, *National Library of Medicine (MEDLINE)* e *ScienceDirect* e alguns sites, relacionados a MMD nos últimos 23 anos. **RESULTADOS:** Foram selecionados e estudados 17 artigos, sendo 6 a respeito da doença, comorbidades associadas e diagnóstico, 5 sobre tratamentos, 3 sobre fatores que influenciam no tratamento e 3 sobre expectativa e qualidade de vida, sendo muitos deles relatos de casos. **CONCLUSÃO:** Referindo-se a uma doença rara e grave, tem-se a necessidade de mais estudos relacionados a MMD, uma vez que, esta doença é muitas vezes associada às outras comorbidades raras e graves, e que carece de tratamento cirúrgico e multidisciplinar para o portador ter uma melhor qualidade e expectativa de

vida. Há muito a ser explorado a respeito da MMD para a melhoria da qualidade de vida considerando ser uma doença incurável até os dias atuais com alternativas de tratamento bastante limitadas.

1. INTRODUÇÃO

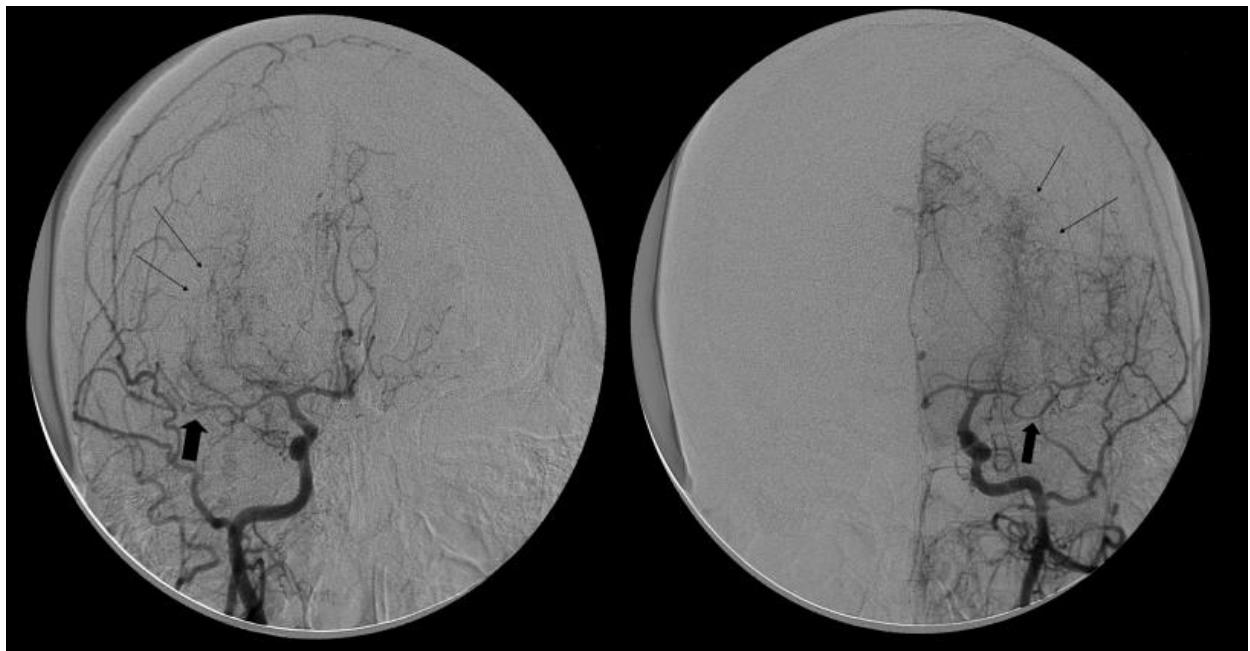
A Doença de Moyamoya (MMD) foi descrita pela primeira vez em 1957 por Takeuchi e Shimizu no Japão. O termo Moyamoya significa algo nebuloso, como uma “nuvem de fumaça”, devido a aparência dos vasos nas imagens de angiografia. É uma doença cerebrovascular de origem ainda desconhecida, caracterizada pela estenose de artérias importantes do sistema cerebral, levando a redução do fluxo sanguíneo e na formação vasos sanguíneos finos, anormais e colaterais (Figuras 1 e 2) (MARTIN *et al.*, 2011).

Figura 1: Angiografia normal



Fonte: Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 31, n. 1, (2011), p. 111-112.

Figura 2: Angiografia paciente com MMD



Fonte: Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 31, n. 1, (2011), p. 111-112.

Denomina-se Síndrome de Moyamoya (MMS), quando há outras doenças subjacentes que possam estar relacionadas a MMD. É uma doença considerada rara e que atinge especialmente indivíduos de origem asiática, mas já foi relatado casos da doença em pacientes de outra etnia (RUPARELIYA *et al.*, 2023).

Como há um cunho genético relacionado ao gene RNF213, estima-se uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença entre membros da mesma família. A taxa de mulheres atingida pela doença é cerca 2 vezes maior que a de homens. Há pacientes adultos e pediátricos acometidos pela doença (LIU *et al.*, 2011).

Os sintomas iniciais são mais frequentes dos portadores da doença são: dores de cabeça, acidentes vasculares cerebrais (AVC), acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCi), acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, ataques isquêmicos transitórios (AITs), hemiparesia, convulsões, déficit cognitivo e de aprendizado (LAVRATTI *et al.*, 2021).

Os métodos diagnósticos são baseados em exames de imagens, entre eles, angiografia, sendo a angiografia por subtração digital o melhor exame para diagnóstico, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e exame genético (LAVRATTI *et al.*, 2021). O tratamento cirúrgico é o único que restaura o fluxo sanguíneo nos pacientes, uma vez que não existe medicação para interromper seu

avanço. O prognóstico é melhor quando o paciente tem a detecção precoce da MMD (ADAMO JUNIOR *et al.*, 2001).

2. OBJETIVO

Avaliar a relevância dos tratamentos, impactos e desafios no cenário nacional e internacional da Doença de Moyamoya.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A estratégia adotada no trabalho foi a elaboração de revisão integrativa (Cochrane, 2022) utilizando-se da Prática Baseada em Evidência (PBE). As etapas definidas para o desenvolvimento da revisão integrativa foram: estabelecer uma pergunta norteadora, definir uma estratégia de busca e critérios de elegibilidade, selecionar estudos relevantes e interpretá-los. Além disso, o “software” “Mendeley” foi utilizado para organizar as citações e bibliografia deste trabalho.

Os seguintes descritores foram utilizados: *moyamoya disease*, *moyamoya syndrome*, *associated diseases*, *diagnoses*, *rare diseases*, *treatment*, *RNF 213 gene in the 17q25 region*, *Circle of Willis*, *pathophysiology moyamoya syndrome or moyamoya disease* e *quality of life* e seus correspondentes em idiomas português e inglês.

As bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *National Center for Biotechnology Information (NCBI-PubMed)*, *National Library of Medicine (MEDLINE)* e *ScienceDirect*, foram utilizadas na estruturação do trabalho, assim como outros materiais relevantes ao tema disponíveis em *sites* de organizações governamentais nacionais e internacionais.

O levantamento da pesquisa deste trabalho foi realizado no período de dezembro de 2023 a fevereiro 2024.

3.1. Elaboração da pergunta norteadora

Aplicou-se o acrônimo PICO, utilizado na Prática Baseada em Evidências para definir a pergunta norteadora. A sigla é um acrônimo para **P**aciente, **I**ntervenção,

Comparação e **O**utcome (desfecho). Para esse estudo, os resultados de cada letra do acrônimo estão exibidos abaixo:

P (população): Pacientes com diagnóstico de Doença de Moyamoya ou Síndrome de Moyamoya;

I (intervenção): Avaliação da disponibilidade de tratamento;

C (comparação): Desfechos do uso de medicamentos como adjuvantes ou paliativos e a opção cirúrgica; e

O (outcome – desfecho): Relevância do tratamento e desafios no cenário nacional e internacional.

Desta forma, fixou-se a seguinte pergunta que conduziu o desenvolvimento do estudo: “*Os medicamentos e tratamentos disponíveis impactam positivamente na qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com a doença ou síndrome de Moyamoya?*”.

3.2. Estratégia de busca

Para a estabelecimento dos quatro temas empregados neste estudo, foi realizada uma análise prévia de artigos, mediante a uma leitura flutuante sobre o tema, posteriormente, estes foram empregados nas bases de dados da *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) - BIREME - OPAS - OMS e Publicações médicas (PubMed) - via National Library of Medicine (NLM)*.

O primeiro tema foi elaborado para os artigos que abrangem sobre os principais sintomas da MMD ou MMS e as metodologias diagnósticas mais usuais. Para tal, usou-se os descritores: (*moyamoya disease or moyamoya syndrome*) and (*symptoms and diagnoses common*).

O segundo tema foi estruturado para os tratamentos disponíveis, medicamentosos ou não, para a MMD ou MMS. Assim, empregou-se os descritores: (*moyamoya disease or moyamoya syndrome*) and (*treatments existing*).

Já o terceiro tema, expõe sobre os fatores que influenciam no sucesso dos tratamentos disponíveis. Deste modo, os descritores (*moyamoya disease or moyamoya syndrome*) and (*factors influence*) and (*treatment*) foram compilados.

O quarto tema, explana sobre como os tratamentos, seja medicamentoso ou não, impactam na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes com MMD ou

MMS. Desta forma, os descritores (*moyamoya disease or moyamoya syndrome*) and (*life expectancy or quality of life*) foram utilizados.

3.3. Critérios de inclusão

Os artigos aptos e selecionados nesta revisão estavam nos idiomas inglês e português, disponíveis na íntegra, completos e compatíveis com o tema abordado. Ademais, outros documentos/artigos que não se encontravam dentro do período estabelecido, mas que acrescentaram qualidade às informações abordadas foram considerados.

3.4. Critérios de exclusão

Resumos e artigos não conclusivos dentro do período definido.

3.5. Critério de elegibilidade

Optou-se por um período de pesquisa dos últimos 23 anos de publicação, com artigos abrangiam sobre MMD ou MMS, sintomas, tratamentos mais frequentes, expectativa e qualidade de vida dos portadores.

3.6. Identificação e Seleção dos Estudos

Após elaboração dos temas, os artigos obtidos foram analisados para verificar se atendiam aos critérios 3.3, 3.4 e 3.5, assim iniciou-se a triagem dos artigos pela exclusão dos artigos duplicados utilizando o *software* “Mendeley”.

A partir desta primeira triagem, foram lidos os títulos e resumos para verificar compatibilidade com os critérios estabelecidos e aos temas, caso em negativo foram excluídos, em seguida, os artigos restantes foram lidos por completo para certificar se de fato poderiam ser utilizados para responder à pergunta norteadora, e foram obtidos 17 artigos que contemplavam o objetivo do desenvolvimento do texto.

Os estágios da triagem dos estudos, foram esquematizados na Figura 3 a seguir, e os estudos descritos nas Tabelas 1, 2, 3 e 4:

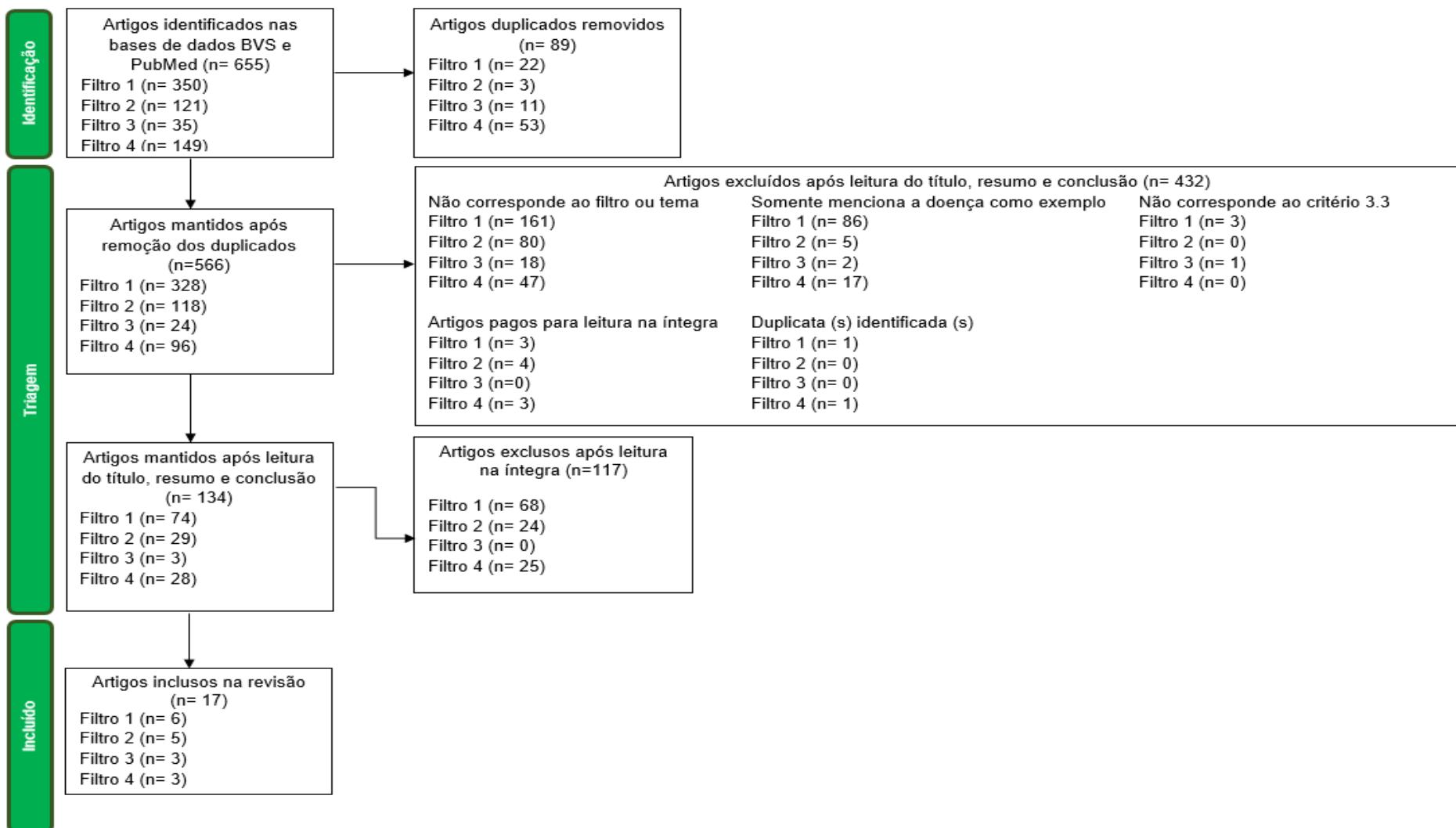


Figura 3 – Estágios da triagem dos estudos. Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Adaptado.

Tabela 1: Doença e Síndrome Moyamoya, comorbidades mais frequentes e metodologias diagnósticas

TÍTULO	AUTORES	PAÍS	ANO DE PUBLICAÇÃO	“n” (amostra)	REVISTA DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO
Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome	R. Michael Scott; Edward R. Smith	Estados Unidos	2009	N/A	New England Journal Of Medicine	Artigo de revisão
Moyamoya disease in children	David M. Ibrahim; Rafael J. Tamargo; Edward S. Ahn	Estados Unidos	2010	N/A	Springer	Artigo original de pesquisa
Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management	Stéphanie Guey; Elisabeth Tournier-Lasserve; Dominique Hervé; Manoelle Kossorotoff	França	2015	N/A	Dove Medical Press	Artigo de revisão
Moyamoya Disease	Miki Fujimura; Oh Young Bang; Jong S. Kim	Suíça	2016	N/A	Frontiers Of neurology and neuroscience	Artigo original de pesquisa

Doença de Moyamoya: um relato de caso	Cahinã Odilon Gobbo da Silva; Rafael Salvajolli Ribeiro	Brasil	2020	1	Brazilian Journal Of Health Review	Relato de caso
A Review of Artificial Intelligence in Cerebrovascular Disease Imaging: Applications and Challenges	Xi Chen; Yu Lei; Jiabin Su; Heng Yang; Wei Ni; Jinhua Yu; Yuxiang Gu; Ying Mao	China	2022	N/A	Current Neuropharmacology	Revisão sistemática

Legenda: N/A: *Not applicable* (Não aplicável).

Tabela 2: Tratamentos medicamentosos ou não medicamentosos para Doença ou Síndrome de Moyamoya

TÍTULO	AUTORES	PAÍS	ANO DE PUBLICAÇÃO	“n” (amostra)	REVISTA DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO
Incidence and Clinical Features of Disease Progression in Adult Moyamoya Disease	Satoshi Kuroda, Tatsuya Ishikawa, Kiyohiro Houkin, Rina Nanba, Masaaki Hokari and Yoshinobu Iwasaki	Japão	2005	63	American Heart Association Journals	Artigo original de pesquisa
Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome	Edward R. Smith; Michael Scott	Estados Unidos	2008	235	Journal Of Neurosurgery	Artigo original de pesquisa
Moyamoya Disease in Early Infancy: Case Report and Literature Review	Catherine Amlie-Lefond; Osama O. Zaidat; Sean M. Lew	Estados Unidos	2011	1	Elsevier / Pediatric Neurology	Relato de Caso e Revisão da Literatura

Moyamoya Disease: A Review of Clinical Research	Tomohito Hishikawa; Kenji Sugiu; Isao Date	Japão	2016	N/A	Acta Medica Okayama	Artigo de revisão
Doença de Moyamoya: Revisão Bibliográfica e Relato de 1 Caso	Vinícius Belaver Lavratti; Antônio Carlos de Andrade Soares; João Luís Corso Bandeira; Flávio Fontana Júnior; Isabella Ávila Pandolfo	Brasil	2021	1	Revista Thêma Et Scientia	Revisão Bibliográfica e Relato de 1 Caso
Moyamoya disease and syndrome: a review	Zeferino Demartini Jr., Bernardo C.A. Teixeira, Gelson Luis Koppe, Luana A. Maranha Gatto, Alex Roman, Renato Puppi Munhoz	Brasil	2022	N/A	Radiologia Brasileira	Artigo de revisão

Legenda: N/A: *Not applicable* (Não aplicável).

Tabela 3: Fatores que influenciam no sucesso dos tratamentos

TÍTULO	AUTORES	PAÍS	ANO DE PUBLICAÇÃO	“n” (amostra)	REVISTA DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO
Risk factors of Moyamoya disease in Canada and the USA	Sydney J. Peerless	Estados Unidos	1997	39	Clinical Neurology And Neurosurgery	Artigo original de pesquisa
Moyamoya disease	Masashi Fukui, Shinji Kono, Katsuo Sueishi, Kiyonobu Ikezaki	Japão	2000	N/A	Wiley Online Library	Artigo de revisão
Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention	Amelia K. Boehme, Charles Esenwa and Mitchell S.V. Elkind	Estados Unidos	2017	N/A	American Heart Association Journals	Artigo original de pesquisa

Legenda: N/A: *Not applicable* (Não aplicável).

Tabela 4: Impacto na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes sob tratamento

TÍTULO	AUTORES	PAÍS	ANO DE PUBLICAÇÃO	“n” (amostra)	REVISTA DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO
Quality of Life in Pediatric Moyamoya Disease	Alexander J. Ball; Gary K. Steinberg; Jorina Elbers	Estados Unidos	2016	30	Elsevier / Pediatric Neurology	Estudo transversal
Doença de Moyamoya: impacto no desempenho da linguagem oral e escrita	Dionísia Aparecida Cusin Lamônica; Camila da Costa Ribeiro; Plínio Marcos Duarte Pinto Ferraz; Maria de Lourdes Merighi Tabaquim	Brasil	2016	1	Revista CoDAS	Relato de caso
Experiências e sentimentos de mães diante da doença de Moyamoya de seus filhos	Daniela B. da Silva; Paula de M.S.Hagemann; Camila Pereira; Carmen M.B.Neme	Brasil	2017	8	Revista Estudos de Psicologia (Campinas)	Análise quantitativa e qualitativa

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão abordados separadamente os estudos esquematizados na triagem e descritos anteriormente nas tabelas 1, 2, 3 e 4, para melhor clareza da contextualização e da complexidade da doença.

4.1. Doença e Síndrome de Moyamoya, comorbidades mais frequentes e metodologias diagnósticas (Tabela 1)

A MMD é uma disfunção cerebrovascular oclusiva crônica gradual que se caracteriza por uma estenose progressiva na porção terminal da artéria carótida interna e uma rede vascular anormal na base do cérebro (FUJIMURA *et al.*, 2016). A MMD passa a ser denominada Síndrome de Moyamoya (MMS) quando há doença subjacente que possa estar relacionada. Quando usado sozinho, sem o modificador distintivo de “doença” ou “síndrome”, “moyamoya” refere-se apenas aos achados distintos na arteriografia cerebral, independentemente da causa (SCOTT *et al.*, 2009).

Anteriormente, notou-se que a MMD atingia especialmente indivíduos da população oriental, porém, está desordem já foi observada em outras populações como, por exemplo, a população americana e europeia (SCOTT *et al.*, 2009). Na população japonesa a taxa de detecção da doença é de 0,94 pacientes e prevalência de 10,5 pacientes por 100.000 pessoas. A proporção de mulheres com a doença é 2,18 vezes maior que para homens (KOSSOROTOFF *et al.*, 2015).

Os picos de maior incidência ocorrem entre 5 e 9 anos e entre 45 e 49 anos (BABA *et al.*, 2008). Na população de origem norte-americana, como Califórnia e Washington, se tem uma taxa de incidência da MMD de 0,086 pacientes por 100.000 habitantes (KOSSOROTOFF *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2016; IBRAHIMI *et al.*, 2010).

Há uma condição genética ligada ao gene RNF 213 (*lócus 17q25*) que acentua a susceptibilidade do desenvolvimento da doença, este fator foi observado principalmente na população do Leste Asiático (FUJIMURA *et al.*, 2016). O gene RNF 213 é determinante para a doença e já foi observado casos de pacientes da Califórnia de origem asiática com incidência semelhante à origem japonesa. O mesmo padrão foi apresentado em paciente havaianos de origem japonesa (KOSSOROTOFF *et al.*, 2015).

O risco de desenvolver a doença em uma família com antecedente da MMD é de 30 a 40 vezes maior que no restante da população, além disso, cerca de 10% a 15% dos pacientes com MMD têm histórico familiar da doença (KIM *et al.*, 2016).

A MMD pode ser classificada segundo os estágios de Suzuki por meio da análise das imagens de angiografia, que demonstra o processo desde o início da estenose na porção terminal da artéria carótida interna (ACI) e o aparecimento de uma rede colateral frágil e profunda até a redução dos vasos com o desenvolvimento simultâneo de irrigação dos ramos da artéria carótida externa. Essa rede colateral desenvolve-se, espacialmente, a partir das artérias perfurantes tálamo-estriadas e perfurantes lentículestriadas. Os estágios Suzuki (Quadro 1) da MMD são (RUPARELIYA *et al.*, 2023):

Quadro 1: Estágios Suzuki para doença de Moyamoya

ESTÁGIOS	CARACTERÍSTICAS
1	Estreitamento da bifurcação carotídea. No exame angiográfico, apenas a porção terminal da ACI está estenosada.
2	Início e aparecimento de moyamoya basal. No exame angiográfico observa-se estenose de todos os ramos terminais da ACI e dos vasos moyamoya profundos.
3	Intensificação da moyamoya basal. No exame angiográfico, os vasos moyamoya profundos apresentam-se intensificados. A Angiografia por Ressonância Magnética (ARM) realizada durante esta fase mostra uma aparência de "nuvem de fumaça". A deflexão da artéria cerebral anterior (ACA) e das artérias cerebrais médias (MCA) é observada.
4	Minimização da moyamoya basal. No exame angiográfico, os vasos moyamoya profundos começam a regredir enquanto as colaterais transdurais começam a aparecer. A deflexão da artéria cerebral posterior (ACP) é observada.
5	Redução de moyamoya. No exame angiográfico observa-se regressão contínua dos vasos moyamoya profundos e

	progressão dos vasos colaterais transdurais.
6	Desaparecimento de moyamoya. No exame angiográfico, os vasos moyamoya profundos desapareceram e há oclusão completa da ACI. O suprimento sanguíneo para as áreas ACA e MCA é derivado principalmente da artéria carótida externa.

Fonte: Rupareliya *et al.* Doença de Moyamoya, 2023. Adaptado.

Concomitantemente com a MMD, já foi presenciado comorbidades como: doença renovascular, aneurismas do polígono de Willis, malformação arteriovenosa, anemia falciforme, neurofibromatose, poliarterite nodosa, síndrome de Down e anemia de Fanconi (ADAMO JUNIOR *et al.*, 2001).

Os pacientes com MMD apresentam em sua maioria sintomas isquêmicos e esses são de suma importância para a identificação da doença. Aproximadamente, 70% dos casos em crianças apresentam tais sintomas, principalmente ataques isquêmicos transitórios (AITs) (KIM *et al.*, 2016). A hemorragia intracraniana é frequente em cerca de 20% dos casos em adultos, e é raro em indivíduos pediátricos (KOSSOROTOFF *et al.*, 2015).

Comumente têm-se a presença de AVC hemorrágico, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCi), AITs, convulsões, dores de cabeça e déficits cognitivos. Os sintomas de hemiparesias ou monoparesias, anormalidades sensoriais e distúrbios de fala, como afasia e disartria são os mais comuns, devido ao envolvimento da circulação anterior estar vinculada (KOSSOROTOFF *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que o diagnóstico preciso e rápido se baseia em imagens nítidas e no conhecimento clínico da anatomia vascular, e não em resultados patológicos pós-operatórios. A angiografia cerebral é o exame mais utilizado no diagnóstico da doença, nele é analisado a anatomia e circulação nos vasos sanguíneos do encéfalo, a qual permite à identificação de anomalias na irrigação da região. A angiografia por subtração digital (ASD) é o padrão ouro no quesito diagnóstico de doenças cerebrovasculares isquêmicas (DCVi), nos últimos anos a inteligência artificial (IA) vem sendo empregada nos casos de DCVi principalmente na detecção auxiliada por computador, previsão e assistência ao tratamento (CHEN *et al.*, 2022).

Outros exames como a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são realizados para concluir o diagnóstico, pois permitem a observação de estenoses e oclusões das áreas cerebral, além do infarto na região. No *lócus* cromossômico 17q25, foi identificado o gene RNF213, e é considerado o primeiro gene de susceptibilidade para a MMD na população asiática. Porém, o mecanismo fisiopatológico que associa o gene RNF213 e as lesões vasculares observada na doença, é ainda desconhecido (SILVA *et al.*, 2020).

Atualmente, há novas técnicas de exames por imagem que possibilitaram melhora no diagnóstico, no monitoramento longitudinal e no acompanhamento pós-cirúrgico. Entre eles:

- RM dinâmica com contraste ponderada pela suscetibilidade: Realizada para medir a capacidade de reserva cerebrovascular em pacientes, para isso, aplica-se o contraste para medir a perfusão cerebral;
- RM funcional: Utilizada para avaliar as alterações hemodinâmicas, para tal, usa-se o oxigênio para avaliar as áreas de ativação cerebral;
- RM funcional em estado de repouso: É considerado o método mais sofisticado para avaliar a organização funcional do cérebro, a qual detecta-se as flutuações espontâneas de sinais dependentes do nível de oxigênio no sangue ao longo do tempo;
- RM de alta resolução: Permite a detecção precoce de alterações vasculares, facilitando o diagnóstico diferencial de diversas causas de estenose arterial; e
- Imagem da parede vascular: O mesmo princípio da RM de alta resolução. (DEMARTINI JUNIOR *et al.*, 2022).

4.2. Tratamentos medicamentosos ou não medicamentosos para Doença ou Síndrome de Moyamoya (Tabela 2)

A Moyamoya é uma comorbidade sem cura e com uma taxa de progressão aproximada de 20% em 6 anos. Há evolução dos casos unilaterais para bilaterais a uma taxa de 14,6% (KURODA *et al.*, 2005), a frequência de progressão de MMD unilateral para bilateral varia entre 10% a 39% e a progressão para MMD bilateral pode ocorrer em pacientes pediátricos e adultos (KELLY *et al.*, 2006).

Os tratamentos existentes baseiam-se em tratar os sintomas mais frequentes, dentre eles temos: o uso de anticoagulantes e antiplaquetários, para prevenir ou

diminuir a progressão de pequenos coágulos sanguíneos dentro dos vasos estreitos (SHANG *et al.*, 2018), medicamentos anticonvulsivos, para os pacientes com quadros de convulsão, medicamento vasodilatadores como, por exemplo, bloqueadores de canais de cálcio, para ajudar a reduzir a dor de cabeça e reduzir os sintomas relacionados aos AITs (HISHIKAWA *et al.*, 2016). Porém, todos esses medicamentos não têm capacidade de impedir a redução dos vasos cerebrais.

O uso do ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel e/ ou outro tienopiridina, podem prevenir a recorrência de ataques isquêmicos, sendo os dois últimos utilizados quando há tolerância ao AAS, portanto, o uso desses medicamentos é somente preventivo (DEMARTINI JUNIOR *et al.*, 2022).

Ainda não há um tratamento específico para doença, com isso o principal recurso terapêutico é a cirurgia de revascularização cerebral, com a finalidade de prevenir episódios isquêmicos e hemorragias, principalmente em pacientes pediátricos, pois resulta numa redução significativa nos episódios isquêmicos (SMITH *et al.*, 2008; AMLIE-LEFOND *et al.*, 2011).

Outros tratamentos não medicamentosos com reabilitação e/ou terapia podem melhorar a qualidade de vida dos portadores da MMD, como, por exemplo, acompanhamento psicológico, fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia, pois estes auxiliam numa melhoria no bem-estar emocional, na comunicação e cognição (SILVA *et al.*, 2017).

Para MMD não há uma estratégia terapêutica específica e eficaz na prevenção ou reversão das anomalias vasculares que a doença causa, todas as intervenções utilizadas são para a prevenção do AVC, porém, não existem dados sobre a existência de algum tratamento a longo prazo comparando o tratamento conservador e cirúrgico (Suwanwela, 2023).

4.3. Fatores que influenciam no sucesso dos tratamentos (Tabela 3)

Sendo uma condição rara, alguns fatores são determinantes para os portadores da doença, dentre eles, são destacados no Quadro 2 (PEERLESS, 1997; BOEHME *et al.*, 2017; FUKUI *et al.*, 2000):

Quadro 2: Fatores determinantes para os portadores da doença

FATOR	
Idade	O fator idade influência nas escolhas do tratamento a ser realizado. O tratamento para crianças muitas vezes pode ser diferente quando comparada ao paciente adulto.
Estágio	Os estágios iniciais podem permitir intervenções para preservar a circulação sanguínea, enquanto estágios avançados podem exigir abordagens mais complexas.
Sintomas	Os sintomas apresentados por cada paciente podem variar entre mais leves, nos quais os pacientes podem responder bem a medidas conservadoras. Já os pacientes com sintomas mais graves, podem precisar de intervenções mais invasivas.
Estado Geral de Saúde	O estado de saúde geral do paciente é crucial ao considerar intervenções cirúrgicas ou procedimentos invasivos. Condições médicas preexistentes podem afetar a capacidade do paciente de tolerar determinados tratamentos.
Conduta terapêutica	As opções de tratamento para a MMD podem incluir medicamentos para controlar a pressão arterial, convulsões, epilepsia, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e cirurgias de revascularização. A escolha da abordagem terapêutica é algo individualizado, e deve-se considerar caso a caso.
Adesão ao tratamento	É de suma relevância a adesão ao tratamento, pois ele interfere no prognóstico da doença. Essa adesão inclui: o uso correto e regular de medicamentos prescritos, participação em terapias de reabilitação (quando necessário) e o acompanhamento regular com profissionais de saúde.

Acompanhamento com profissionais da saúde	É fundamental para avaliar evolução da doença, com isso, a assistência com neurologistas, neurocirurgiões e outros profissionais de saúde, é essencial para prognóstico favorável.
Genético	A análise do histórico familiar e genético é relevante para determinar o diagnóstico e tratamento.

Fontes: PEERLESS, 1997; BOEHME *et al.*, 2017; FUKUI *et al.*, 2000, Adaptado.

4.4. Impacto na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes sob tratamento (Tabela 4)

Quanto mais precocemente se tem o diagnóstico da MMD, conjuntamente com tratamento multidisciplinar e o seguimento correto do tratamento medicamentoso prescrito, observa-se que os pacientes têm expectativa e qualidade de vida superiores quando comparados aos pacientes com diagnóstico tardio e sem tratamento multidisciplinar (BALL *et al.*, 2016).

As alterações neurocognitivas e neurolinguísticas são dois pontos fundamentais que trazem prejuízos para a aprendizagem e qualidade de vida do paciente com MMD (LAMÔNICA *et al.*, 2016).

Para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao portador da doença, o método cirúrgico é o mais indicado, pois ele é o único capaz de reduzir as taxas de AVCi ou hemorrágicos em pacientes adultos ou pediátricos. Essa abordagem pode ser indireta, direta e combinada, e cada uma delas apresenta sua vantagem e desvantagem em relação a cada caso de paciente com MMD, todavia, o processo cirúrgico mostrou-se promover um impacto positivamente na vida do paciente (LAVRATTI *et al.*, 2021).

Os pacientes e os familiares ao receberem o diagnóstico da doença, sofrem demasiadamente e convivem com receio e tristeza, e esses sentimentos aumentam com a dificuldade diagnóstica e falta de informações sobre a doença. Outros sentimentos como medo, culpa, dificuldade de aceitação permanecem na submissão dos exames e cirurgia (SILVA *et al.*, 2017).

5. CONCLUSÃO

Por meio da pesquisa realizada, foi visto que é escasso estudos sobre a qualidade e expectativa de vida dos portadores da MMD, principalmente estudos que mostram o prognóstico do paciente após o tratamento cirúrgico de revascularização. Temos que a maior parte dos artigos tratam sobre os sintomas, métodos diagnósticos e possíveis tratamentos, porém o impacto que a doença causa nos pacientes e seus familiares é pouco estudado.

O processo de diagnóstico, tratamento e cirurgia da MMD, causam receio, aflição, medo, dificuldade de aceitação e angústia aos pacientes e seus familiares, que se intensificam com a escassez de informações sobre a doença e o alto custo do tratamento multidisciplinar e cirurgia.

Referindo-se à uma doença rara, e com sintomas neurológicos comuns nos estágios iniciais, a doença pode muitas vezes ser subdiagnosticada, levando à um início de tratamento tardio ou pode não ser diagnosticada, levando ao paciente ao óbito sem a causa do falecimento vinculado à doença.

Na atualidade, com a crescente miscigenação mundial, podemos ter um crescimento de pessoas com a doença, uma vez que, ela possui um viés genético, pois foi visto durante este estudo que mesmo indivíduos com uma descendência não oriental podem apresentar a doença.

Destaca-se ainda, que no Brasil desde 2014 o Ministério da Saúde, instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e outorgou Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Ademais, o Ministério da Saúde possui Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doenças raras, elaborados profissionais que fazem estudos de evidência, com o objetivo de unificar procedimentos em documentos já vigentes. Hoje se tem 62 PDCTs para doenças raras, porém nenhum para MMD.

Vale ressaltar que o tratamento cirúrgico é um procedimento caro, e custa em média mais de R\$100.000,00 (US\$ 20.000,00). Os tratamentos multidisciplinares necessários para uma melhor qualidade de vida também são custosos, ou seja, indivíduos com moyamoya podem ficar desassistidos do tratamento, algo que impactará no desfecho clínico, expectativa e qualidade de vida.

Com a inexistência de PCDT para MMD, médicos, enfermeiros, farmacêuticos e demais profissionais de saúde habilitados para executar diagnóstico, tratamento e reabilitação dos pacientes, podem não ter base de norteio para auxiliar em um diagnóstico concreto para os casos de que podem ser de moyamoya.

Com isso, é necessário incentivo e pesquisas relacionadas para a enfermidade, principalmente, no âmbito nacional considerando que, quase 100% dos artigos encontrados no banco de dados têm origem internacional, além disso, as informações existentes ainda são escassas e incompletas, em especial sobre a qualidade de vida dos portadores da moyamoya e de seus familiares, além de outras ferramentas que possibilitem um aumento da expectativa de vida.

6. REFERÊNCIAS

ADAMO JUNIOR, Jayme; PARAELA, Marcia van Der Haagen; Horigushi, Marlene. Doença cerebrovascular oclusiva crônica (moyamoya): relato de caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 59, n. 2, p. 435-439, jun. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2001000300024>.

AMLIE-LEFOND, Catherine et al. Moyamoya Disease in Early Infancy: case report and literature review. **Pediatric Neurology**, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 299-302, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.10.016>.

BABA, T; HOUKIN, K; KURODA, S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [S.L.], v. 79, n. 8, p. 900-904, 1 ago. 2008. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.130666>.

BALL, Alexander J. et al. Quality of Life in Pediatric Moyamoya Disease. **Pediatric Neurology**, [S.L.], v. 63, p. 60-65, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.06.012>.

BOEHME, Amelia K. et al. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. **Circulation Research**, [S.L.], v. 120, n. 3, p. 472-495, 3 fev. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.116.308398>.

CHEN, XI et al. A Review of Artificial Intelligence in Cerebrovascular Disease Imaging: applications and challenges. **Current Neuropharmacology**, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 1359-1382, jul. 2022. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x19666211108141446>.

CHO, Sung Yong. **Acute care physical therapy for a patient with a stroke secondary to Moyamoya disease**. 2020. 28 f. Tese (Doutorado) - Curso de Physical Therapy, California State University, Sacramento, 2020.

DEMARTINI JUNIOR, Zeferino et al. Moyamoya disease and syndrome: a review. **Radiologia Brasileira**, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 31-37, fev. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2021.0010>.

FUJIMURA, Miki; BANG, Oh Young; KIM, Jong S.. Moyamoya Disease. **Frontiers Of Neurology And Neuroscience**, [S.L.], p. 204-220, 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000448314>.

FUKUI, Masashi et al. Moyamoya disease. **Neuropathology**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 61-64, set. 2000. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1789.2000.00300.x>.

GUEY, Stephanie; TOURNIER-LASSERVE, Elisabeth; HERVE, Dominique; KOSSOROTOFF, Manoelle. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. **The Application Of Clinical Genetics**, [S.L.], p. 49, fev. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/tacg.s42772>.

HISHIKAWA, Tomohito; SUGIU, Kenji; DATE, Isao. Moyamoya Disease: a review of clinical research. **Acta Medica Okayama**, [S.L.], v. 70, p. 229-236, ago. 2016. Okayama University Medical School. <http://dx.doi.org/10.18926/AMO/54497>.

IBRAHIMI, David M.; TAMARGO, Rafael J.; AHN, Edward S.. Moyamoya disease in children. **Child'S Nervous System**, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 1297-1308, 4 jul. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-010-1209-8>.

KELLY, Michael E.; BELL-STEPHENS, Teresa E.; MARKS, Michael P.; DO, Huy M.; STEINBERG, Gary K.. Progression of Unilateral Moyamoya Disease: a clinical series. **Cerebrovascular Diseases**, [S.L.], v. 22, n. 2-3, p. 109-115, 2006. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000093238>.

KIM, Jong S.. Moyamoya Disease: epidemiology, clinical features, and diagnosis. **Journal Of Stroke**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 2-11, 31 jan. 2016. Korean Stroke Society. <http://dx.doi.org/10.5853/jos.2015.01627>.

KURODA, Satoshi; ISHIKAWA, Tatsuya; HOUKIN, Kiyohiro; NANBA, Rina; HOKARI, Masaaki; IWASAKI, Yoshinobu. Incidence and Clinical Features of Disease Progression in Adult Moyamoya Disease. **Stroke**, [S.L.], v. 36, n. 10, p. 2148-2153, out. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000182256.32489.99>.

LAMÔNICA, Dionísia Aparecida Cusin et al. Doença de Moyamoya: impacto no desempenho da linguagem oral e escrita. **Codas**, [S.L.], v. 28, n. 5, p. 661-665, 24 out. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2317-1782/20162016010>.

LAVRATTI, Vinícius Belaver; SOARES, Antônio Carlos de Andrade; BANDEIRA, João Luís Corso; FONTANA JÚNIOR, Flávio; PANDOLFO, Isabella Ávila. Doença de Moyamoya: Revisão Bibliográfica e Relato de 1 Caso. **Revista Thêma Et Scientia**, [s. l.], v. 1, n. 11, p. 115-129, jan./jun. 2021.

LIU, Wanyang et al. Identification of RNF213 as a Susceptibility Gene for Moyamoya Disease and Its Possible Role in Vascular Development. **Plos One**, [S.L.], v. 6, n. 7, p. 1-20, 20 jul. 2011. Public Library of Science (PLoS).
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022542>.

MARTIN, Kelin C. et al. Doença de Moyamoya: imagem diagnóstica. **Revista Hcpa**, Porto Alegre, v. 31, p. 111-112, 2011. Disponível em:
<http://hdl.handle.net/10183/159506>. Acesso em: 10 fev. 2024.

Nascimento, T. et al., Doença de Moyamoya: uma abordagem diagnóstica e o tratamento cirúrgico. **Revista da AMRIGS**, 2011(55): p. 277-281.

PAGE, Matthew J; MCKENZIE, Joanne e; BOSSUYT, Patrick M; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy C; MULROW, Cynthia D; SHAMSEER, Larissa; TETZLAFF, Jennifer M; A AKL, Elie; BRENNAN, Sue e. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, [S.L.], p. 71, 29 mar. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PEERLESS, Sydney J et al. Risk factors of Moyamoya disease in Canada and the USA. **Clinical Neurology And Neurosurgery**, [S.L.], v. 99, p. 45-48, out. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0303-8467\(97\)00039-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0303-8467(97)00039-5).

SCOTT, R. Michael; SMITH, Edward R.. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 360, n. 12, p. 1226-1237, 19 mar. 2009. Massachusetts Medical Society.
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmra0804622>.

SMITH, Edward R. et al. Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. **Neurosurgical Focus**, [S.L.], v. 24, n. 2, fev. 2008. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG). <http://dx.doi.org/10.3171/foc/2008/24/2/e17>.

SILVA, Cahinã Odilon Gobbo da; RIBEIRO, Rafael Salvajolli. Doença de Moyamoya: um relato de caso / moyamoya disease. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 6, p. 16431-16439, 2020. Brazilian Journal of Health Review.
<http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n6-065>.

SILVA, Daniela Bravalhieri da; HAGEMANN, Paula de Marchi Scarpin; PEREIRA, Camila; NEME, Carmen Maria Bueno. Experiências e sentimentos de mães diante da doença de Moyamoya de seus filhos. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 523-533, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/1982-02752017000400008>.

SHANG, Shuling et al. Progress in moyamoya disease. **Neurosurgical Review**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 371-382, 18 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-018-0994-5>.

Suwawela, Jul 07, 2023. **Moyamoya disease and moyamoya syndrome: Treatment and prognosis**. Disponível em:
<https://www.uptodate.com/contents/search>. Acesso: 01/02/2024.

Rupareliya et al.. “Moyamoya Disease”. StatPearls, StatPearls Publishing, 2024.
PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535455/>. Acesso: 07/02/2024.

<p>Yannick D.T. Maignan 20.05.2024</p> <hr/> <p>Data e assinatura do aluno (a)</p>	<p>Maria Pereira Nicoletti 13.05.2024</p> <hr/> <p>Data e assinatura do orientador (a)</p>
--	--