

CENTRO EDUCACIONAL SESI – 099

Thauani Isabelle Egilio

XERODERMA PIGMENTOSO:

Como soluções aos portadores dessa doença genética rara são universais e promovem
melhora na qualidade de trabalho

SANTA BÁRBARA d'OESTE – SP

2021

Thauani Isabelle Egilio

XERODERMA PIGMENTOSO:

Como soluções aos portadores dessa doença genética rara são universais e promovem
melhora qualidade de trabalho

Investigação científica, pautada nas ciências naturais, direcionado a entender o contexto do Xeroderma Pigmentoso e suas implicações, da instituição de ensino Centro Educacional SESI (Serviço Social da Indústria) – 099.

Área de concentração: Biologia.

Orientadora: Tatiane de Aguiar Feliciano Pilotto

Coorientadora: Paola Fernanda Guidi Meneghin de Oliveira

SANTA BÁRBARA d'OESTE – SP

2021

Dedico esse trabalho para todos os portadores de Xeroderma Pigmentoso, que por muitas vezes são negligenciados e excluídos perante a população.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado forças para desenvolver essa pesquisa.

A minha mãe Karina, ao meu pai Sérgio e a minha irmã Thayla, que me apoiaram incondicionalmente durante todo o processo, me incentivando e me motivando a continuar mesmo diante das adversidades, permanecendo sempre ao meu lado e passando várias noites em claro, não tenho nem palavras para agradecer.

A Tati, uma professora incrível e um ser humano extraordinário que tive a oportunidade de ter aula e que aceitou ser a orientadora desse trabalho, sempre me deu todo o suporte necessário, estando comigo mesmo nos momentos que acreditei que tudo iria dar errado, que me apoiou e confiou no meu potencial e do projeto.

A Paola, que mesmo sem me conhecer aceitou ser minha coorientadora, com quem pude aprender grandemente e me encantar ainda mais pela biologia e pela ciência, é uma pessoa que me inspira, que enriqueceu demasiadamente no estudo e que contribuiu para um melhor direcionamento da pesquisa. Muito obrigada por todas as correções e por ter se interessado pelo trabalho.

Ao Luciano, que em 2018 me permitiu ter o primeiro contato com uma pesquisa científica pela robótica da rede SESI-SP, isso alterou todo o rumo que eu pretendia seguir até então e me fez descobrir a minha verdadeira vocação, ser pesquisadora.

A gestão escolar, que tem fomentado tantas iniciativas científicas, investido na capacitação dos professores e viabilizado que desde cedo jovens tenham acesso a oportunidades como esta, de realizar pesquisa e contribuir de algum modo com a sociedade, formando cidadãos críticos e atuantes.

A Dra. Ligia Pereira Castro, que contribuiu de forma significativa no entendimento da doença, sugerindo um novo olhar e enfoque para a pesquisa, além de sanar muitos dos meus questionamentos, o que favoreceu a uma boa execução dessa produção científica.

Aos portadores de Xeroderma Pigmentoso, que colaboraram para o desenvolvimento desse estudo se colocando à disposição para responderem às minhas dúvidas e que foram a minha motivação para produzir esse trabalho.

A todos vocês, meu muito obrigada!

“ – Por que você não brilha?

*- Porque vivo num mundo real, em
que vampiros queimam no Sol.”*

(Damon Salvatore)

RESUMO

Nesse trabalho, o objetivo é averiguar a deficiência de vitamina D (hipovitaminose D) como uma resultante do quadro do Xeroderma Pigmentoso e desse modo propor soluções universalizantes que possam agregar em melhorias na qualidade de vida desses portadores, bem como, da população brasileira como um todo. A justificativa para desenvolver essa pesquisa se pauta da grande incidência da doença no contexto nacional, haja vista que o Brasil lidera o ranking mundial, o município de Faina, no vilarejo de Araras, no estado de Goiás, a proporção de ocorrência dessa genodermatose rara é de 1 em cada 40 habitantes, condição que evidencia a relevância desse trabalho, uma vez que elucidar informações sobre esse quadro reverbera a necessidade de um tratamento rigoroso e plausível do Estado e a importância de investimentos direcionados a pesquisa científica no país, como forma de obter inovações que maximizem o bem-estar desse grupo. Os pacientes diagnosticados com Xeroderma Pigmentoso, detêm de uma síndrome genética rara, autossômica, recessiva e hereditária, que promove extrema sensibilidade aos raios ultravioletas e até então não possui cura, assim a doença é decorrente de falhas no processo de reparo do DNA (seja por consequência de deficiência na via de reparo por excisão de nucleotídeos (NER) presente nos grupos de complementação XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF e XPG ou por deficiência na polimerase eta (pol η) presente no grupo de XP variante (XPV)), que ao não ter as lesões corrigidas acumulam mutações que desencadeiam outras patologias, tais como, neoplasias oculares, cutâneas, na medula óssea, na cavidade oral, estômago, pulmões e pâncreas, além disso pode estar relacionada com o desenvolvimento de outras comorbidades, como Síndrome de Cockayne, Tricotiodistrofia, Síndrome cérebro-óculo-fácio-esquelética (COFS) e Síndrome XP/deSanctis-Cacchione. Para averiguar a deficiência de vitamina D, é feita uma pesquisa de estado da arte como meio de levantar toda a bibliografia existente que contemple essa temática, em seguida um estudo de campo com *survey* direcionada como uma ferramenta de obtenção de dados quantitativos, validados por meio de uma entrevista semiestruturada submetida a uma rigorosa análise de discurso, para elencar dados pontuais a respeito da problemática em questão. Nesse sentido, diante dos resultados encontrados infere-se a carência de fotoproteção como uma constante entre os portadores, colaborando para o efeito mutagênico dos raios ultravioletas, condição que corrobora para o desenvolvimento de outras doenças, caso não seja feito acompanhamento médico frequente e medidas fotoprotetoras não sejam implantadas. Em suma, ressalta-se a pertinência desse trabalho, não só por abordar algo pouco discutido, mas por considerar dentro do quadro clínico aspectos que não são levantados, como é o caso da vitamina D e os agravantes por falta dessa, sendo um importante caminho para avançar na promoção de melhor qualidade de vida e de trabalho dos portadores, que tem suas necessidades negligenciadas.

Palavras-chaves: Xeroderma Pigmentoso. Radiação Ultravioleta. Soluções universalizantes.

ABSTRACT

In this work, the objective is to investigate the deficiency of vitamin D (hypovitaminosis D) as a result of the Xeroderma Pigmentosum picture and thus to propose universal solutions that can add to improvements in the quality of life of these carriers, as well as of the Brazilian population as a whole. The justification for developing this research is based on the high incidence of the disease in the national context, given that Brazil leads the world ranking, the municipality of Faina, in the village of Araras, in the state of Goiás, the proportion of occurrence of this rare genodermatosis is of 1 in every 40 inhabitants, a condition that highlights the relevance of this work, since elucidating information about this situation reverberates the need for a rigorous and plausible treatment of the State and the importance of investments directed to scientific research in the country, as a way to obtain innovations that maximize the well-being of this group. Patients diagnosed with Xeroderma Pigmentosum have a rare genetic syndrome, autosomal, recessive and hereditary, which promotes extreme sensitivity to ultraviolet rays and so far has no cure, so the disease is due to failures in the DNA repair process (either by consequence of deficiency in the nucleotide excision repair (NER) pathway present in the complementation groups XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF and XPG or deficiency in the eta polymerase (pol η) present in the variant XP group (XPV)), which, by not having the lesions corrected, accumulate mutations that trigger other pathologies, such as ocular and skin neoplasms, in the bone marrow, oral cavity, stomach, lungs and pancreas, in addition may be related to the development of other comorbidities, such as Cockayne's Syndrome, Trichothiodystrophy, Brain-Oculo-Facio-Skeletal Syndrome (COFS) and XP/deSanctis-Cacchione Syndrome. To investigate Vitamin D deficiency, a state-of-the-art research is carried out as a means of surveying the entire existing bibliography that addresses this theme, followed by a field study with a targeted survey as a tool for obtaining quantitative data, validated through of a semi-structured interview submitted to a rigorous discourse analysis, to list punctual data about the problem in question. In this sense, given the results found, the lack of photoprotection is inferred as a constant among carriers, contributing to the mutagenic effect of ultraviolet rays, a condition that contributes to the development of other diseases, if frequent medical monitoring and photoprotective measures are not performed are not implemented. In short, the pertinence of this work is highlighted, not only because it addresses something little discussed, but because it considers aspects that are not raised within the clinical picture, such as the case of vitamin D and the aggravating factors for lack of it, being an important path to advance in the promotion of a better quality of life and work for patients who have their needs neglected.

Keywords: Xeroderma Pigmentosum. Ultraviolet Radiation. Universalizing solutions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Portadores de Xeroderma Pigmentoso	15
Figura 2	Portadora de Xeroderma Pigmentoso	16
Figura 3	Portadora de Xeroderma Pigmentoso com tumor ocular	16
Figura 4	Do DNA a síntese proteica	24
Figura 5	Síntese de peptídeo	24
Figura 6	O código genético	25
Figura 7	Os tipos de mutações	26
Figura 8	A questão da hereditariedade da doença	27
Figura 9	Agentes causadores de lesões no DNA	28
Figura 10	Inibidores das Topoisomerasas	31
Figura 11	Ação dos fatores ambientais em SSBs e DSBs	34
Figura 12	Capacidade de penetração dos raios ultravioleta e seus efeitos	35
Figura 13	Composição química dos principais tipos de fotolesões	37
Figura 14	Esquema com os eventos da carcinogênese química	41
Figura 15	Problemas gerados pela falta de reparo do DNA em portadores de Xeroderma Pigmentoso	42
Figura 16	As duas vias de reparo por excisão de nucleotídeos (NER)	50
Figura 17	Mapa ampliado do estado de Goiás	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Doenças causadas pelo desenvolvimento de erupção cutânea após a exposição à luz18
Tabela 2	Atuação dos agentes quimioterápicos nas lesões do DNA e os mecanismos de reparo ativados32
Tabela 3	Comparativo dos sintomas apresentados para cada quadro clínico45
Tabela 4	O XP e suas especificidades46
Tabela 5	A participação do DNA Polimerase nos processos de reparo50
Tabela 6	Principais DNA Polimerases51
Tabela 7	Xeroderma Pigmentoso no contexto mundial53
Tabela 8	Dados epidemiológicos dos pacientes portadores de XP no município de Faina55
Tabela 9	Faixa etária do diagnóstico da doença65
Tabela 10	Faixa etária das primeiras manifestações da doença66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU – 5- fluorouracil

6-4 PP - Pirimidina 6-4 pirimidona

8-oxoG – 8-oxo-7,8-dihidroguanina

AAF – Acetilaminofluoreno

BER – Reparo por excisão de bases

CPD – Dímero de pirimidina ciclobutano

CS – Síndrome de Cockayne

DDR – Resposta a Danos no DNA

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSB – Quebra na fita dupla (do inglês *Double Strand Break*)

DSBR – Reparo de quebra na fita dupla

ERO – Espécie reativa de oxigênio

FA – Anemia Fanconi

FAD – Flavina Adenina Dinucleotídeo

FapyGua – 2,6-diamino-4-hidroxi-5-formamidopirimidina

GGR (ou GG-NER) – Reparo do genoma global

H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio

HR – Reparo por recombinação homóloga

ICL – Pontes cruzadas intercadeias

IR – Radiação ionizante

JNK – JUN quinase

MGMT – Metilguanina metiltransferase

MMR – Reparo por emparelhamento errôneo (do inglês *Mismatch Repair*)

NER – Reparo por excisão de nucleotídeos

NHEJ – União terminal não-Homóloga (do inglês *NonHomologous End Joining*)

NM – Nanômetros

O⁴MeT – O⁴ - metilimina

O⁶MeG – O⁶ - metilguanina

PCNA – *Proliferating Cell Nuclear Antigen*

PI3K – Fosfoinositol 3-Quinase (do inglês *phosphatidylinositol-3 kinase-related kinases*)

POL – Polimerase

PTH – Paratormônio

RFC – Replicação Fator C

RNA – Ácido ribonucleico

RPA – Proteína de replicação A

Sítio AP – Sítio abásico (apurínico/apirimidíco)

ssDNA – DNA simples fita

SSB – Quebra na fita simples (do inglês *Single Strand Break*)

TCR (ou TC-NER) – Reparo Acoplado à Transcrição

TMZ - Temozolomida – *3,4-dihydro-3-methyl-4-oxoimidazo-[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-8-carboxamide*

TdP1 – Tirosil-DNAfosfodiesterase 1

TFIIH – Fator de transcrição para RNA Pol. II

TLS – Síntese por Translesão

TTD – Tricotiodistrofia

UV – Ultravioleta

XP – Xeroderma Pigmentoso

SUMÁRIO

1. Introdução.....	14
2. Justificativa.....	17
3. Questões-problema.....	21
4. Hipótese.....	21
5. Objetivos.....	22
5.1. Objetivos gerais:.....	22
5.2. Objetivos específicos:.....	22
6. Revisão Bibliográfica.....	23
6.1. Origem e inserção.....	23
6.2. Conceitos básicos em Biologia Molecular.....	23
6.3. Lesões no material genético.....	28
6.3.1. Fatores endógenos.....	29
6.3.2. Fatores exógenos.....	30
6.4. Genes mutantes do Xeroderma Pigmentoso.....	39
6.5. Problemas no reparo do DNA e o Xeroderma Pigmentoso.....	40
6.6. A questão do genótipo e os sistemas gerais.....	42
6.7. Estágios do Xeroderma Pigmentoso.....	43
6.8. Sintomas característicos fenotípicos.....	46
6.9. Como o DNA responde ao dano decorrente da radiação ultravioleta.....	47
6.10. Mecanismos de reparo.....	48
6.10.1. Reparo por excisão de Nucleotídeos.....	48
6.10.2. DNA Polimerase.....	50
6.11. Cenário Mundial da doença.....	53
6.12. Cenário brasileiro.....	54
6.12.1. Contexto histórico do vilarejo de Araras em Goiás.....	54
6.12.2. Breve história do vilarejo de Araras.....	57
6.13. Deficiência de vitamina D em portadores de Xeroderma Pigmentoso.....	59
7. Metodologia.....	60
8. Cronograma.....	62
9. Resultados e discussões.....	63
9.1. Questionário.....	63
9.1.1. Caracterização genotípica.....	63
9.1.2. Deficiência de vitamina D.....	64

9.1.3. Idade de descoberta da doença	65
9.1.4. Idade que os primeiros sintomas foram manifestados	65
9.1.5. Dificuldades no ambiente de trabalho	66
9.1.6. Quadro clínico da doença	68
9.1.7. Principais desafios enfrentados	68
9.2. Entrevistas semiestruturadas	69
10. Conclusão	72
11. Referências Bibliográficas:.....	74

1. Introdução

Viver em sociedade, é compreender as variedades que a compõe e fazem dos indivíduos únicos e singulares. Entretanto, observa-se no corpo social que as diversidades têm sido objeto de exclusão social, muitas vezes negligenciadas ou até mesmo ignoradas, por falta de acesso à informação.

Compreender a importância de investimentos em pesquisa por parte da União, é essencial para atender as necessidades de todo grupo. No dia 25 de fevereiro, foi instituído o Dia Nacional das Doenças Raras, incluso no calendário oficial, perante decreto de Lei 1.3693, de 2018, de acordo com a divulgação da Agência Senado (CARDIM, 2019).

Com isso, deve-se frisar que uma doença é considerada rara quando afeta 65 a cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 para cada 2 mil pessoas, critério estabelecido pela *Organização Mundial de Saúde (OMS)*. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2021)

Consoante a Sociedade Brasileira de Genética, infere-se que cerca de 13 milhões de brasileiros são atingidos por algum tipo de doença rara. Fato que fez o senador Romário (PODEMOS-RJ) frisar a necessidade de conscientizar a sociedade mediante aos entraves sofridos por essas pessoas e a deputada federal Carmen Zanotto (Cidadania-SC) defender mais investimentos em pesquisa para fabricação de medicamentos para os indivíduos com doenças raras no país (CARDIM, 2019)

Dado, o notório déficit de aplicação, o Brasil insere-se como um dependente de ciência e tecnologia, conforme destacado pelo Jornal USP (2020), emergindo-o numa situação delicada, principalmente se comparado o valor investido em pesquisa científica e tecnologia com os Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Alemanha. (JORNAL USP, 2020).

Diante dessa intempérie, coloca-se como enfoque a incidência de Xeroderma Pigmentoso no país, que segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, é liderada mundialmente pelo estado de Goiás. A recorrência de Xeroderma Pigmentoso (XP) no município de Faina, no vilarejo de em Araras é a maior do mundo. Atingindo uma em cada 40 pessoas numa comunidade onde vivem 800 famílias e aproximadamente 3.400

habitantes. Comparativamente, nos Estados Unidos e Europa a proporção é de um caso para um milhão de pessoas. (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2021).

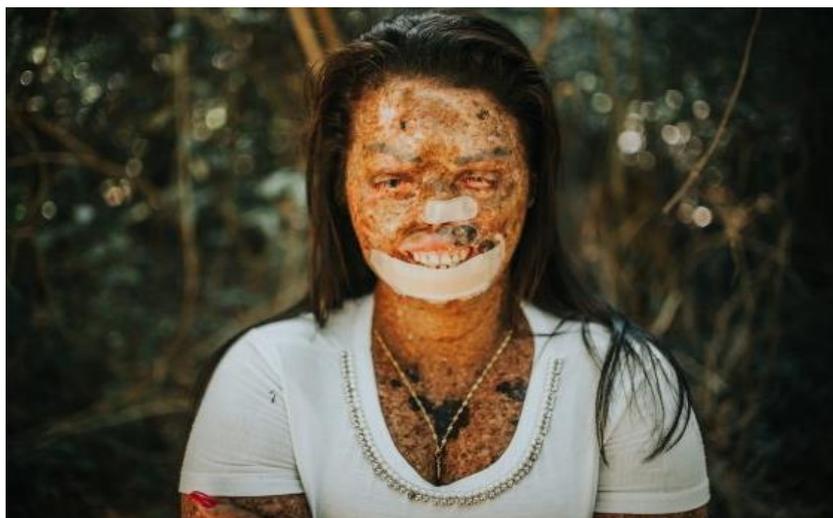
Esse quadro de anormalidade gênica acarreta uma série de problematizações, interferindo na sociabilidade do indivíduo, no ambiente escolar e no mundo do trabalho, onde as faltas de adaptações para os portadores de Xeroderma Pigmentoso exprimem uma exclusão e um grande obstáculo a ser enfrentado, principalmente, por não se ter uma cura ou tratamentos efetivos. Partindo disso, o objetivo do nosso trabalho, é combater a discriminação com informação e garantir o acesso a uma maior qualidade de vida a esse grupo.

Figura 1 – Portadores de Xeroderma Pigmentoso



Fonte: BORGES, Fernanda. “Governo autoriza retomada de repasses para tratar portadores de doença rara de pele, em Goiás”. *G1 Globo*. Disponível em: <<https://g1.globo.com/go/goias/noticia/2019/03/26/governo-autoriza-retomada-do-repasse-de-verba-para-atendimento-de-portadores-de-doenca-rara-de-pele-em-goias.ghtml>>. Publicado em 26 de março de 2019. Acesso em 10 de junho de 2021.

Figura 2 - Portadora de Xeroderma Pigmentoso



Fonte: PANISSON, Daniel. “Garota cearense com doença de pele rara encontra alma gêmea: O amor existe, acredite em mim!”. *The Epoch Times*. Disponível em: <>. Publicado em 27 de novembro de 2019. Acesso em 10 de junho de 2021.

Figura 3 - Portadora de Xeroderma Pigmentoso com tumor ocular



Fonte: COSTA, Lailton. “Garota com xeroderma pigmentoso, doença genética rara na pele, luta há dois anos para obter remédios” Disponível em: < <https://www.jornal dotocantins.com.br/editorias/vida-urbana/garota-com-xeroderma-pigmentoso-doen%C3%A7a-gen%C3%A9tica-rara-na-pele-luta-h%C3%A1-dois-anos-para-obter-rem%C3%A9dios-1.2049262>>. Publicado em 08 de maio de 2020. Acesso em 10 de junho de 2021.

2. Justificativa

Promover soluções que auxiliem e facilitam o cotidiano compreende o próprio pragmatismo que garantiu a perpetuação e evolução da nossa espécie. Em contrapartida, é fulcral que essas medidas sejam universalizantes e possam atender mesmo que por razões diferentes, o mesmo objetivo.

Tratar da questão do Xeroderma Pigmentoso no Brasil, é escancarar a necessidade de investimentos urgentes em pesquisa científica no país que possam maximizar a qualidade e expectativa de vida desse grupo.

Uma vez que a doença causa deficiência na via NER (reparo por excisão de nucleotídeos), portadores dessa condição genética estão suscetíveis a desenvolver outras comorbidades tais como, Síndrome de Cockayne¹, Tricotiodistrofia², Síndrome cérebro-óculo-fácio-esquelética (COFS)³, Síndrome XP/deSanctis-Cacchione⁴ (todas essas são autossômicas e recessivas, além de condicionarem maior sensibilidade aos raios solares, assim como o XP), outra questão é a manifestação de vários tipos de tumores ao longo da vida. (MOURA, 2015; SOLTYS, 2010).

Abordar a questão dessa doença genética rara é de suma importância, não só pela incidência nacional, que por si só já um é ponto crucial, mas também porque permite aberturas para discussões de outras doenças decorrentes dos raios solares, dos quais estão listadas no quadro abaixo, dado que o Brasil é conhecido tipicamente por ser um país de clima tropical.

¹ A síndrome de Cockayne apresenta como quadro clínico problemas neurológicos e de desenvolvimento físico, cataratas, perda auditiva neurossensorial, cárie dentária, fotossensibilidade e retinopatia pigmentar. (CASTRO, 2016) Ainda assim, essa síndrome somada ao XP, desencadeia maior suscetibilidade de desenvolvimento de câncer de pele, tendo a doença relacionada com mutação nos genes XPD e XPG. (CASTRO, 2016; SOLTYS, 2010)

² A Tricotiodistrofia é uma doença na qual o indivíduo tem problemas para formar satisfatoriamente as pontes de sulfeto do DNA, o que dificulta a síntese de alguns aminoácidos importantes, o que resulta em fragilidade de unhas e cabelos, entretanto a condição patológica condiciona baixa estatura, microcefalia, déficit cognitivo, infertilidade, fotossensibilidade e maior probabilidade de contrair doenças infecciosas. Nesse caso, a doença está relacionada com mutação nos genes XPB e XPD. (CASTRO, 2016; SOLTYS, 2010)

³ A Síndrome cérebro-óculo-fácio-esquelética (COFS) é um quadro clínico que está relacionado com mutações nos genes XPD e XPG, tal condição está associada com o desenvolvimento de microcefalia congênita, cataratas congênitas e/ou microftalmia, artrogripose, atraso grave do desenvolvimento psicomotor, atraso do crescimento estatura-ponderal, dismorfismo facial, fotossensibilidade cutânea, neuropatia periférica, surdez neurossensorial e retinopatia pigmentar. Essa doença é muito grave e leva a morte nos primeiros anos de vida. (DOLLFUS, 2009; LAUGEL, 2009)

⁴ A Síndrome XP/deSanctis-Cacchione é um quadro de XP, no qual o indivíduo desenvolve hipogonadismo, nanismo e doença neurológica severa. (LERNER, 2014; SOLTYS, 2010)

Tabela 1 - Doenças causadas pelo desenvolvimento de erupção cutânea após a exposição à luz

(continua)

Caracterização quanto ao grupo	Tipo de manifestação
IDIOPÁTICAS	Dermatite actínica crônica Erupção solar polimorfa Hidroa estival Hidroa vaciniforme Prurigo actínico Urticária solar
DEGENERATIVAS E NEOPLÁSITICAS Secundárias a agentes exógenos	Carcinoma basocelular Carcinoma espidermóide Ceratose actínica Lesão actínica Melanoma maligno Erupções medicamentosas Fotoalergia: de contato e sistêmica Fototoxicidade: de contato e sistêmica
METABÓLICAS	Porfíria cutânea tarda Porfíria eritropoiética Porfíria variegada Protoporfíria eritropoiética
DERMATOSES FOTOEXACERBADAS	Dermatomiosite Doenças autoimunes Lúpus eritematoso Pênfigo Pênfigo foliáceo Penfigóide bolhoso

Tabela 1 - Doenças causadas pelo desenvolvimento de erupção cutânea após a exposição à luz

(conclusão)

Caracterização quanto ao grupo	Tipo de manifestação
GENODERMATOSES	Ceratose folicular (Doença de Darier) Pênfigo crônico benigno familiar Síndrome de Bloom Síndrome de Cockayne Síndrome de Kindler Síndrome de Rothmund-Thompson Tricotiodistrofia Xeroderma Pigmentoso
DOENÇA INFECCIOSA	Herpes simples labial
DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS	Deficiência de piridoxina Pelagra
DOENÇAS DERMATOLÓGICAS PRIMÁRIAS	Acne Acne rosácea Dermatite atópica Dermatose acantolítica transitória Doença de Darier Doença de Hailey-Hailey Líquen plano actínico Mucinosse eritematosa reticular Poroceratose actínica superficial disseminada Psoríase

Fonte: Adaptado de SIMIS, Deborah Regina Cunha; SIMIS, Tatiana. Doenças da pele relacionadas à radiação solar. PUC-SP. V.8, nº.1. p.1-8, 2006.

Como apresentado na tabela 1, as doenças podem ser idiopáticas, degenerativas e neoplásicas, metabólicas, dermatológicas associadas à radiação, genodermatoses (contemplados nesse grupo o XP, a Síndrome de Cockayne e a Tricotiodistrofia), infecciosa, deficiências nutricionais e dermatológicas primárias.

Posto isso, revelo, particularmente, o meu grande interesse em pesquisa científica e pela área que está sendo abordada no decorrer desse trabalho, principalmente em se tratando da multiplicidade e dos avanços que à genética contempla. Me debruçar nessa pesquisa é elucidar um pouco das dificuldades enfrentadas por parte dos portadores de Xeroderma Pigmentoso, bem como estudar a fundo questões que, muitas vezes, eu só teria contato no ensino superior.

Assim, friso que o objetivo desse trabalho consiste em entender as realidades como forma de ressaltar a importância de soluções que possam melhorar a qualidade de vida e a inserção social desses indivíduos.

Com o intuito de abordar a questão do emprego e qualidade de trabalho, será desenvolvido um estudo para levantar dados inéditos e validar, categoricamente, a importância de protetores e iluminação específicas, que não só agregam em benefícios para esse grupo, mas compreende diversos públicos, especialmente os albinos, (contemplando uma população fotossensível de cerca de vinte e um mil brasileiros, segundo dados divulgados pelo governo em 2020), e a população trabalhadora no geral, pois segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), os casos de câncer de pele – causados, principalmente, pela grande exposição aos raios solares – correspondem a 33% dos casos totais registrados, contribuindo com um montante de 185.000 mil novas ocorrências por ano.

Assim sendo, afirmo que é indiscutível a relevância deste trabalho, uma vez que contribui para um melhor entendimento e definição de políticas públicas cabíveis aos órgãos Municipais, Estaduais e Federal, para melhorar a qualidade de trabalho de toda a população.

3. Questões-problema

A deficiência de vitamina D (Hipovitaminose D) é uma realidade no quadro clínico dos portadores de Xeroderma Pigmentoso ?

Como a falta de informação referente ao Xeroderma Pigmentoso em nossa sociedade impacta diretamente no trabalho dos portadores?

4. Hipótese

A deficiência de vitamina D não é uma realidade para todos os portadores da doença, haja vista que a fotoproteção ainda é deficitário no país.

A falta de informação é decorrente da falta de uma ação estatal que não conscientiza sobre a importância de medidas fotoprotetoras nos postos de trabalho que além de colaborar para um agravamento no quadro de Xeroderma Pigmentoso gera muitas barreiras na sociabilidade do indivíduo, limitando sua rede de relacionamentos e vínculos empregatícios.

5. Objetivos

5.1. Objetivos gerais:

Abordar e analisar a alta incidência brasileira de casos de Xeroderma Pigmentoso, com a finalidade de delimitar as dificuldades e os demais problemas no ambiente de trabalho que esses portadores possam vir a enfrentar.

Elaborar soluções que evitam a exposição aos raios ultravioletas para atender às necessidades desses portadores como um ampliador da qualidade e expectativa de vida desse grupo, de modo a viabilizar um melhor envolvimento desses no convívio social.

5.2. Objetivos específicos:

- a) Identificar as raízes históricas da doença com o intuito de relacionar esse aspecto com a alta incidência de casos de Xeroderma Pigmentoso no Brasil;
- b) Identificar os tipos de genes que caracterizam essa doença relacionando as suas mutações com os tipos de sintomas manifestados e as suas possíveis implicações;
- c) Averiguar a deficiência de vitamina D em portadores de Xeroderma Pigmentoso, haja vista que a falta dessa pode contribuir para o surgimento de outras doenças e comprometer ainda mais o quadro patológico;
- d) Traçar e definir soluções eficientes e universalizantes com o intuito de viabilizar melhores condições de trabalho, que se expandem inclusive, para os não portadores dessa doença genética rara;
- e) Debater sobre a Lei de Biossegurança, de modo a ressaltar a sua importância e necessidade de ampliação, principalmente em se tratando desse grupo, que carece de investimentos acerca do estudo da doença, reduzindo assim a qualidade e expectativa de vida dos portadores.

6. Revisão Bibliográfica

6.1. Origem e inserção

De acordo com Ligia Pereira Castro (2016), em seu artigo “*Caracterização genotípica de pacientes brasileiros com deficiência em processos de reparo de DNA*”, os primeiros indícios oficiais da doença foram registrados em 1874 na Universidade de Viena pelo dermatologista húngaro Moritz Kaposi e seu orientador Ferdinand von Hebra, os quais, nomearam como “pele de pergaminho”, essa associação com Xeroderma Pigmentoso se deve à similaridade dos sintomas, tais como, pigmentação atípica no tecido epitelial, alguns danos na pele como uma espécie de fissura, podendo ainda se mostrar seca e envelhecida.

6.2. Conceitos básicos em Biologia Molecular

O Ácido desoxirribonucleico (DNA) está presente em todos os eucariontes⁵ e, de modo particular, nos procariontes⁶, sendo uma dupla-hélice constituída por um açúcar, do tipo pentose (isto é, possui 5 átomos de carbono), chamado de desoxirribose, ligado a uma base nitrogenada (A (adenina), T (timina), C (citosina) ou G (guanina)) e esses dois componentes que formam um nucleosídeo se associam a um fosfato, compondo um nucleotídeo, dessa maneira tem-se a estruturação da molécula que determina toda a existência da vida. (WATSON; CRICK, 2003)

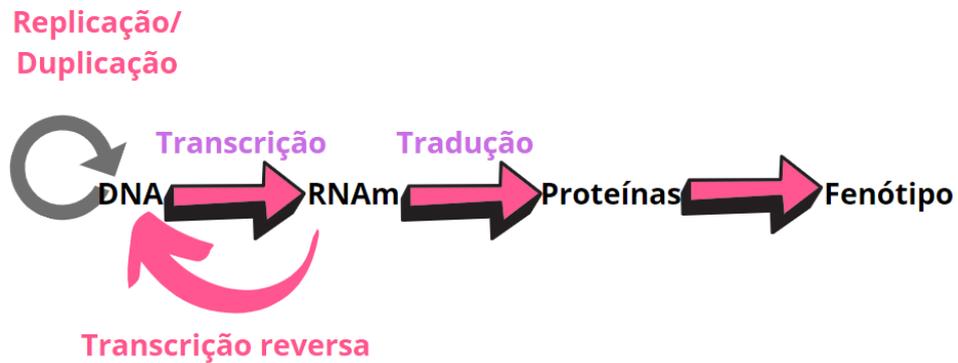
Posto isso, é importante ressaltar que as bases nitrogenadas, que podem ser púricas (adenina e guanina) ou pirimídicas (timina, citosina e uracila⁷) serão transcritas produzindo RNA mensageiro (RNAm), constituído por uma fita simples, que orientará os ribossomos na síntese de proteínas.

⁵ Segundo Junqueira e Carneiro (2013) os seres eucariontes possuem células mais complexas, integrando como característica primordial a delimitação de núcleo revestido por uma carioteca que abriga o DNA e o isola das outras organelas constituintes do citoplasma. Zaha (2003) ainda assim, atribui que constituem esse grupo os animais, plantas, fungos e protozoários.

⁶ Conforme Zaha (2003) os seres procariontes, embora possam se associar em colônias, são, essencialmente, unicelulares. A diferença entre tais e os eucariontes se insere na ausência de um núcleo que abriga o DNA, fazendo com que ele fique disperso no citosol (espécie de coloide, formado por água e proteínas) do citoplasma, juntamente com as demais organelas.

⁷ Uracila é uma base nitrogenada presente no Ácido Ribonucleico (RNA) que é pareado com a adenina, sendo esse um substituinte da timina.

Figura 4 – Do DNA a síntese proteica

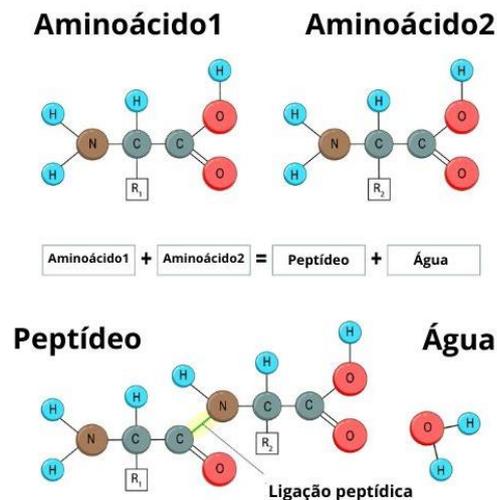


Fonte: EGILIO, Thauani Isabelle. 2021.

Nessa imagem verifica-se que o DNA se replica, passa por um processo de transcrição que forma o RNA mensageiro (mRNA ou RNAm) e esse passa por um processo de tradução, no qual forma uma proteína que será expressa genotipicamente (nos genes do ser), que conseqüentemente, a sequência determinada será observável no fenótipo do indivíduo (características físicas).

Considerando o processo descrito, cabe ressaltar que as proteínas se dispõem em uma sequência de aminoácidos específicos (essenciais ou naturais, dentre os 20 possíveis), agrupados por meio de ligações peptídicas.

Figura 5 - Síntese de peptídeo



Fonte: SANTOS, Helivania Sardinha dos. “Peptídeos”; Biologia. Disponível em: < <https://www.biologianet.com/biologia-celular/peptideos.htm>>. Acesso em 10 de maio de 2021.

Como exemplificado na figura um aminoácido se liga a outro realizando uma ligação peptídica que unem-os pela síntese por desidratação, ou seja, pela retirada de água (H₂O) da molécula.

A partir disso, estabelece-se a seguinte relação, uma sequência de três bases nitrogenadas do RNAm formam um códon, que corresponde a um aminoácido que constituirá uma cadeia proteica, essa comparação foi feita em 1968, pelos cientistas Khorana e Nirenberg que ganharam o prêmio Nobel de Fisiologia, proporcionando uma grande contribuição para a caracterização do código genético. (WATSON, 2003)

Figura 6 – O código genético

		Segunda letra					
		U	C	A	G		
Primeira letra	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Fim UAG } Fim	UGU } Cys UGC } UGA } Fim UGG } Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	Terceira letra
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	

Abreviaturas dos aminoácidos presentes em proteínas			
Ala = alanina	Phe = fenilalanina	Ile = isoleucina	Ser = serina
Arg = arginina	Gly = glicina	Leu = leucina	Thr = treonina
Asn = aspargina	Gln = glutamina	Lys = lisina	Trp = triptofano
Asp = aspartato	Glu = glutamato	Met = metionina	Tyr = tirosina
Cys = cisteína	His = histidina	Pro = prolina	Val = valina

Fonte: “Biologia Molecular: O código genético”; USP. São Paulo. p.6.

Nessa tabela tem-se os 20 aminoácidos existentes, que foram listados logo abaixo. Contudo, vale ressaltar que, a metionina (AUG) é um aminoácido de iniciação, ou seja, quando o RNAm carrega uma fita com essa sequência, o ribossomo reconhece como um códon que determina o início da transcrição. Por outro lado, a ordem UAA, UAG e UGA não corresponde a nenhum aminoácido, assim sendo, caracteriza um códon de terminação, quando identificada em uma fita o ribossomo finaliza o processo de transcrição.

Cabe frisar que a sequência de aminoácidos define a função e a estrutura que a proteína terá, portanto na fita de codificação qualquer erro durante o processo pode resultar em danos, alguns deles irreversíveis. Por exemplo, ao considerarmos o trecho hipotético de DNA:

ACG CUC CCU AGG

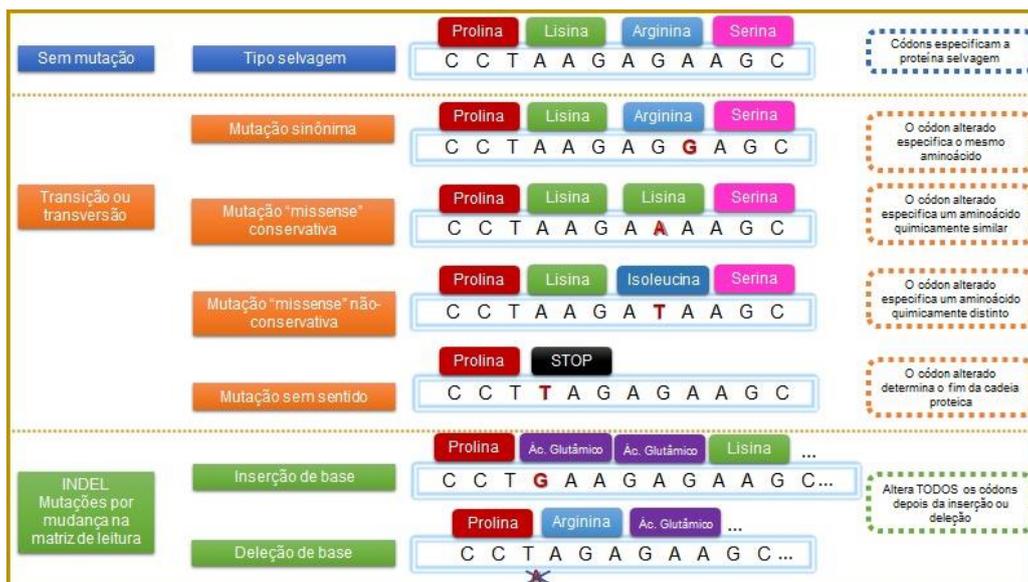
Esses trios de bases, são denominados códon e a sequência ACG caracteriza uma treonina (Thr), CUC uma leucina (Leu), CCU uma prolina (Pro) e AGG uma arginina (Arg), entretanto se, por algum erro, a adenina (A) for trocada, hipoteticamente, por uma citosina (C), ocorrem situações bastante interessantes. Assim:

CCG CUC CCU CGG

Considerando o códon inicial ACG (treonina) que agora passa a ser CCG (prolina), nota-se que houve uma modificação quanto ao tipo de aminoácido, assim, alterando a estrutura primária e conseqüentemente a secundária e a terciária, altera-se a funcionalidade. Em contrapartida, o mesmo não ocorre com AGG, já que mesmo com a alteração da adenina por uma citosina, CGG continua caracterizando uma arginina.

Isso porque, nem sempre as mutações são maléficas ou alteram o tipo de aminoácido. Vejamos o quadro abaixo:

Figura 7 – Os tipos de mutações

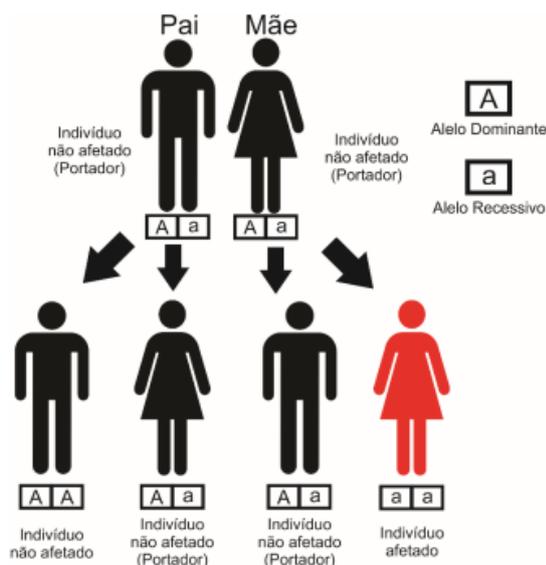


Fonte: OLIVEIRA, Paola Fernanda Guidi Meneghin de. **Movimento do Aprender**. In: São Paulo. Serviço Social da Indústria (SESI). 1ª edição. *Unidade 10*.

No caso hipotético, o código selvagem, isso é o que não apresenta mutação é **ACG CUC CCU AGG**. Com as alterações conjecturadas infere-se que em CCG ocorre uma mutação “missense” não-conservativa e em CGG uma mutação sinônima.

Contextualizando as informações anteriormente mencionadas, apresenta-se a questão genética do Xeroderma Pigmentoso, que segundo o “Estudo conformacional do complexo proteico DDB2-DDB1 e suas diferentes variantes mutantes na doença Xeroderma Pigmentosum” publicado por Bruno César Feltes (2017) o XP é uma condição genética rara de caráter autossômico (isto é, não está relacionado aos cromossomos sexuais), recessivo, hereditária, classificada como uma genodermatose, que condiciona no indivíduo portador da doença uma extrema sensibilidade aos raios ultravioletas, bem como, manifestações contínuas de câncer de pele ao longo da vida (FELTES, 2017).

Figura 8 - A questão da hereditariedade da doença



Fonte: FELTES, Bruno César. “Estudo conformacional do complexo proteico DDB2-DDB1 e suas diferentes variantes mutantes na doença Xeroderma Pigmentosum”. UFRGS. 2017. P.15.

Como elucidado na imagem, para um ser manifestar a doença é necessário que os pais tenham um dos pares do gene mutante, assim sendo, serão portadores (Aa) mais não expressaram a doença, sendo “ A ” o alelo selvagem, dominante e não mutado e “ a ” o alelo recessivo e mutado. Desse modo, os indivíduos “ Aa ” serão portadores, porém não serão

afetados, o indivíduo “AA” não portará o gene mutante e o indivíduo “aa” será afetado pela condição fenotípica.

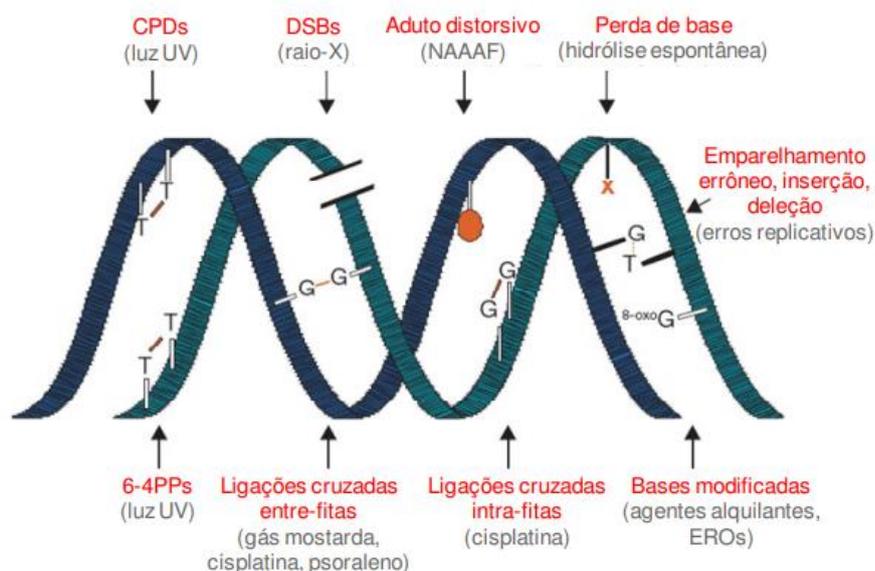
Cabe frisar que os pares AA, Aa e aa são apenas um modo de simplificação para exemplificar a questão da hereditariedade e manifestação da doença, o XP apresenta mutações em genes mais complexos que serão apresentados mais adiante, e não estão relacionados ao gene A ou qualquer variação de tal.

6.3. Lesões no material genético

Segundo SOLTYS, o Ácido Desoxirribonucleico está em constante interação com uma gama de agentes lesivos, que não só danificam o material genético, mas também é, igualmente, responsável por mutagênese. No que se refere a esta última, verifica-se um teor contraditório, já que mutações, ao longo do processo evolutivo, garantiram a variabilidade genética, em contra partida essas podem desencadear alterações genéticas, comprometendo os processos metabólicos e configurando a formação de tumores (SOLTYS, 2010).

Essas modificações colocam em xeque todo o desenvolvimento do organismo ao condicionar uma má funcionalidade celular, que propicia não só a morte da célula, bem como, degeneração dos tecidos e o envelhecimento (SOLTYS, 2010). Os fatores que participam, ativamente, nas lesões da molécula de DNA afetando a sua estrutura química, estão apresentados abaixo:

Figura 9 – Agentes causadores de lesões no DNA



Fonte: Adaptada de Soltys, 2010.

Como pontuado, há inúmeros agentes provocadores de danos, causados não só por mecanismos externos, como também internos. O DNA sofre milhares de quebras em sua fita, além de eliminar, corriqueiramente, bases de modo espontâneo. É indubitável que devido à falta de estabilidade química em trechos específicos dos nucleotídeos, o material genético torna-se mais suscetível a ocorrência de lesões involuntárias (SOLTYS, 2010).

Existem vários fatores que podem contribuir para alguma mudança na estrutura e função proteica, são eles as condições endógenas (no interior da células) e exógenas (circunstâncias que promovem modificações decorrentes do ambiente o indivíduo está inserido).

6.3.1. Fatores endógenos

A replicação do DNA (processo semiconservativo, que preserva a fita-mãe e origina uma fita nova complementar) abre margens para erros, já que é totalmente possível que haja inserções equivocadas de nucleotídeos, e ainda, quebras da dupla hélice, caso as topoisomerases (seja a I ou II) forem retiradas antecipadamente (SOLTYS, 2010).

Consoante aos autores, a fita dupla hélice com histonas (proteínas) associadas formam um nucleossomo com uma estrutura compactada, eficiente no que diz respeito ao armazenamento das informações gênicas, mas que devem ser descompactadas, isto é, separadas ambas as fitas, tanto no processo de replicação (com uma desagregação permanente), quanto no de transcrição (com uma desagregação temporária), entretanto tal processo forma supertorções no DNA que induzem a um superenovelamento, acarretando uma quebra da fita (ALBINO et al., 2017).

Diante desse contexto, se faz fulcral a atuação de enzimas, como a topoisomerase, que reduz a tensão ocasionadas pelas torções por meio de um rompimento transitório do material genético, seu papel é fundamental, se fazendo presente em processos múltiplos, seja na replicação, na transcrição, na recombinação e até mesmo na remodelação das cromátides (ALBINO et al., 2017).

Seu processo de quebra, está relacionado com uma reação denominada transesterificação⁸, viabilizada pelo resíduo da base nitrogenada timina e ligação fosfodiéster que se faz presente entre os nucleotídeos (JORGE, 2012).

⁸ Segundo Fogaça (2021), a reação de transesterificação é caracterizada pela formação de um éter originário de outro éter, que se processa rapidamente perante atuação de um catalisador (FOGAÇA, 2021).

A Topoisomerase I atua diretamente na região de transcrição da cromatina, propiciando um relaxamento do DNA compactado (supertorcido), quebrando apenas uma fita simples, desempenha um relevante papel na transcrição, replicação, recombinação e remodelamento do material genético (JORGE, 2012).

Cabe destacar que, a topoisomerase atua em diferentes estágios da transcrição, isto é, na iniciação e na alongação, além de interferir na parte estrutural da cromatina, bem como, na disposição dos nucleossomos (JORGE, 2012).

Em contrapartida, a Topoisomerase II está atrelada ao processo de condensação cromossômica, conseqüentemente, se faz presente no período da divisão celular, essencialmente, na metáfase (momento em que se pode observar o pareamento dos cromossomos condensados na faixa equatorial da célula), participando no processo de separação dos segmentos pareados no processo de segregação dos cromossomos, assim sendo, sua atuação na quebra se insere na fita dupla (JORGE, 2012).

Por fim, a Topoisomerase III, presente nos organismos eucarióticos em sua totalidade, possui parte de suas funções desconhecidas, contudo, sabe-se, que realiza a regulação na estabilidade do DNA, além de notável funcionalidade nas junções de Holliday⁹ (JORGE, 2012).

Assim, encerra-se o tópico de lesões endógenas, com a classe do ERO (espécie reativa de oxigênio), oriunda do metabolismo celular, decorrente dos subprodutos formados a partir da respiração celular, no interior da mitocôndria ou da resposta imune (SOLTYS, 2010).

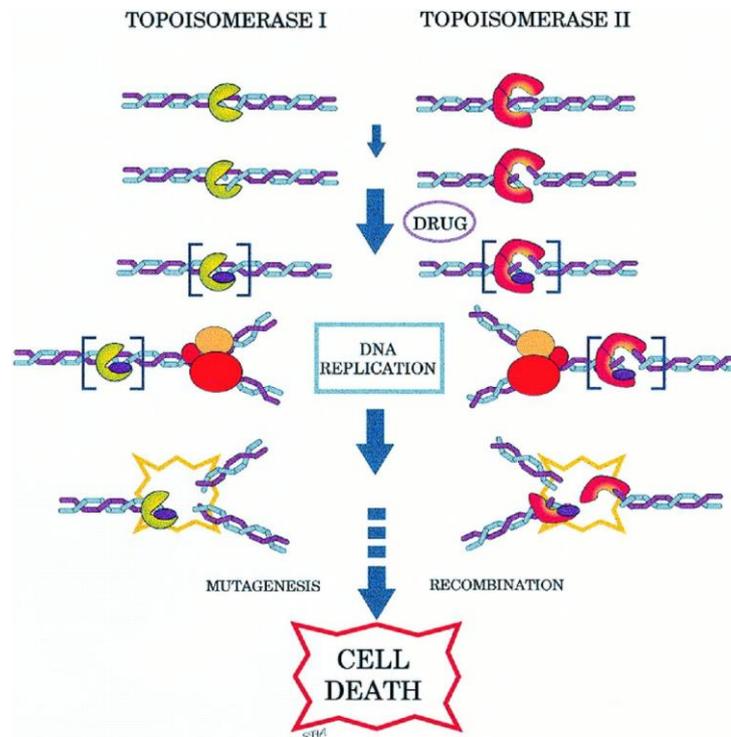
6.3.2. Fatores exógenos

Existem múltiplos fatores relacionados a tal, desde fármacos até condições ambientais. Assim, cita-se os quimioterápicos, como um agente químico em evidência tem-se a cisplatina, os alquilantes, a mitomicina e a doxorubicina, já no que compreende

⁹ Conforme Dantas (2012), as junções de Holliday é um modelo molecular de recombinação, que tem origem demarcada por rompimentos de trechos em posição equivalente em duas fitas de DNA parentais, dessa maneira, após o processo de clivagem são desenroladas, não integralmente, permitindo que cada um de seus segmentos se junte a outra, constituindo fitas entrecruzadas por meio do pareamento das bases complementares. De modo que, ao final do processo há uma fita recombinante e outra não- recombinante (DANTAS, 2012).

a fonte radiomiméticos, destaca-se a bleomicina, bem como os inibidores das topoisomerasas (LERNER, 2014).

Figura 10 – Inibidores das Topoisomerasas



Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Topoisomerase_Inhibitor.JPG

Tabela 2 – Atuação dos agentes quimioterápicos nas lesões do DNA e os mecanismos de reparo ativados

(continua)

Agente quimioterápico		Indicação	Principais mecanismo de ação	Principais vias de reparo
Agentes Alquilantes	Temozolomida	Glioblastoma, glioma, gliosarcoma, astrocitoma, anaplásico, melanoma	O ⁶ - metilguanina	MGMT ¹⁰ /BER ¹¹ (Goldstein e Kastan; 2015)
	Ciclofosfamida	Vários tipos de linfomas e leucemias, retinoblastoma, câncer de mama, testicular, ovário, pulmão, endometrial	ICL	FA/ NER/ HR/ TS (Puigvert; Sanjiv; Helleday; 2016)
	Trabectedina	Câncer recidivo de ovário sensível à platina, sarcoma de tecidos moles	Aduto, SSB, DSB ¹²	TC-NER/HR (Soares et al. 2007)
Agentes Platinados	Oxaliplatina	Câncer colorretal	Ponte intracadeia e ICL	FA/ NER/ HR/ TS (Riddell e Lippard; 2018)
	Cisplatina	Câncer de mama, testicular, ovário, pulmão, estômago, próstata, cervical, cabeça e pescoço	Ponte intracadeia e ICL	FA/ NER/ HR/ TS (Riddell e Lippard; 2018)
	Carboplatina	Câncer de mama, ovário, pulmão, esôfago, cabeça e pescoço	Ponte intracadeia e ICL	FA/ NER/ HR/ TS (Cheung-Ong et al. 2013)

¹⁰ Conforme Lima, O⁶ – metilguanina é um produto da metilação do DNA decorrente da ação do agente quimioterápico alquilante Temozolomida, com conhecido potencial citotóxico (por realizar pareamentos equivocados com a guanina ou timina, durante a fase S do ciclo celular) o produto ainda pode ser revertido perante atuação da enzima metilguanina metiltransferase (MGMT) (LIMA, 2018).

¹¹ Segundo Cruz, o sistema de reparo por excisão de bases (BER) utiliza DNA glicosilase para romper a região lesionada, originando um sítio AP, assim sendo, algumas enzimas atuam na reparação desse sítio como a Apn1 (AP endonuclease), DNA polimerase (polε), 5' – flap endonuclease (Rad27) e DNA ligase (Cdc9). Uma parcela ainda, pode ser segmentada pela AP liases Ntg1, Ntg2 ou Ogg, que cliva, em seguida, Rad1-Rad10 (CRUZ, 2014).

¹² De acordo com Vilar, o aduto é reparado pela via NER e a DSB corrigido pela via de reparo de quebras duplas (DSBR) (VILAR, 2014).

Tabela 2 – Atuação dos agentes quimioterápicos nas lesões do DNA e os mecanismos de reparo ativados

(conclusão)

Antimetabólitos	5-Fluorouracil	Câncer colorretal	Análogo de pirimidina	BER/MMR ¹³ (Wyatt e Wilson; 2009)
	Metotrexato	Leucemia linfoblástica aguda	Inibidor da diidrofolato redutase (inibe a síntese de DNA)	BER/ MMR (Xie et al.; 2016)
Inibidores de topoisomerase	Camptotecina	Câncer de mama, ovário, renal e estômago	Inibidor da topoisomerase I	BER/ TdP1 ¹⁴ / HR (Cheung-Ong; Giaever; Nislow; 2013)
	Etoposídeo	Câncer de pulmão de células pequenas, tumores endócrinos, osteosarcomas e sarcoma de Kaposi	Inibidor da topoisomerase II	NHEJ(Montecucco; Zanetta; Biamonti; 2015)
	Doxorrubicina	Sarcoma de Kaposi, câncer de mama metastático, ovário e mama	Inibidor da topoisomerase II, agente intercalante, ICL	FA ¹⁵ / HR/ NER (Saffi et al.; 2010)

Fonte: LIMA, Michelle de Souza. **Modulação da resposta de dano ao DNA e da autofagia em células tumorais expostas ao tratamento com quimioterápicos.** Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

¹³ Segundo Lima, a via de reparação por bases mal emparelhadas (MMR, "Mismatch repair") é conservada demasiadamente, apta a corrigir falhas no processo de replicação, isso porque o análogo de pirimidina 5- fluorouracil (5-FU) ao se integrar no DNA dificulta a ocorrência apropriada de duplicação no período S, ativando assim, a maquinaria do MMR (LIMA, 2018).

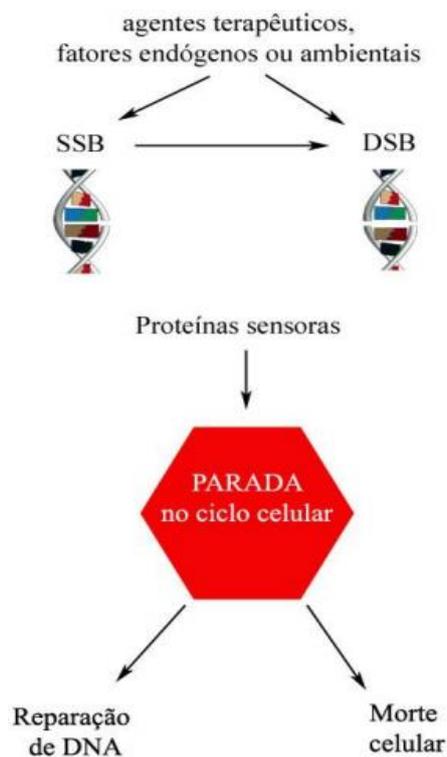
¹⁴ Conforme Lima, os agentes quimioterápicos inibidores da Topoisomerase podem gerar tanto SSBs quanto DSBs. No caso da Camptotecina (inibidora da Topoisomerase I) sua ação promove de forma direta um excesso de quebras em uma das fitas de DNA (SSBs – quebra da fita simples), desse modo, o reparo se faz por BER e pelo complexo tirosil-DNAfosfodiesterase 1 (TdP1) (LIMA, 2018).

¹⁵A FA (anemia Fanconi) é uma doença que proporciona grande instabilidade genética e é decorrente de problemas na via de reparo para pontes cruzadas intercadeias (ICLs), com 14 grupos de complementação, a correção é realizada no período S da interfase, que por ser ativada pelas falhas ocasionadas no DNA, bem como por uma parada na forquilha de replicação, desse modo, a FA aciona o DDR (*DNA damage response*) quando ocorre ICLs (LIMA, 2018; VILAR, 2014).

No que tange os aspectos ambientais, há uma atuação de agentes químicos, encontrados não somente na fumaça do cigarro como também na poluição do ar, que se inalados em excesso promovem uma série de danos, completar a tal, insere-se as substâncias genotóxicas, que chegam no organismo pela ingestão, para caráter exemplificativo da situação cita-se as aflatoxinas, que contaminam os alimentos e é originária do metabolismo dos fungos do gênero *Aspergillus*, esses conseguem causar adutos que danificam o DNA (LERNER, 2014).

Ainda há agentes físicos, decorrentes da radiação ionizante (IR), entre eles tem-se partículas alfa, partículas beta, raios X e raios gama, que não só condicionam o rompimento de fitas simples (SSBs, *Single Strand Breaks*) e duplas (DSBs, *Double Strand Breaks*), mas também, promove crosslinks¹⁶ entre proteínas e DNA, além de alterações de bases (LERNER, 2014).

Figura 11 – Ação dos fatores ambientais em SSBs e DSBs



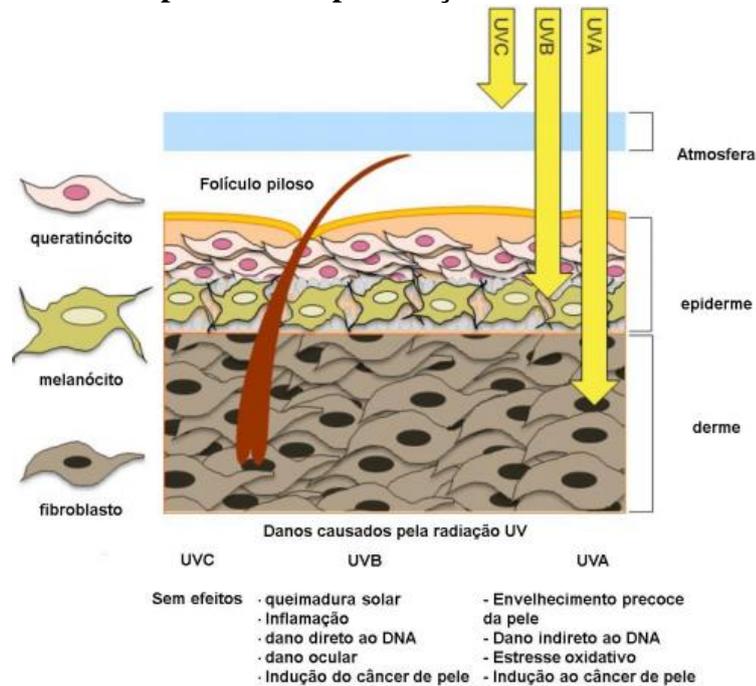
Fonte: CRUZ, Lavínia Almeida. **Estudo da interação entre remodeladores de cromatina e vias de reparação de DNA em resposta ao dano induzido por agentes**

¹⁶ Segundo Cruz, crosslinks, ou ainda, *interstrand crosslinks* (ICLs, do português, pontes cruzadas intercadeias), é uma lesão de caráter genotóxica que é agregado de modo covalente na fita de DNA, caso não seja imediatamente reparada, pode ocasionar morte celular, uma vez que barra a separação e impossibilita os processos de replicação e de transcrição, necessitando da atuação de mecanismos como o NER ou o BER, além da proteína Pso2p de atividade 5' – exonuclease de DNA. (CRUZ, 2014).

antineoplásicos e ditelureto de difenila em *Saccharomyces cerevisiae*. 2014. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

Entre o componente ambiental corriqueiramente destacado, está a radiação ultravioleta, que é considerada não-ionizante e é proveniente dos raios solares, esta se subdivide em três tipos, variando conforme o comprimento de onda, a UVA (320 – 400 nm), a UVB (280 – 320 nm) e a UVC (200 – 280 nm). Enquanto a radiação do tipo C é barrada pela camada de ozônio, as outras faixas atravessam e conseguem penetrar na pele (LERNER, 2014).

Figura 12 – Capacidade de penetração dos raios ultravioleta e seus efeitos



Fonte: Adaptado de Yamasaki, 2016.

A luz visível, ao chegar na superfície da pele, é absorvida por cromóforos (como a queratina, melanina, tirosina, histidina, triptofano, porfirinas, hemoglobinas e até mesmo carotenos) que na epiderme é filtrado, como forma de barrar a passagem da radiação ultravioleta para a derme. Tais proteínas, quando estimuladas, interagem com a energia emitida pelos raios, o que faz com que ela atrevesse tecidos, liberando calor e fluorescência ou, pela perda de elétrons, origem espécies reativas de oxigênio (ERO) (DANTAS, 2018).

Nos queratinócitos, por exemplo, pode desencadear um processo de apoptose induzido, sendo extremamente maléfico, já que nessa circunstância interage com o gene TP53 que ativa a síntese de proteína p53 (conhecida por ser a “guardiã do genoma”), com uma produção acumulativa, ela não só bloqueia o ciclo celular na fase G1, mas também aciona o processo de transcrição de genes de reparo do DNA, que em condições normais, evita a proliferação da mutação para as demais células. Em contrapartida, se houver falha no reparo é ativado a apoptose (DANTAS, 2018).

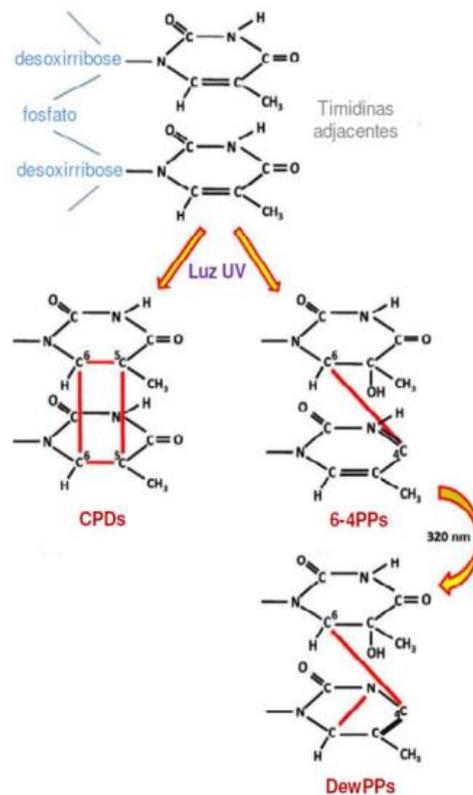
Como mencionado previamente, as radiações provenientes do Sol - mesmo com uma atuação de destaque - não são exclusivas no que se refere aos danos causados. Existem fontes emissoras de luz que são, igualmente, possíveis de estimular e interagir com o tecido epitelial, são elas as lâmpadas fluorescentes, incandescentes, máquinas fotocopiadoras, salas de bronzamento artificial e alguns aparelhos usados em consultórios odontológicos e clínicas de estética (DANTAS, 2018).

É destacado ainda, as consequências provenientes da exposição, sendo a principal e numericamente recorrente o eritema solar (vermelhidão da pele que também pode ser manifestado na presença de bolhas ou vesículas). Outros sintomas incluem fotoalergia (não danifica o DNA) e fototoxicidade (promove lesão no DNA) (DANTAS, 2018).

Essa fototoxicidade pode ser explicada pelos fótons de menores comprimentos de onda como a UVB, que são tendencialmente absorvidos pelas bases do material genético, tal situação condiciona que as pirimidinas (timina e citosina) adjacentes formem ligações covalentes, assim, C→T, T→C, C→C e/ou T→T, causando danos (LERNER, 2014).

A partir disso, originam-se duas principais fotolesões, capazes, igualmente, de ocasionar alterações no DNA, são elas os dímeros de pirimidina ciclobutano (CPDs) (em que a ligação covalente entre os átomos C5 e C6 de carbono se faz de maneira cíclica constituindo um anel de ciclobutano) e um fotoproduto denominado pirimidina 6-4 pirimidona (6-4 PPs) (em que a ligação covalente entre os átomos C6 e C4 de carbono se faz de maneira acíclica), esse em especial, pode constituir um fotoisômero chamado de Dewar (DewPPs) caso absorva luz no comprimento de onda de 320 nanômetros (LERNER, 2014).

Figura 13 – Composição química dos principais tipos de fotolesões



Fonte: Adaptada de Lerner, 2014.

Embora ela promova grandes danos, observa-se que apenas de 5 a 10% dos raios UVB ultrapassam a camada de ozônio, enquanto a UVA é muito mais significativa e corresponde a um montante de 95% da emissão de raios UV, condição que acentua o processo de absorção de fótons de radiação do tipo A, que igualmente forma CPD e induz mutações, câncer de pele e afeta os fibroblastos, queratinócitos e toda a extensão da pele humana, evidenciando seu efeito citotóxico (MORENO, 2017).

Ainda assim, tanto a radiação UVA quanto a UVB podem causar danos por uma via direta (isto é, quando a sua absorção leva a formação de CPDs, 6-4 PP ou DewPPs) ou pela via indireta, neste caso a penetração de fótons promove efeito genotóxico, o que gera a oxidação do DNA pela formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) no interior das células, que produz radicais livres derivados, é o caso do hidroxil ($\cdot\text{OH}$), do ânion superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) e de outras espécies consideradas não-radicaís como, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) (MORENO, 2017).

A fotossensibilização é, destacadamente, uma via conhecida de formação de ERO intracelular, de modo que há moléculas que agem como fotossensibilizadores endógenos

na célula, são exemplos a riboflavina, o FAD e a vitamina B12, que podem atuar de dois modos:

1-) Quando há excitação de um fotossensibilizador que pode captar H^+ de um substrato ou até mesmo elétrons e transferir a energia para o material genético; ou

2-) Quando a energia do fotossensibilizador que está excitado é transportada para a molécula de oxigênio formando 1O_2 , o que acarreta a um processo de oxidação do DNA (MORENO, 2017).

Em linhas gerais, infere-se que o raio UVA além de fotossensibilização de cromóforos, forma ERO, 6-4 PPs e CPDs. Sendo justamente a pirimidina 6-4 pirimidona que acarreta distorções substanciais no DNA, em contrapartida, ativa, em condições normais, o mecanismo de reparo em velocidade superior ao CPD (LERNER, 2014).

Independentemente do tempo de reparação, esses fotoprodutos detêm a capacidade de bloqueio das polimerases atuantes no processo de replicação e de transcrição, acarretando a uma parada do processo, ativando, assim, uma função de sinalização em resposta ao dano no DNA (DDR, *DNA Damage Response*), o mecanismo adotado diante do ocorrido é, a paralisação do ciclo celular e a realização de reparo ou um processo de tolerância dessas lesões (LERNER, 2014).

O procedimento de reparo, nessas situações, faz-se necessário, haja vista que os fotoprodutos causam mutação de transição¹⁷, essencialmente do tipo pirimídica, transformando C→T ou ainda, CC→TT, que acarreta na inserção equivocada de adeninas presentes nos fotoprodutos, tal ocorrência é conhecida como assinatura mutagênica da luz UV (LERNER, 2014).

A radiação UVA ainda, pode agir sobre uma purina, mais especificamente a guanina, que devido ao seu baixo potencial de redução em relação aos demais substratos pode sofrer alterações por processos oxidativos, seja de bases formando a 8-oxo-7,8-dihidroguanina (8-oxoG) e 2,6-diamino-4-hidroxi-5-formamidopirimidina (FapyGua), seja quebras das fitas dupla ou simples, ligações cruzadas (crosslinks) e sítios abásicos (MORENO, 2017).

¹⁷ Segundo Canhas (2021) ocorre mutação de transição quando uma base é alterada por outra de igual classificação, assim sendo, tem-se uma purina transformada em outra purina (A↔G) ou uma pirimidina em outra pirimidina (T↔C) (CANHAS, 2021).

6.4. Genes mutantes do Xeroderma Pigmentoso

No que se trata do genótipo, existem mutações ocasionadas em oito genes: XPA, XPB (ERCC3), XPC, XPD (ERCC2), XPE (DDB2), XPF (ERCC4), XPG (ERCC5) e XPV (POLH), tendo fenótipo com pouca discrepância entre si, no que tange os tipos XPC, XPE e XPV, o quadro sintomático contempla extrema sensibilidade somado a neurodegeneração (CASTRO, 2016).

Dado isso, a causa da doença está relacionada com uma **falha no reparo do DNA**, o qual pode acontecer durante a replicação ou a transcrição.

Naturalmente, durante a duplicação do DNA, que é semiconservativa (preserva uma das fitas e gera uma nova), as bases nitrogenadas são copiadas uma a uma de forma complementar, nesse sentido A é pareado com T e C é pareado com G, necessariamente. Se a fita original for AGCTAG a fita complementar será TCGATC, o que garante a preservação da herança genética. (WATSON; CRICK, 2003)

Entretanto, podem sim ocorrer falhas na ordem das bases, gerando mutação (já apresentadas no quadro 2), de modo que a taxa de falhas ocorridas é de, aproximadamente, 1 (um) em cada 10.000 (dez mil) nucleotídeos. Porém, existe um sistema de reparo de falhas, reduzindo-as.

No caso dos portadores de Xeroderma Pigmentoso, o NER (reparo por excisão de nucleotídeo) é responsável pela correção de 7 (sete) genes XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF e XPG. (MENK; ARMELINI; LIMA-BESSA, 2007)

Já a enzima DNA polimerase é a responsável pela correção do gene mutado XPV, esta se liga a dupla hélice como uma espécie de um grampo e verifica a geometria de pareamento das bases nitrogenadas, de modo que se houver falhas, atua corrigindo-as. A precisão desse mecanismo é tamanha que a taxa de erro passa a ser uma em um bilhão de nucleotídeos incorporados. (BORGES, 2021).

Há três tipos dessa enzima, tendo essas funções específicas. DNA polimerase I (atua na limpeza, remove primers de RNA substituindo-os com DNA e realiza a síntese de filamentos tardios¹⁸), DNA polimerase II (repara o DNA) e DNA polimerase III (atua na replicação do DNA, adicionando os nucleotídeos um a um). (CONTIEIRO, 2006).

¹⁸ Ao considerar a dupla hélice tem-se um filamento líder, que realiza a transcrição sem interrupção e o filamento tardio no qual ocorre interrupção na síntese originando diversos fragmentos (denominadas

Entretanto nos portadores de Xeroderma Pigmentoso nenhuma dessas vias de reparo ocorrem, acarretando diversos problemas decorrentes dessas falhas. No caso do NER o processo nem se inicia pois não detém a função de uma endonuclease (enzima de restrição que atua na clivagem (corte) em partes específicas da molécula de DNA, dificultando na retirada dos íntrons, já que esse processo de reparo acontece após a replicação, isso é, durante a transcrição), fato que confere hipersensibilidade aos raios ultravioletas. Já no DNA polimerase ocorre também uma perda de função no *caretaker* (gene responsável por consertar falhas no DNA) o que propicia uma série de mutações oncogênicas (SOARES, 2015).

6.5. Problemas no reparo do DNA e o Xeroderma Pigmentoso

Os mecanismos de reparo são essenciais para assegurar a homeostase, prevenindo síndromes genéticas e carcinogêneses. Entretanto esse processo é impedido nos portadores de Xeroderma Pigmentoso, por apresentarem uma deficiência na via NER (reparo por excisão de nucleotídeos) que tem capacidade de distorção da dupla-hélice, intervindo no emparelhamento e atuando como um bloqueador tanto da replicação, quanto da transcrição (LERNER, 2014).

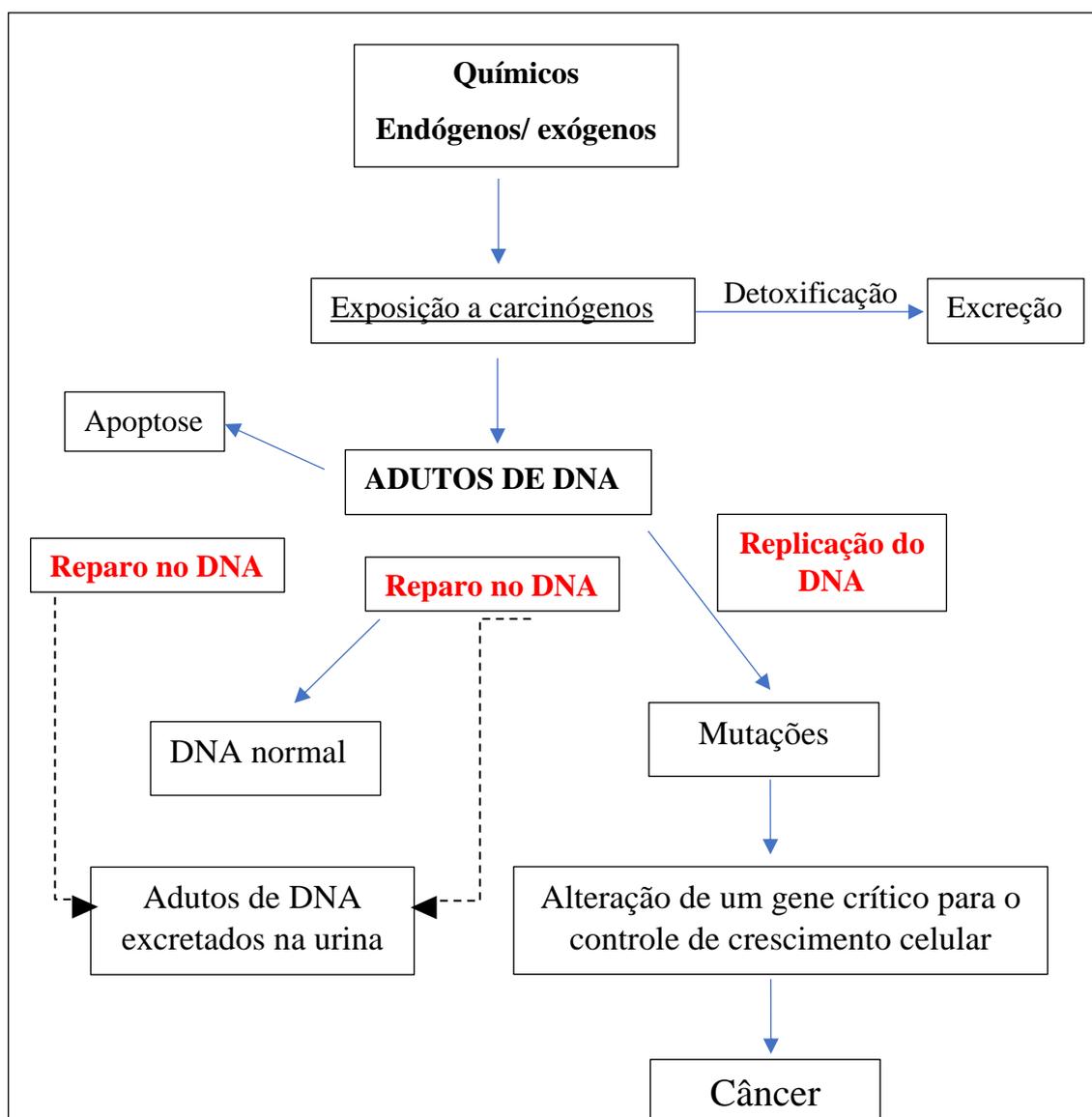
Para caráter exemplificativo, o NER exerce função direta no reparo de danos causados pelos fotoprodutos 6-4 PPs e CPDs, bem como, de adutos formados por agentes químicos ambientais no DNA (LERNER, 2014).

A formação de adutos é extremamente maléfica ao DNA, tendo impacto direto na causa da carcinogênese química, inserindo-se assim, o papel indiscutível do NER. Por se tratar de produtos de reações químicas, os adutos derivam da incorporação de grupos químicos ao DNA, sendo a guanina a base mais suscetível a receber essa adição, por questões estruturais. (VALENTE et al., 2017).

Diante do exposto, os eventos da carcinogênese química foram apresentados no esquema abaixo:

fragmentos de Okazaki), assim sendo, existe a atuação da enzima DNA ligase, que como o próprio nome já diz, é responsável por ligar os fragmentos. (BORGES, 2021).

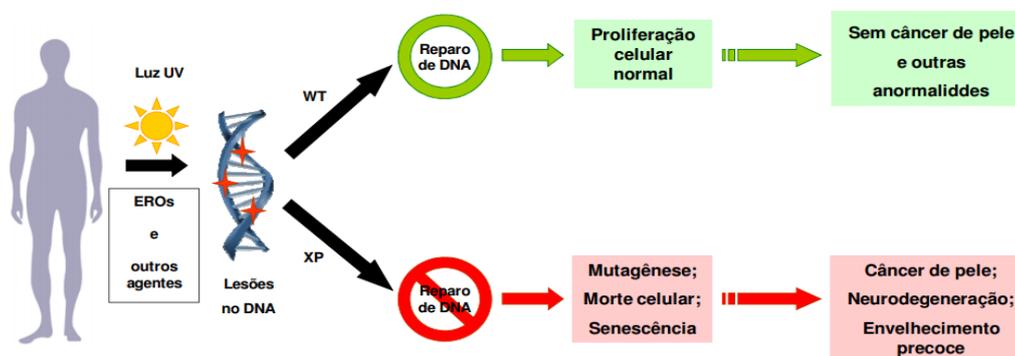
Figura 14 – Esquema com os eventos da carcinogênese química



Fonte: Adaptada de SINGH e FARMER, 2006.

Assim sendo, verifica-se que os portadores de Xeroderma Pigmentoso detêm deficiência em 7 genes, do grupo de complementação, codificantes de proteínas que atuam na via NER, fato que impede o reparo (são eles o XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF e XPG). Há ainda, um grupo que contempla o XPV, chamado de grupo variante, nesse caso, a deficiência se insere na codificação da polimerase de síntese de translesão (TLS), denominada pol η (SOLTYS, 2010).

Figura 15 – Problemas gerados pela falta de reparo do DNA em portadores de Xeroderma Pigmentoso



Fonte: Adaptada de Lima-Bessa e Soltys et al., 2009.

6.6. A questão do genótipo e os sistemas gerais

Justamente pela hipersensibilidade, o tecido epitelial pode responder de diferentes modos, mediante o grau e circunstância de exposição, podendo variar desde eritema (vermelhidão), manchas até o desenvolvimento de tumores. Assim, há maior propensão ao desenvolvimento de uma gama de cânceres da pele, cita-se desse modo os carcinomas basocelulares (CBC), espinocelulares (CEC) e melanomas (KASSUGA, 2021).

De modo que, as áreas de grande incidência de neoplasias oculares, são as pálpebras, conjuntiva e córnea (HALKUD et al., 2014).

Apesar dessa frequência, há registros de outras áreas acometidas, tais como a cavidade oral, a ponta da língua, a medula óssea, os testículos, o estômago, os pulmões e o pâncreas (FELTES, 2017; HALKUD et al., 2014).

Como complemento, um estudo desenvolvido pela Dra. Fabiana Seidl, demonstrou que indivíduos com XP apresentam um risco 25% maior de desenvolverem câncer no sistema nervoso central se comparado com um não-portador. Contudo, não se restringe apenas a esse tipo, de forma que há também uma suscetibilidade maior a outros tipos de carcinomas de caráter hematológico, tais como linfomas e leucemias (SEIDL, 2021).

Como exposto, o caso clínico embora possa estar associado a diversas complicações, o Xeroderma Pigmentoso não é letal, mas exige cuidados específicos, principalmente no que se refere a exposição de raios solares, por isso, é de suma

importância que todas as superfícies do corpo, contemplando os olhos e o couro cabeludo, sejam protegidos com adereços e filtro solar, uma outra questão imprescindível se revela no apoio psicossocial que o núcleo familiar no qual o portador está inserido deve possuir, primeiramente para prepará-los para os obstáculos e segundo para orientá-los e garantir que todas as medidas sejam efetuadas, tais como o uso de protetor solar, chapéus ou bonés, além de evitar exposições ao Sol, principalmente do período das 10h às 16h (KASSUGA, 2021).

Embora, os pacientes detenham de maior sensibilidade à radiação ultravioleta, especialmente a UVA e/ou UVB, existem fontes artificiais de luz que irradiam raios UV sendo igualmente maléficas, necessitando de um rigorosa e cautelosa análise com um medidor de luz com o fito de identificar as substituições cabíveis (KASSUGA, 2021).

Segundo Ligia Pereira Castro (2016), problemas neurológicos acometem cerca de 20 a 30% dos portadores de XP, o que acarreta, em muitos casos, morte neural prematura, progressiva deficiência intelectual mental ou até mesmo problemas no desenvolvimento.

Por esse motivo, recomenda-se, impreterivelmente, um acompanhamento multidisciplinar com especialistas nas mais variadas áreas, como endocrinologia, neurologia, oftalmologia, otorrinolaringologia e nutrição.

A partir dessa coleta, foi possível compreender os procedimentos que são tomados, por isso, é essencial uma maior oferta desses profissionais para uma descoberta precoce da doença, de modo, que evite os estágios mais avançados.

6.7. Estágios do Xeroderma Pigmentoso

O Xeroderma Pigmentoso é disposto em três estágios, são eles a eritematoescamosa, pigmentação e a proliferação tumoral (DANTAS, 2018).

A primeira delas, isto é, a **eritematoescamosa** é percebida pela forte presença de edema, vermelhidão na pele, vesículas e bolhas, na qual, desencadeia manchas permanentes na pele de tonalidade castanha, após a exposição. Nos olhos, também sensíveis, podem ocasionar conjuntivite, catarata, pterígio e fotofobia, já nos dentes, aumenta-se a possibilidade de desenvolvimento de cárie (DANTAS, 2018).

Na fase de **pigmentação**, também chamada de telangiectasia atrófica, nota-se o surgimento de máculas, muito similares as sardas, que podem recobrir várias áreas superficiais, inclusive as pálpebras, com tonalidades que variam de marrom claro ao preto, tal manifestação se expressa, geralmente, antes do indivíduo atingir os 2 (dois) anos de idade. Tal sintoma merece atenção, uma vez que, paulatinamente, o tecido epitelial presente na pele começa a enruguar, ficando seca e até mesmo atrofiada em partes específicas, telangiectasias que podem formar cicatrizes sucessíveis de promover deformação (DANTAS, 2018).

Por fim, o último estágio é marcado pela acentuada proliferação tumoral cutâneo, reforçando os altos índices de câncer de pele nos portadores, presentes nos mais variados tipos, sejam lesões verrucosas, angiomas, queratose actínica ou queratoacantomas (DANTAS, 2018).

Anteriormente, conforme a disposição do quadro patológico, o Xeroderma Pigmentoso se subdividia de 02 (dois) modos. A primeira, chamada de clássica, com sintomas frequentes, isto é, alterações, essencialmente, na pele. Já a segunda, denominada Síndrome de Sanctis-Cacchione, é bem severa e acomete, necessariamente, algum problema neurológico, ligado ao XPA, pode evoluir para outros estágios como, a microcefalia, hipogonadismo e atraso mental e de crescimento, além de manifestação precoce de tumores (DANTAS, 2018).

Nesse sentido, observa-se que em grupos de complementação XPA, XPB, XPD e XPG há uma recorrência de diagnóstico de degeneração neurológica, fato que condiciona uma redução da expectativa de vida, com uma média registrada de 32 anos (DANTAS, 2018).

Como pontuado, embora haja uma semelhança no que tange a hipersensibilidade dos portadores de XP, os sintomas manifestados são particulares de cada gene, diante disso, os fenótipos irão ser expressos de acordo com os fatores dispostos. Desse modo, cita-se a um fator específico, que é o XP associado a Síndrome de Cockayne (CS), estabelecendo uma relação XP/CS (SOLTYS, 2010).

A CS envolve mutações em três genes, são eles XPB, XPD e XPG (deficientes em NER, tanto no TCR, quanto no GGR), que constituem o fenótipo XP/CS, incluindo um quadro de problemas não só no desenvolvimento, bem como, neurológicos. Há também

outros dois genes mutantes que caracterizam a doença que é a CSA e CSB, que apresenta problemas na realização de TCR (SOLTYS, 2010).

Entretanto, o XP abre margem para a ocorrência de Tricotiodistrofia (TTD), que tem seus fenótipos associados ao XPB, XPD, TTDA (relacionados as proteínas que constituem as subunidades do TFIIH, do qual está intrinsecamente ligado ao NER e a transcrição) e TTDN1 (que possui função desconhecida) (SOLTYS, 2010).

Tabela 3 – Comparativo dos sintomas apresentados para cada quadro clínico

Característica	XP	CS	TTD
genes	XPA – G e POLH (XPV)	CSA, CSB, XPB, XPD e XPG	XPB, XPD, TTDA e TTDN1
Fotossensibilidade cutânea	++	+	+ ou -
Distúrbios na pigmentação	+	-	-
Anormalidades na córnea	+	-	-
Xerose	+	-	-
Câncer de pele	++	-	-
Neurodegeneração	+ ou -	++	-
Baixa taxa de crescimento	+ ou -	++	++
Desenvolvimento sexual comprometido	+ ou -	+	+ ou -
Surdez	+ ou -	+ ou -	++
Retardo mental	+ ou -	++	++
Cabelo quebradiço	-	-	++
Expressão da face alterada	-	+	+
Retinopatia	-	++	-
Cárie dental	-	++	+
Expectativa de vida	reduzida	12,25 anos	6 anos (mediana)
Hipermutabilidade	++	Nd	nd
Deficiência em GGR	++	-	+ ou -
Deficiência em TCR	++	++	+ ou -
Sensibilidade à UV	++	+	+
Sensibilidade à EROs	-	+	nd

Fonte: Adaptado de Soltys, 2010.

Nota: As representações apontam para a presença da característica (+) ou a falta dela (-), ainda, considera-se os aspectos determinantes da síndrome (++); nd = não determinado.

Mesmo com os avanços no campo tecno-científico, doenças como XP, CS e TTD ainda apresentam lacunas que não foram totalmente evidenciadas. Segundo Dantas (2018) há uma gama de autores que explicam a doença como sendo decorrente de dano oxidativo contínuo do DNA, um defeito no processo de transcrição e as variadas respostas celulares na fase proliferativa após a mitose. Entretanto, novas formulações sugerem justificativas relacionadas a uma disfunção mitocondrial e a perda de células totipotentes como um agravante para a progressão do quadro (DANTAS, 2018).

Em linhas gerais, pode-se caracterizar cada tipo específico da doença conforme o quadro abaixo:

Tabela 4 – O XP e suas especificidades

Tipo	Característica	Gene	Locus
XPA	Recessivo	XPA	9q22.3
XPB	Dominante	XPB	2q21 (responsável pela síntese de proteína de excisão e reparo do DNA)
XPC	Recessivo	XPC	3p25
XPD	Recessivo	XPD-ERCC6	19q13.2-q13.3, 10q11 (sintetiza excisão e reparo do DNA)
XPE	Recessivo	DDB2	11p12-p11 (responsável pela síntese de proteína que liga o DNA danificado)
XPF	Recessivo	ERCC4	16p13.3-p13.13 (codifica a enzima de excisão e reparo do DNA)
XPG	Recessivo	RAD2-ERCC5	13q33
XPV	Recessivo	POLH	6p21.1-p12 (orienta a produção de polimerase)

Fonte: Adaptado de DANTAS, 2018

6.8. Sintomas característicos fenotípicos

Como elucidado anteriormente, existem em torno de 8 (oito) genes que caracterizam o Xeroderma Pigmentoso, assim sendo, conforme tal, o caso clínico de um portador se difere de outro que porta uma mutação em outro gene.

Seres acometidos com o XPA, demonstram desde o primeiro estágio de vida, isto é, logo na infância, o surgimento de sintomas neurológicos. Aqueles que alcançam a idade adulta sofrem de perda neural, além de gliose da substância branca no sistema nervoso central, que causa obstrução dos vasos e pode ocasionar um AVE isquêmico (acidente vascular encefálico) (UEDA et al., 2012).

No que se refere ao XPC, fora tomado como base a mutação identificada na Guatemala, no qual observou-se que os portadores desse gene possuíam expectativa de vida de dez anos de idade, tendo como manifestação gangrena, infecção, casos tumorais avançados e dores intensas após contato com o Sol, entretanto, não apresentavam problemas neurológicos (CLEAVER et al., 2011).

Já o XPD, por razão de uma grave deficiência na via NER, verificou-se que de 20% a 30% dos casos há degeneração neurológica (RIBEIRO et al., 2018).

O XPE tem manifestações similares ao XPC, entretanto, por fatores genéticos ou ambientais, podem apresentar problemas no sistema nervoso central (ORTEGA-RECALDE et al., 2013).

Portadores de XPV possuem extrema sensibilidade aos raios solares, agravado drasticamente na idade adulta, o que condiciona o desenvolvimento de tumores malignos. Estima-se que cerca de 20% dos portadores são XPV; e não possuem lesões neurológicas (LERNER, 2014).

Assim sendo, em linhas gerais, problemas neurológicas só se manifestam em grupos que portam mutações nos genes XPA, XPB, XPD e XPG (BENSENOUCI et al., 2016).

6.9. Como o DNA responde ao dano decorrente da radiação ultravioleta

Naturalmente, as células dispõem de mecanismos denominado *DNA Damage Response* (Resposta a Danos no DNA - DDR), anti-mutagênicos, que pela parada do ciclo celular, reparo, tolerância da base afetada ou, em alguns casos, a morte celular, agem para assegurar a sobrevivência da célula na região lesionada, de modo a impedir a constituição de mutação no local danificado (MORENO, 2017).

O DDR é acionado pela fosforilação da histona H2AX na serina 139 (γ H2AX) que propicia melhor acesso ao DNA danificado, assim ocorre uma contenção do ciclo celular e é solicitado a via de reparação, bem como, as proteínas que identificam o sinal epigenético resultante da fosforilação (MORENO, 2017).

Isso porque a fosforilação é decorrente de um processo realizado pelas proteínas do grupo PI3K (*phosphatidylinositol-3 kinase-related kinases*) conjuntamente com a JNK. Assim sendo, ela é empregada como um importante meio de reconhecimento de estresse genotóxico induzido por radiação ultravioleta. Por outro lado, se há um acúmulo exacerbado de lesões, ocasiona-se, por conseguinte, a fosforilação de outros sítios que desencadeiam a apoptose (MORENO, 2017).

6.10. Mecanismos de reparo

Adutos de cisplatina no DNA promove quebras, principalmente, do tipo DSB (quebra na dupla fita), a partir da formação desses danos proteínas são ativadas para a promoção de reparos, seja pelo NER (reparo por excisão de nucleotídeos), HR¹⁹ (reparo por recombinação Homóloga), NHEJ²⁰ (união terminal não-Homóloga) e TLS²¹ (síntese por translesão) (CRUZ, 2014).

6.10.1. Reparo por excisão de Nucleotídeos

O NER é um sistema de reparo na qual ocorre em cinco estágios, primeiro com a abertura identificação do dano e abertura da fita, segundo com uma espécie de corte de dois pontos no qual a lesão está presente, terceiro com a retirada do trecho que possui o dano, quarto com a complementação da lacuna e quinto com a religação (VILAR; 2014).

Ainda assim, o NER pode ser realizado por vias distintas, são elas o TCR (também chamado de TC-NER, “Reparo acoplado à transcrição”) que realiza o reparo durante a transcrição, sendo o principal mecanismo de remoção de CPDs, esse processo proporciona agilidade e eficiência e a via GGR (também denominado GG-NER, “Reparo de genoma global”) que retira danos que compreende toda a extensão do genoma, eliminando, essencialmente, 6-4PPs (que detém de maior potencial de distorção do DNA se comparado com os CPDs) (SOLTYYS, 2010).

¹⁹ Conforme Vilar, o reparo por recombinação Homóloga (HR) ocorre, impreterivelmente, no período S ou G2 da interfase (VILAR; 2014). Cruz completa que esse processo faz uso da cromátide não danificada para obter uma fita molde e assim, reparar a região lesionada (CRUZ, 2014).

²⁰ Segundo Vilar, o mecanismo NHEJ pode ocorrer em qualquer período do ciclo celular e promove o reparo por um processo de religação dos pontos extremos da dupla hélice, em contrapartida, tal apresenta grandes margens de erros, seja por meio de inserções ou deleções indevidas (VILAR, 2014).

²¹ Como pontuado por Soltys, na TLS há atuação de polimerases especializadas para impedir a barragem da replicação. No que diz respeito aos danos decorrentes dos raios ultravioletas, salienta-se as DNA polimerases η e ζ , de modo que a ação da pol η contempla danos relacionados ao CPD, já a pol ζ é utilizada em um mecanismo de tolerância decorrente de danos causados pelo fotoproduto 6-4PPs (SOLTYYS, 2010).

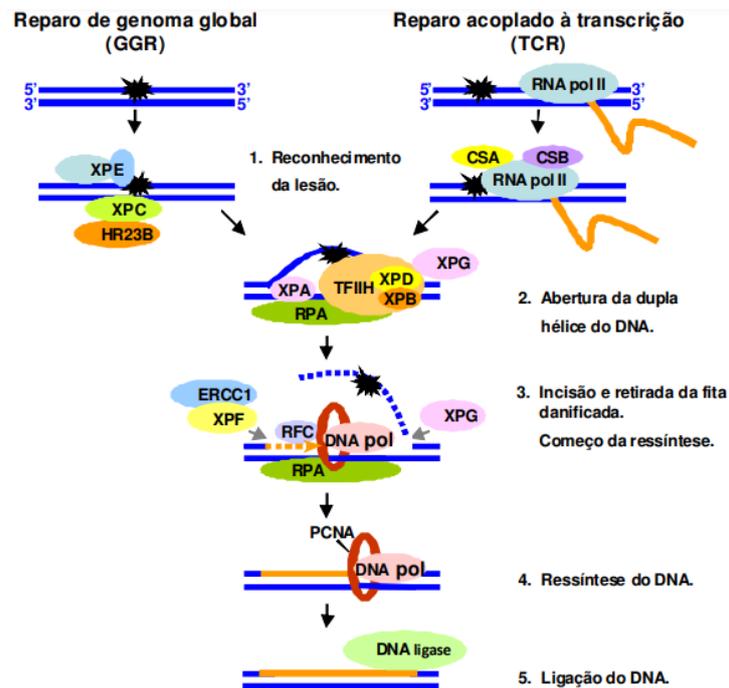
Com isso, em linhas gerais, pode-se inferir que o GGR requer complexos proteicos como o XPC-HR23B e DDB-XPE que reconhecem o dano e realizam o reparo solicitando outras proteínas. Por outro lado, o TCR, no período de transcrição, bloqueia o RNA polimerase II ao identificar uma lesão. Para realizar tal, o mecanismo por intermédio de CSA e CSB, desloca a enzima, o que garante acesso ao sítio de lesão (SOLTYIS, 2010).

A partir dessas ocorrências, os estágios do TCR e GGR se convergem, originando em torno do dano um complexo de relaxamento, viabilizada pela presença de duas helicases o XPB e o XPD (que compõe o TFIIH²²) e de um complexo denominado RPA-XPA, cuja função é estabilizar, no sítio lesionado, as proteínas. Desse modo, a partir da introdução de endonucleases será realizada a excisão intermediada pelo XPG (incisão 3') e ERCC1-XPF (incisão 5'). Previamente ao término de incisão dessas endonucleases inicia-se a ressíntese do DNA, procedimento que reduz, numericamente, a exposição das fitas simples (SOLTYIS, 2010).

O encerramento do NER, dá-se pela atuação do RPA, RFC, PCNA e DNA polimerases δ e ϵ (fatores de replicação para o reparo) responsáveis pela síntese de um novo fragmento, realizado com base na fita complementar (que estava intacta). Diante disso, a região que sofreu excisão devido ao dano é reconstituída de modo integral (SOLTYIS, 2010).

²² Segundo Watson et al. (2015), o TFIIH (fator de transcrição para RNA Pol. II (possui diversos fatores, A, B, C e assim por diante, neste caso é o H)) compõe 10 subunidades, das quais 2 exercem a função de ATPases que participam do processo de reparo por excisão de nucleotídeo (Watson et al.,2015).

Figura 16 – As duas vias de reparo por excisão de nucleotídeos (NER)



Fonte: Adaptada de Lima-Bessa e Soltys et al., 2009.

6.10.2. DNA Polimerase

A DNA Polimerase está envolvida em vários processos de reparo, atuando de maneira conjunta com outras proteínas para garantir a integridade do material genético, como forma de minimizar as lesões ocorridas. Na tabela abaixo, nota-se a sua participação nas vias BER, NER e MMR.

Tabela 5 – A participação do DNA Polimerase nos processos de reparo

Sistema	Proteínas
Reparo por excisão de base	DNA glicosilase, AP endonuclease, <u>DNA polimerase I</u> , DNA ligase
Reparo por excisão de nucleotídeos	Uvr-A, Uvr-B, Uvr-C, <u>DNA polimerase I</u> , DNA ligase
Mismatch repair	Dam metilase (metilação), MutS, MutL, MutH, Exonuclease, DNA helicase II, SSB, <u>DNA polimerase III</u> , DNA ligase

Fonte: CHAMMAS, Roger. **Reparo de DNA**. GBETH Newsletter. Disponível em: < https://geth.org.br/videos/uploads/2007/gbethnewsletter_2007_v05_n06.pdf >. São Paulo, v.05, nº06, p.01, 2007.

Tabela 6 – Principais DNA Polimerases

Família	Polimerase	Função
A	Pol γ	Replicação do DNA mitocondrial.
B	Pol α	Replicação do DNA.
	Pol δ	Replicação do DNA.
	Pol ϵ	Replicação do DNA.
	Pol ζ	Síntese Translesão.
X	Pol β	Reparo por excisão de base.
	Pol λ	Reparo por junção de regiões terminais.
	Pol μ	Reparo por junção de regiões terminais.
	Pol σ	-
	TdT	Recombinação V (D)J
Y	Pol η	Síntese Translesão.
	Pol ι	Síntese Translesão.
	Pol κ	Síntese Translesão.
	Rev 1	Síntese Translesão.

Fonte: Adaptada de RAJÃO, Matheus Andrade. 2011.

Ainda há a família C e D, entretanto só está presente em arqueas e procariontes (RAJÃO, 2011).

No caso de portadores acometidos com o caso clínico da XP variante (XPV), há uma mutação no gene codificante da polimerase- η (também chamada de polimerase eta) que exerce um importante papel, ao se replicar na fase S em decorrência do dano do DNA (LERNER, 2014).

Em 1999, foi identificada a DNA polimerase eta resultado do produto gênico da clonagem do cDNA correspondente ao gene XPV/POLH, tal enzima está relacionada na TLS de fotoprodutos, sendo, na atualidade, o único tipo de polimerase registrada de deficiência por decorrência de síndrome humana (LERNER, 2014).

Com grande eficiência nos processos de reparo de lesões condicionadas pela exposição solar, seu mecanismo atua pela adição de nucleotídeos corretos, isto é, por meio do pareamento de adenina (A-A) de modo divergente aos CPDs (constituídos pelo pareamento de timinas (T-T), também denominada de cis-syn dímeros de ditimina). Para corrigir a fotolesão, a pol η é acionada para realizar o *bypass*²³ dos CPDs, só que como

²³ Segundo Moreno, o bypass realizado pela polimerase eta confere proteção celular, diante de mutação decorrente de raios UV, de modo a atuar em lesões ocasionadas por O⁴ – metil timina, O⁶ – metil guanina, adutos de acetilaminofluoreno (AAF), oxaplatina, cisplatina e em processos redox tal como o 8-oxoG (MORENO, 2017).

há uma deficiência são recrutadas outras polimerases do tipo TLS (ι e ζ), contudo essa substituição é a própria mutação que corrobora na alta da recorrência de câncer de pele (LERNER, 2014).

Além da atuação em CPDs, a pol η também pode desempenhar uma função relevante no 6-4 PPs, que neste caso utiliza de uma segunda polimerase e é dividida em dois processos, assim sendo, η ou ι fazem o papel de insersoras (responsável pela síntese de nucleotídeos devido ao dano) e ζ é uma polimerase extensora (incumbida de realizar, na lacuna, o prosseguimento da síntese de DNA), que na maioria das vezes, se mostra um procedimento mutagênico. É fulcral salientar que, a pol η está envolvida também na TLS de diversos danos e não necessariamente de fotolesões, são exemplos disso o 8-oxoG, O⁶-MeG, timina glicol, adutos de cisplatina, sítios AP e alguns processos de recombinação homóloga (HR) (LERNER, 2014).

Posto isso, convém frisar que é justamente pela carência de pol η que é potencializado a suscetibilidade do indivíduo desenvolver mutações, caracterizando o XPV (MORENO, 2017).

Nessa condição, a falta da enzima impede que sua função seja desempenhada, isto é, replicar de modo correto o DNA lesionado como forma de barrar a formação de câncer de pele, assim, os portadores desse tipo de XP tem, pelos raios UV, a suspensão da replicação do DNA nas regiões afetadas, de modo a impactar diretamente na produção da nova fita em local divergente ao dano, isto porque a nova síntese torna-se sujeita a muitos erros já que este novo *bypass* é oriundo da atuação de outra polimerase, embora pertença a mesma família, a pol iota (pol ι) apresenta pouca exatidão na incorporação de bases na fita complementar, o que a deixa vulnerável a formação de variadas mutações e com isso, o surgimento de câncer de pele. Essa enzima pode ainda, exercer sua funcionalidade com ou sem o auxílio da pol zeta (pol ζ) o que vai variar conforme a sequência contexto e da lesão (MORENO, 2017).

Destoante da pol iota, as polimerases responsáveis pela replicação, originárias da família B, tais como a pol α , pol δ e pol ϵ , detém de um sítio catalítico e organizam as bases nitrogenadas de forma correta, o que confere demasiada fidelidade, processamento e *proofreading* (exerce a edição) (MORENO, 2017).

O fenótipo XPV pode ser relacionado a diversos tipos de mutações, entre elas a inserção e deleção de bases, fato que condiciona a modificação de leitura, e em alguns casos, a finalização precoce da proteína (MORENO, 2017).

Infelizmente, o que sabe-se sobre a mutagênese do XPV se restringe a irradiação de UVB e UVC, de modo que há pouquíssimos trabalhos que abordam a ação da radiação UVA, reforçando a carência de ensaios que se detenham em analisar e definir padrões que compreendam a dimensão do genoma (MONTEIRO, 2017).

6.11. Cenário Mundial da doença

A taxa de incidência do Xeroderma Pigmentoso no mundo não é uniforme, com isso, mediante a localidade e a região, pode sim haver variações. Para caráter exemplificativo, no Brasil (com mutação no gene XPV) tem-se que a recorrência da doença está em torno de 1/20.000 (um em vinte mil), todavia, no município de Faina no vilarejo de Araras, no estado de Goiás, essa condição atinge 1 (uma) em 40 (quarenta) pessoas. (CHAIBUB, 2013). Tendo isso estabelecido, serão apresentados os dados globais da doença.

Tabela 7– Xeroderma Pigmentoso no contexto mundial

Local	Incidência da doença	Mutação frequente	Fonte
Contexto Global	1 em 250.000 habitantes		VIANA et al., 2011
EUA e Europa	1 em 1.000.000 habitantes	- *	DANTAS,2018
Oriente Médio	1 em 40.000 habitantes	- *	CARTAULT et al, 2011
África (norte)	1 em 22.000 habitantes	XPC	DANTAS, 2018
Japão	1 em 22.000 habitantes	XPA	DANTAS, 2018
Brasil	1 em 20.000 habitantes	XPV e XPC	CHAIBUB, 2013
Vilarejo de Araras	1 em 40 habitantes	XPV	CHAIBUB, 2013

* não identificado (-)

6.12. Cenário brasileiro

O documentário “Sol Inimigo” produzido pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), em 2012, reúne uma série de relatos e informações, embasado no livro de Gleice Francisca Machado, presidente da Associação Brasileira de Xeroderma Pigmentoso (AbraXP), chamado “*Nas asas da esperança – A história de dor e resistência da comunidade de Araras*”. No qual faz uso desse instrumento para ressaltar a importância e gravidade da doença, informar os leitores e cobrar ações dos órgãos públicos.

Essas ações são condizentes, mediante ao contexto descrito pelo veículo de comunicação JusBrasil, publicado pelo Tribunal de Justiça de Goiás (TJ-GO) (2016) que resalta uma pesquisa realizada pela Universidade de São Paulo (USP) que detectou por meio de uma coleta de amostra de sangue 169 portadores da doença. Comparativamente, a amostragem realizada no ano de 2010 identificou 21 portadores. Ainda há informações de que, considerando as últimas cinco décadas, cerca de 20 pessoas originárias do vilarejo faleceram decorrentes do câncer (efeito característico da doença) e outras 60 com os mesmos sintomas, morreram antes de sequer receber o diagnóstico médico.

6.12.1. Contexto histórico do vilarejo de Araras em Goiás

Carlos Menck, geneticista do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP), iniciou em 2012, um sequenciamento de um conjunto de genes de 18 moradores de Araras como forma de definir quais são as alterações dos 8 genes (citados anteriormente) no reparo do DNA.

Entretanto, em 2011, foi divulgado por Sulamita Costa Wirth Chaibub, chefe da Seção de Dermatologia do Hospital Geral de Goiânia, os antecedentes de 20 pacientes diagnosticados com Xeroderma Pigmentoso, no mesmo vilarejo em questão, localizado no município. Os resultados são apresentados abaixo:

Tabela 7 - Dados epidemiológicos dos pacientes portadores de XP no município de Faina

Paciente	Idade	Sexo	Profissão	Antecedentes
1	76	M	Lavrador	Pai falecido com descrição de quadro compatível com XP.
2	74	M	Lavrador	Único XP de 8 irmãos. Tia falecida com descrição de quadro compatível com XP.
3	72	M	Lavrador	Irmão portador de XP.
4	61	F	Dona de Casa	04 filhos com XP. 03 filhos sadios.
5	60	F	Dona de Casa	Pai com XP. 03 irmãos falecidos, com descrição de quadro compatível com XP. 03 filhos sem XP.
6	54	F	Trabalhadora Rural	Pai com XP.
7	52	M	Lavrador	Filhos sem XP.
8	52	M	Lavrador	
9	40	M	Aposentado	
10	36	F	Dona de Casa	Dois filhos saudáveis. Tios com XP.
11	35	M	Lavrador	Pais com XP.
12	32	F	Dona de Casa	Três irmãos com XP. Dois filhos sem XP.
13	31	M	Lavrador	
14	29	F	Dona de Casa	Uma irmã com XP.
15	28	M	Borracheiro	
16	26	M	Lavrador	Pai com XP.
17	17	M	Estudante	
18	-	M	Lavrador	Casos familiares bilateralmente. Três irmãos com XP, tendo um falecido com sintomas característicos da doença. Dois filhos aparentemente sem XP.
19	12	M	Estudante	Avô paterno com XP.
20	8	M	Estudante	

Fonte: Adaptado de CHAIBUB, Sulamita Costa Wirth. “Alta incidência de Xeroderma Pigmentosum em comunidade no interior de Goiás”. Hospital Geral de Goiânia - Seção de Dermatologia (Instituição da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás) – Goiânia (GO), Brasil. 2011. P.83.

Essa tabela levanta informações acerca dos números de pacientes considerados, a idade, a profissão e os antecedentes (tópico extremamente relevante dada às elevadas relações consanguíneas no vilarejo de Araras, Município de Faina - GO)

Um ponto relevante se insere em um ponto específico: a idade. Diante às circunstâncias propiciadas pela condição genética, a expectativa de vida dos portadores é reduzida em 30 anos por apresentarem maior probabilidade de desenvolverem neoplasias (MOURA, 2015). Segundo dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano de 2019, a expectativa de vida no país era de 76,6 anos, se mostrando incomum a presença de 8 dentre os 20 pacientes contemplados no estudo, com mais de 46 anos.

A identificação de mutações em sua fase inicial é de suma importância para evitar o agravamento da doença e, conseqüentemente, propiciar melhor qualidade e expectativa de vida (ACHATZ, 2012).

Maria Isabel Achatz, de forma conjunta com Karina Santiago, tem realizado um estudo com o intuito de rastrear mutações em 02 (dois) genes, XPA e XPC. Para tanto, foram consideradas 21 (vinte e uma) pessoas de 9 (nove) estados distintos, sendo eles Acre, Amazonas, Ceará, Minas Gerais, Paraíba, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo e Sergipe (ACHATZ, 2012; SANTIAGO, 2015).

Durante essa pesquisa, constatou-se uma nova mutação no gene XPC já verificada por pesquisadores franceses em 18 moradores da ilha de Mayotte, localizado no sul da África. Conforme divulgação de Carlos Fioravanti (2012), os resultados desse estudo apontam que ocorreu uma migração de uma mesma família de Moçambique para a ilha de Mayotte e dela para o Brasil (FIORAVANTI, 2012).

Assim sendo, a médica dermatologista Sulamita Costa Wirth Chaibub (2019) divulgou os genes recorrentes no território nacional, após algumas ações científicas, identificou-se que o XPV (variante) foram identificados em 18 (dezoito) pacientes no

vilarejo, 1 (um) na cidade de Goiás e 2 (dois) em Goiânia e o XPC em 2 (dois) indivíduos também em Goiânia. Outros números revelam ainda que, na Comunidade de Araras 82 (oitenta e duas) pessoas portam a mutação, mas não a doença, e 59 (cinquenta e nove) não possuem a mutação.

Diante dessa situação, percebe-se que como pontuado anteriormente esses genes XPV e XPC caracterizam o tipo grave da doença. Fazendo-se mister um mapeamento de todos os casos brasileiros, para melhor identificação da mutação presente nos portadores para a tomada de medidas cabíveis que sejam condizentes com o cenário da disposição da doença, visto que cada gene manifesta sintomas particulares, demandando tratamentos específicos.

Estima-se que, pelo menos 1 (um) dentre os 8 (oito) genes possíveis com mutações que caracterizam a condição podem ter chegado ao Brasil com os escravos trazidos de Moçambique (MENCK, 2012). Um fato intrigante, dado a condição rara de números de casos de Xeroderma registrados na população negra em geral.

Portanto, o primeiro passo é reconhecer as origens históricas do povoado de Araras.

6.12.2. Breve história do vilarejo de Araras

Imagem 17 – Mapa ampliado do estado de Goiás



Fonte: NEVES, Daniel das; “Mapa”. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/luta-contra-o-sol/>>

Em 1705, inicia-se a história do vilarejo a partir da chegada das famílias, Freire, Jardim e Gonçalves, que realizaram a aquisição de terrenos nessa região correspondente ao município de Faina (conforme imagem 17).

“Dona Clementina, uma matriarca do povoado, dizia que o avô dela, Augusto Gomes, tinha a ‘pele ruim’, indicando que os primeiros casos de Xeroderma podem ter surgido há pelo menos 150 anos, provavelmente por meio de casamentos entre primos” (MENCK, 2012).

Entre os cerca de mil moradores de Araras, 22 – com idade entre 9 e 78 anos – sabem que têm Xeroderma Pigmentoso (XP). Conforme dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) a região abriga uma taxa de incidência de 1 em cada 40 habitantes.

Pelo fato de se tratar de um local pequeno, são frequentes os casamentos consanguíneos, entre primos, o que favorece as chances de os descendentes portarem XP. No que tange a hereditariedade, quando o casal porta a mutação, mesmo sem manifestar a doença, a probabilidade é de 25% de gerar um filho com XP (MENCK; ARMELINI; LIMA-BESSA, 2007)

Diante disso, existe uma questão fundamental, que vai de convergência a tal situação: a escassez de registros. Até o ano de 2011, indivíduos que fossem ao médico com os sintomas com excesso de pintas, sardas, eritema ou tumores eram diagnosticados com hanseníase, alergia ou câncer de pele. Isso porque existe uma subestimação da doença por parte da comunidade médica, justamente por se tratar de uma condição genética rara, fato que cria barreiras no diagnóstico precoce e nos cuidados com a pele (como o uso de hidratantes e filtro solar fator 100) (FIORAVANTI, 2012).

Como se não bastasse, ainda existe barreiras financeiras, já que nem todos os portadores possuem condições de comprar protetor solar, o que contribui para o agravamento da doença, uma vez que ela está relacionada com a sensibilidade aos raios solares.

Diante disso, o aspecto da colaboração estatal para esse grupo é colocado em questão, se mostrando fundamental a distribuição de filtro solar gratuito no Serviço Único de Saúde (SUS) para atender os portadores de Xeroderma Pigmentoso. Tal necessidade é fulcral, haja vista que a prevenção apresenta um gasto público menor se comparado ao tratamento de um melanoma (ACHATZ, 2012).

Em detrimento a isso, tem-se a prerrogativa europeia, que deve servir de parâmetro para que o modelo também se faça presente no plano brasileiro. Segundo o geneticista do Instituto Gustave Roussy, Alain Sarasin, há na Europa um Seguro Social

que assegura € 1.300 por ano para crianças portadoras de Xeroderma Pigmentoso, designados para a compra de óculos, máscaras, roupas e filtros solares.

A importância de medidas eficazes se faz fulcral, de forma que dados apontam que a falta de introdução de cuidados paliativos, como o uso de protetor solar imediatamente após o diagnóstico, propicia o desenvolvimento de tumores com oito anos de idade, 50 anos mais recente se comparado com a probabilidade da população geral.

É justamente essa condição que caracteriza a diminuição da expectativa de vida, se um tratamento paliativo não for inserido na vida do portador outras situações podem surgir como um agravante do quadro clínico.

6.13. Deficiência de vitamina D em portadores de Xeroderma Pigmentoso

Conforme Schuch, Garcia e Martini, a vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel (não se dissolve em água, necessitando associar-se a uma proteína para ser absorvida), relacionada ao paratormônio (PTH), exerce papel relevante no desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo, além de garantir a homeostase do cálcio e do fósforo no organismo ela pode atuar em processos vitais, por exemplo, na diferenciação e multiplicação das células, secreção hormonal (insulina), no sistema imunológico e em variados tipos de doenças crônicas não transmissíveis (SCHUCH, GARCIA, MARTINI; 2009).

Atualmente, conhece-se duas vias de obtenção da vitamina, a ingesta (alimentar) e/ou pela síntese cutânea. A grande dificuldade se deve ao fato de que o canal principal de incorporação dela no organismo é pela exposição de raios UVB, o que se torna uma barreira para aqueles que detêm de fotossensibilidade, no caso dos portadores de Xeroderma Pigmentoso (SCHUCH, GARCIA, MARTINI; 2009).

Segundo Reichrath, grupos que por orientação médica precisam se proteger do Sol, diagnosticados com Xeroderma Pigmentoso, síndrome do nevo basocelular ou lúpus eritematoso, tendem a desenvolver deficiência de vitamina D (hipovitaminose D). Desse modo, a medição da vitamina em tais se faz por meio dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, em caso de a aferição ser classificada como sub ótima, é imprescindível, uma suplementação via oral, de forma que evite outros possíveis problemas de saúde, como raquitismo ou osteoporose, sem proporcionar uma maior propensão ao desenvolvimento de câncer de pele decorrente dos raios ultravioletas (REICHRATH; 2007).

7. Metodologia

Com a finalidade de obter conhecimentos pautáveis para um vasto conteúdo de pesquisa de estado da arte²⁴, pode-se classificar o processo metodológico como sendo uma pesquisa aplicada quanto à natureza, exploratória e descritiva quanto aos objetivos, quali-quantitativa quanto a abordagem do problema, sendo essa calcada no método indutivo e uma pesquisa bibliográfica, de campo e com *survey* quanto aos procedimentos técnicos. Todos esses apoiados em um embasamento teórico metodológico que permeará todo o desenvolvimento do trabalho.

Assim sendo, no que se refere a pesquisa aplicada, – também chamada de pesquisa prática - segundo Gil (2019) pode ser enquadrado como um estudo rigoroso que visa mitigar ou solucionar problemáticas presentes no espectro social do pesquisador. Diante de tal, atribui-se que por meio dos dados obtidos, extraídos de levantamento bibliográfico, documental e questionário mediante a coleta de dados atrelado a uma pesquisa de campo, serão apontadas as abordagens mais apropriadas para amenizar os impactos sociais do Xeroderma Pigmentoso.

Consoante a tal, num primeiro momento, realizar-se-á uma pesquisa exploratória que conforme Gil (2019) tem o fito de condicionar uma melhor assimilação como modo de explicitar o problema. Desse modo, essa etapa consiste num intenso levantamento bibliográfico e entrevistas com autoridades da área. Entretanto, evidencia-se que não limitar-se-á apenas a tal, inferindo-se subsequentemente uma rigorosa pesquisa descritiva que em concordância a TRIVIÑOS (1987), se baseia em um encadeamento de informações referente ao que será pesquisado. Por conseguinte, essa modalidade de pesquisa se insere num cenário na qual a intenção se apresenta na descrição de fatos e fenômenos característicos baseado no contexto que os indivíduos acometidos com a doença estão inseridos. Logo, de acordo com Gil (2019) a utilização de procedimentos padrão de coletas de dados são inerentes, sendo essas obtidas por meio de questionários e observações sistemáticas, os quais serão apresentados no decorrer deste trabalho.

²⁴ Gil (2019) define a pesquisa do estado da arte como sendo um meio de identificação de vários referenciais; Lakatos (1991) propõe ainda que esse modelo de pesquisa não necessita iniciar de um estágio inaugural, uma vez que é pautada no levantamento bibliográfico, é possível partir de uma continuidade do material já existente; Rodrigues (2008) enfatiza a questão de que o levantamento a ser realizado não necessita ser extenso, no enquanto é fulcral que ela permita uma percepção global sintetiza em tópicos relevantes, isso porque a vasta disposição de fontes nem sempre agregaram em novas informações, assim podem trazer conteúdo repetido ou de pouca utilidade diante da pesquisa que se está desenvolvendo, condicionando uma perda no objetivo que se quer atingir.

No que se pauta a metodologia concorde a abordagem do problema, Flick (2004) enfatiza um tópico crucial ao elucidar o quanto a associação concomitante dos métodos quantitativos e qualitativos agregam na autenticidade dos resultados, uma vez que ao empregá-las de modo conjunto promove-se uma maior rigorosidade, que incrementam constatações e perspectivas distintas ao integrar dados globais que se complementam e são válidos. Desse modo, pode atingir com os dados coletados um tributo de quantidade vinculada com qualidade, atribuindo em números o quanto o convívio social dos portadores detentores dessa doença genética rara é afetado (isto é, qualitativo).

Diante disso, o método indutivo se apresenta nesse contexto de pesquisa quali-quantitativa como modo de dimensionar ao longo da análise as categorias relevantes encontradas, embasadas no empirismo. Assim, a pesquisa com *survey* se insere nessa conjuntura de coleta direcionada de dados com um grupo particular (portadores de Xeroderma Pigmentoso) para obtenção de informações específicas (SANTOS, 1999).

Com isso, a pesquisa com *survey* se demonstra um recurso da pesquisa de campo, já que essa se caracteriza por se tratar de uma coleta realizada de forma conjunta com o grupo-alvo (FONSECA, 2002). No que tange à pesquisa, o instrumento utilizado se limitará a questionário e entrevistas semiestruturadas (isso significa que embora existam indagações previamente determinadas, o indivíduo entrevistado conduzirá a outras possíveis perguntas mediante as respostas relatadas) contribuindo para uma multiplicidade de informações esclarecidas baseadas nas experiências do grupo acometido. Nesse sentido é passível de verificar convergências e divergências nas vivências narradas.

A partir disso, em um terceiro momento, os dados obtidos serão submetidos a uma análise de discurso como forma de interpretação de tais para a discussão de resultados que permearão a questão problema desta presente pesquisa. Assim, o estudo pautado conduzido nessa metodologia transcende o material textual e revela um enfoque de contexto, de construção linguística, de fala, de conteúdo ideológico associada a uma preocupação social, na qual viabiliza uma interpretação daquilo que se insere nas entrelinhas do que fora exposto pelos entrevistados, permitindo uma análise verbal, não-verbal (isto é, visual) e da teoria, o que agrega demasiadamente nos resultados coletados. Fato esse elucidado por Dijk “a AD²⁵ objetiva propor um ‘modo’ ou uma ‘perspectiva’

²⁵ AD = Análise de discurso

diferente de teorização, análise e aplicação ao longo dos campos” (VAN DIJK, 2008, p.114). Ao partir dessa prerrogativa, a análise crítica de discurso contempla de modo coerente e conciso os resultados, validando-os.

8. Cronograma

	Abril	Mai	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro
Definição do tema	X						
Título	X						
Objetivos gerais e específicos	X						
Revisão Bibliográfica	X						
Justificativa	X	X					
Metodologia	X	X					
Entrevistas e aplicação de questionário			X	X			
Tabulação dos resultados obtidos				X	X		
Análise e discussão dos resultados					X	X	
Considerações finais						X	
Entrega do trabalho							X

9. Resultados e discussões

Como parâmetro de análise de dados, tomou-se como base dois aspectos: questionário e entrevistas semiestruturadas.

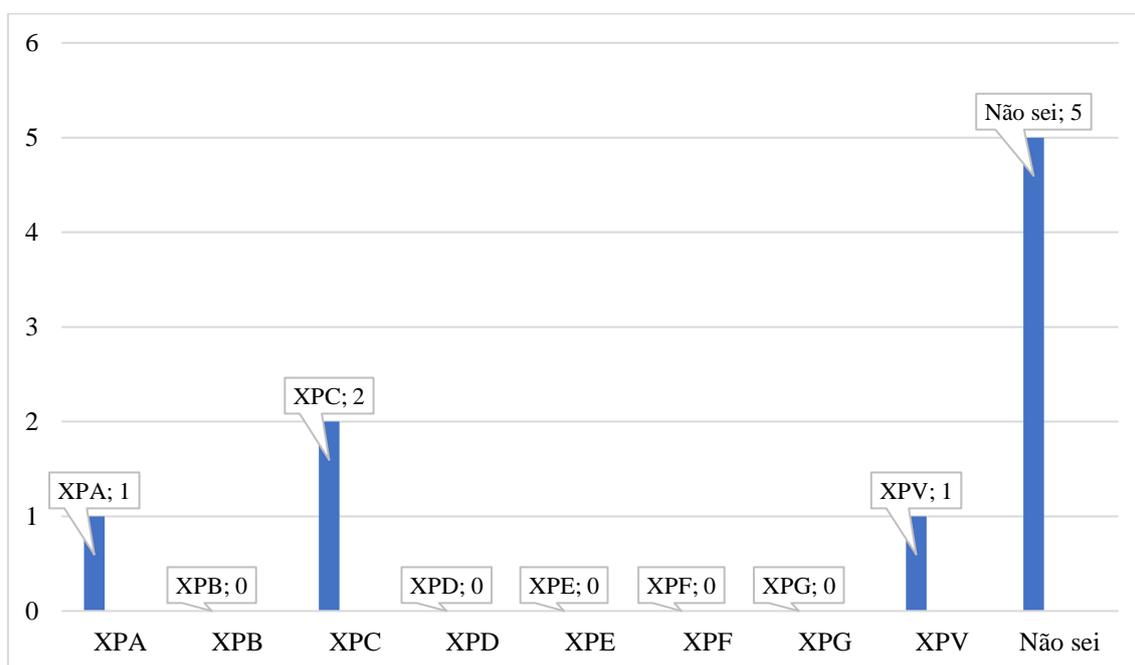
9.1. Questionário

Com o intuito de obter-se dados gerais sobre o Xeroderma Pigmento e parte do contexto social que os portadores estão inseridos, foi realizado um questionário pelo Google Formulários.

A amostragem contemplou um grupo de 9 pessoas, a partir dela buscou-se conhecer dados referentes a caracterização genotípica, deficiência de vitamina D, idade em que os primeiros sintomas foram manifestados, idade de descoberta da doença, dificuldades no ambiente de trabalho, quadro clínico da doença e os principais desafios enfrentados.

9.1.1. Caracterização genotípica

Gráfico 1 - Genótipo dos portadores de Xeroderma Pigmentoso



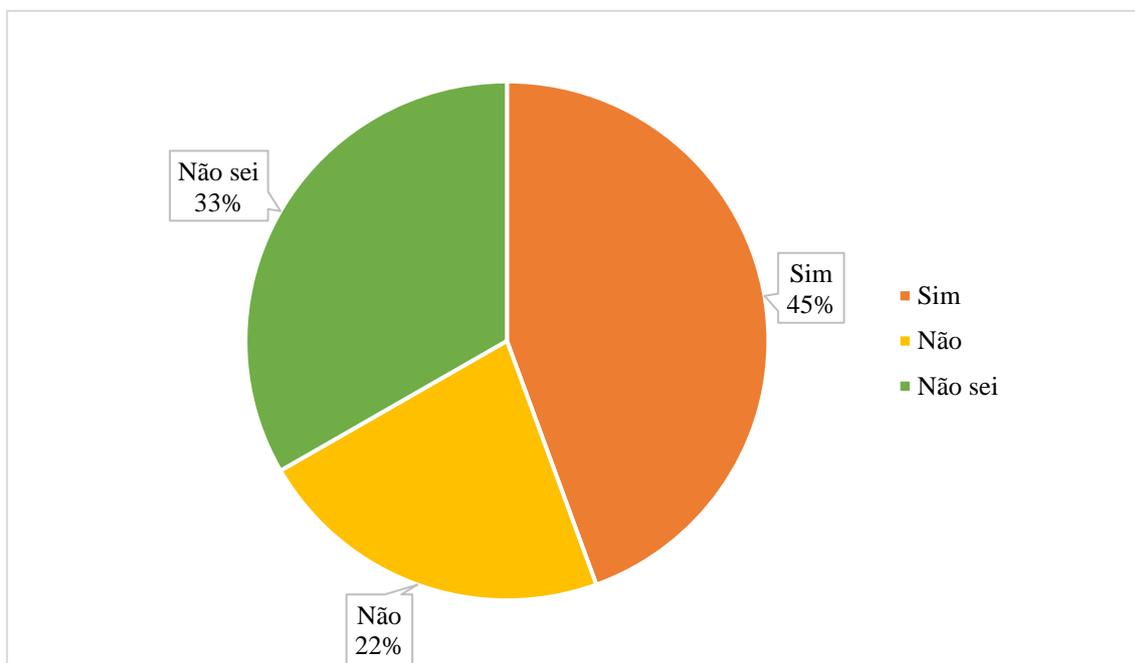
Fonte: EGILIO, Thauani Isabelle. 2021.

Observa-se por meio desses dados que há um percentual significativo (55,6%) de indivíduos que desconhecem o tipo de Xeroderma Pigmentoso que portam, condição que demonstra a precariedade de acesso de testes genéticos para que o paciente tenha

conhecimento do quadro clínico completo e incorpore medidas assertivas em sua rotina, precocemente.

9.1.2. Deficiência de vitamina D

Gráfico 2 - Portadores que apresentam de deficiência de vitamina D



Fonte: EGILIO, Thauani Isabelle. 2021.

Por meio dos resultados demonstrados, mais uma vez, verifica-se a falta de conhecimento a respeito da presença ou não de hipovitaminose D (deficiência de vitamina D). Assim, 2 (dois) indivíduos não possuem insuficiência dessa vitamina, 4 (quatro) possuem e 3 (três) não sabem.

Essa prerrogativa mostra-se um alerta, essencialmente, se considerando que tal deficiência corrobora para o desenvolvimento de outras doenças e, conseqüentemente, para o agravamento do quadro.

A nutricionista Tatiana Zanin lista como fatores decorrentes dessa carência o retardo no crescimento de crianças, alargamento das extremidades dos ossos tanto da perna quanto dos braços, atraso no nascimento dos dentes e desenvolvimento precoce de cáries, osteoporose, fraqueza nos ossos, dor nos músculos e ossos, sensação de fadiga e espasmos musculares. Além de desencadear diabetes, hipertensão arterial, artrite reumatoide, obesidade e esclerose múltipla (ZANIN, 2021).

9.1.3. Idade de descoberta da doença

Dentre os entrevistados, não nota-se uma constância quanto a idade descoberta do Xeroderma Pigmentoso, desse modo, observa-se desde indivíduos que foram diagnosticados antes do primeiro ano de vida até aqueles que tiveram a doença detectada em idade adulta, conforme a tabela a seguir:

Tabela 8 – Faixa etária do diagnóstico da doença

Entrevistados	Idade
Entrevistado 1	5 anos
Entrevistado 2	3 anos
Entrevistado 3	10 meses
Entrevistado 4	4 anos
Entrevistado 5	10 anos
Entrevistado 6	13 anos
Entrevistado 7	6 meses
Entrevistado 8	20 anos
Entrevistado 9	20 anos

Fonte: EGILIO, Thauani Isabelle. 2021.

Como já demonstrado o retardo no diagnóstico corrobora para o agravamento no quadro clínico da doença, de modo que o indivíduo se expõe ao Sol sem os devidos cuidados favorecendo para o efeito acumulativo da radiação ultravioleta e, conseqüentemente, de mutações que se estendem por todo o material genético e desencadeia o desenvolvimento de tumores, sejam eles benignos ou malignos (em menor escala).

9.1.4. Idade que os primeiros sintomas foram manifestados

Para analisar a ocorrência da fotoproteção nos portadores de XP, observou-se a idade de diagnóstico e a de manifestação dos sintomas iniciais, objetivando comparar os resultados obtidos e analisar o tempo decorrido como um contribuinte para o agravamento do quadro.

Tabela 10 – Faixa etária das primeiras manifestações da doença

Entrevistados	Idade
Entrevistado 1	40 dias de vida
Entrevistado 2	6 meses
Entrevistado 3	10 meses
Entrevistado 4	4 anos
Entrevistado 5	5 anos
Entrevistado 6	7 anos
Entrevistado 7	8 anos
Entrevistado 8	NF*
Entrevistado 9	19 anos

*NF = Não informado

Fonte: EGILIO, Thauani Isabelle. 2021.

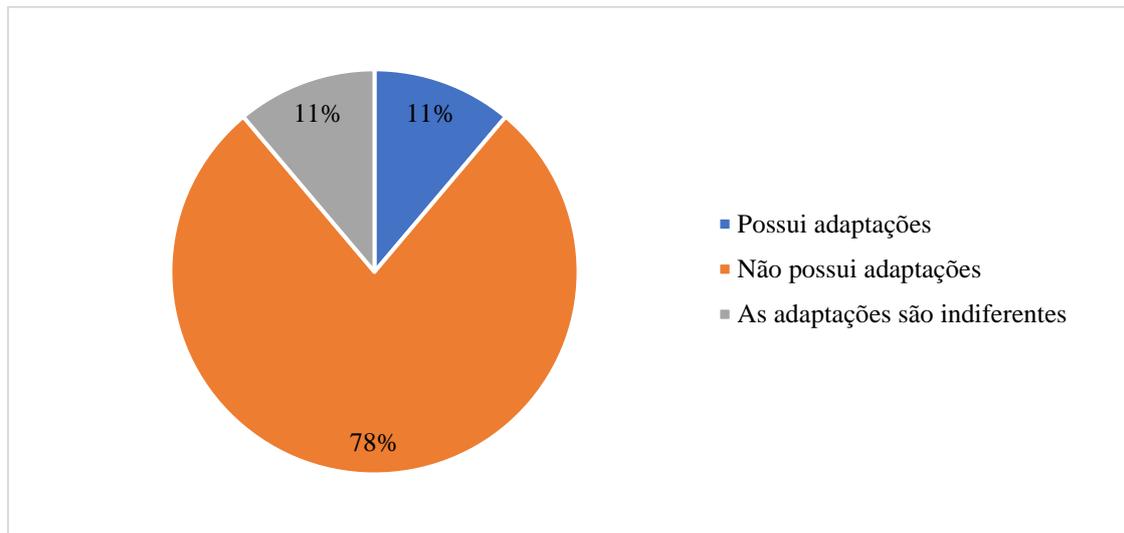
Ao analisar o quadro clínico da doença, infelizmente, nota-se que decorre, em suma, um longo período entre a manifestação e o diagnóstico. Correlacionando os dados apresentados com os da tabela 3, verifica-se que o entrevistado 1, por exemplo, aos 40 dias de vida já apresentava alguns sintomas característicos, como excesso de pintas e/ou sardas (presente em todos os contemplados no estudo – vide gráfico 6), contudo, o Xeroderma Pigmentoso só fora identificado aos 5 anos.

9.1.5. Dificuldades no ambiente de trabalho

Como o intuito do trabalho é direcionado a melhorias no ambiente de trabalho, nesse tópico, buscou-se compreender a realidade de trabalho dos portadores, bem como de obter informações pertinentes a respeito das adaptações presentes.

Tais resultados serão confrontados, para conseguir estabelecer com rigor e veracidade a questão que permeou todo o desenvolvimento do trabalho.

Gráfico 3 – Avaliação da fotoproteção no ambiente de trabalho dos portadores



Fonte: EGILIO, Thauani Isabelle. 2021.

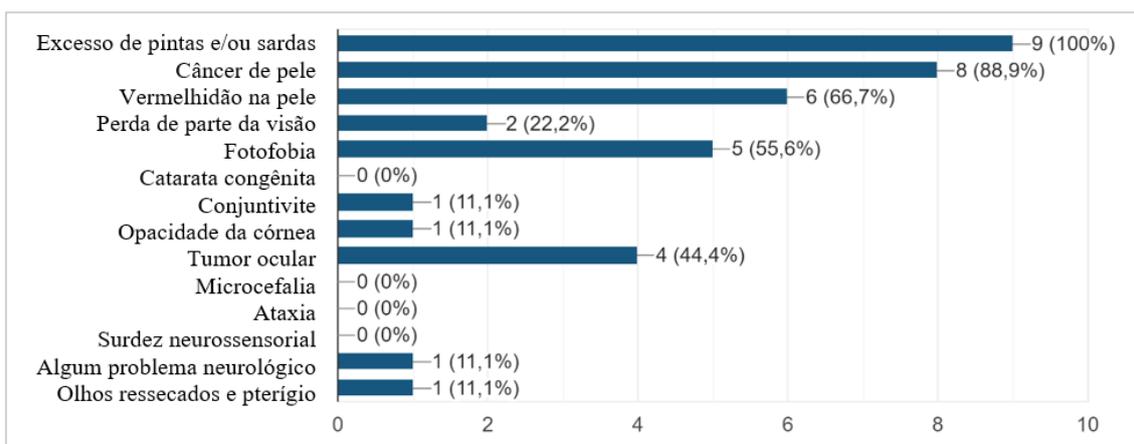
Por meio do gráfico é possível resgatar a questão-problema do trabalho: Como a falta de informação referente ao Xeroderma Pigmentoso em nossa sociedade impacta diretamente no trabalho dos portadores?

A resposta para essa problemática pode ser obtida por esse gráfico, que escancara a fragilidade da fotoproteção nos postos de trabalho, condição que reflete o percentual alarmante da falta de adaptações necessárias (lâmpadas de LED, protetor de telas nas janelas e afins).

Com isso, infere-se a necessidade urgente de promover melhorias para que esses indivíduos possam ser inseridos em todos os setores da sociedade, mas tendo os seus direitos assegurados, para que essa inclusão não prejudique a qualidade e expectativa de vida.

9.1.6. Quadro clínico da doença

Gráfico 4 - Sintomas comumente apresentados

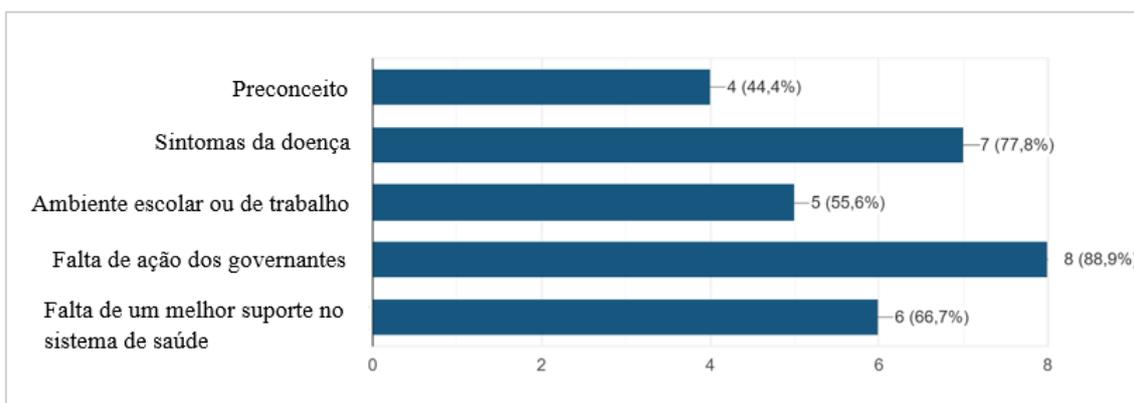


Fonte: EGILIO, Thauani Isabelle. 2021.

Assim, é possível verificar que excesso de pintas e/ou sardas está presente em todos os participantes da entrevista, além de que há números bastante expressivos de ocorrências de vermelhidão e de câncer de pele, o que ressalta a importância da fotoproteção, principalmente, se considerado esse fator como um minimizador da fotofobia e do tumor ocular.

9.1.7. Principais desafios enfrentados

Gráfico 5 - Os principais obstáculos vivenciados pelos portadores de Xeroderma Pigmentoso



Fonte: EGILIO, Thauani Isabelle. 2021.

Por meio do gráfico de barras, é possível verificar que o ambiente de trabalho é um desafio enfrentado por mais da metade dos entrevistados (com um montante correspondente a 55,6%), um outro fator relevante é os sintomas da doença, o que reforça

a necessidade de fotoproteção, tão frisada no decorrer da pesquisa, que auxilia na melhor qualidade de vida e, conseqüentemente, no trabalho.

9.2. Entrevistas semiestruturadas

Para complementar a análise de dados, realizou-se uma entrevista semiestruturada para a coleta de informações específicas acerca da doença. Esse processo consiste na realização de perguntas pré-estabelecidas e mediante as respostas fornecidas outros questionamentos podem vir a surgir.

Perguntas definidas:

1. *Possui deficiência de vitamina D?*
2. *Como você avalia a sua fotoproteção?*
3. *Há medidas fotoprotetoras no ambiente de trabalho?*
4. *Há telas fotoprotetoras no local onde mora?*
5. *Quantas cirurgias já foram realizadas para a retirada de melanomas?*
6. *Teve alguma doença desencadeada pelo Xeroderma Pigmentoso?*
7. *Recebe algum benefício estatal?*

Como forma de elucidar as informações coletadas, serão preservadas a identidade dos entrevistados, vale frisar que foram contemplados 02 portadores da doença.

A partir da entrevista semiestruturada observou-se que o entrevistado 1 (E1) não sabe se possui deficiência de vitamina D, embora tenha feito uso de fármacos (como Nicotinamida[®]) durante um período para suplementar a vitamina B3, destoante da entrevistada 2 (E2) que não possui deficiência de vitamina D e não complementa-a por via oral. Essas condições elucidam questões importantes a respeito da fotoproteção, uma vez que a hipovitaminose D serviu de indicador para tal avaliação, e por meio desses dados infere-se a carência da proteção contra os raios solares, evidentes nos questionamentos posteriores.

Assim, ressalto a pergunta 2 “*Como você avalia a sua fotoproteção?*”, nesse quesito foram obtidas repostas muito similares por ambas as entrevistadas, que afirmaram que mesmo concentrando a maior parte de suas atividades no período noturno, não se protegem como deveriam, principalmente, em se tratando do uso do protetor solar, em que foi relatado um esquecimento quanto o momento de passá-lo. Um fator importante a se ressaltar é que mesmo realizando a maior parte dos afazeres durante a noite, o

principal compromisso, que são as consultas, só pode ser feitas durante o período diurno, haja vista que não há não médicos que atendam a noite.

Partindo desse contexto, tem-se duas realidades, a E1 que faz acompanhamento no HGG (Hospital Geral de Goiânia) que detém uma área especializada para o tratamento da doença comparecendo, corriqueiramente, ao dermatologista, alguns vezes, a frequência das consultas chegam a três visitas semanais. Em contrapartida, a E2 para realizar o tratamento precisa enfrentar 6 horas de viagem para chegar no hospital de referência mais próximo, ocasionando uma frequência de visitas ao dermatologista bem espaçadas e pouco recorrentes.

Sobre a pergunta 3 “*Há medidas fotoprotetoras no ambiente de trabalho?*”, fora verificado a seguinte situação, a E1 trabalha em dois empregos distintos, em uma confecção e como diarista, em ambos os locais não há as adaptações necessárias que sua condição demanda, um outro fator é que o seu horário de trabalho no primeiro emprego é das 7h às 11h, ocorrendo uma grande exposição aos raios solares, essencialmente no período de volta. Já a E2 não trabalha.

Quanto ao ambiente que residem, tanto E1 quanto E2 não possuem telas fotoprotetoras nas janelas, justamente pelo alto custo. Já no quesito lâmpadas de LED, E1 possui em todos os ambientes de sua casa, entretanto, E2 só dispõe desse no seu quarto e na sala.

No tópico cirurgias realizadas (pergunta 5) obteve-se a seguinte situação E1 com 47 anos, realizou mais de 80 cirurgias para a remoção de tumores (envolvendo regiões como rosto, olhos, colo, braços, pernas e coroa cabeluda). Por outro lado, E2 com 24 anos, já realizou um pouco mais de 20 cirurgias. São justamente, essas situações que elucidam a importância da fotoproteção para a melhoria da qualidade de vida dos portadores e reforçam a precariedade dessa proteção.

Referente ao questionamento 6, E1 teve um quadro depressivo resultante do Xeroderma Pigmentoso, tendo que fazer uso, por um período, de fármacos antidepressivos, atualmente, essa questão foi superada. Já E2 não teve nenhuma doença acarretada pelo XP, embora enfrente algumas barreiras na autoaceitação e de autoestima decorrentes das transformações ocorridas em seu físico, resultando, muitas vezes, em isolamento, “eu não sei se um dia eu vou conseguir sequer postar uma foto minha do jeito que eu sou, sem filtro, sem nenhum efeito” essa questão pontuada pela E2 revela também

a importância de um acompanhamento com uma equipe multiprofissional, entretanto, se em sua condição as visitas a um dermatologista já são escassas, o acompanhamento com um psicólogo é outro obstáculo, que necessita ser superado.

Por fim, no que tange os benefícios estatais, não há um recebimento, ainda que E2 ganhe um auxílio do INSS, esse não é devido ao Xeroderma Pigmentoso, mas por ser trabalhadora rural, de forma que a validade dessa assistência é de 1 ano. Em contrapartida, a ONG ABRAXP (Associação Brasileira de Xeroderma Pigmentoso) fornece filtro solar fator 100 com enzima de reparo (Eryfotona[®]) para ambas, contudo essa organização não consegue atender todos os estados do país, possuindo, assim, uma dificuldade de alcance por falta de recursos.

Diante dos resultados expostos, verifica-se algumas barreiras, primeiro, a falta de conhecimento dos portadores referente ao tipo de mutação de XP que possuem e a deficiência de vitamina D; segundo, a carência da fotoproteção, tanto em seus lares quanto no ambiente de trabalho; terceiro, a inexistência de uma assistência estatal que possa garantir uma melhor qualidade de vida para esse grupo, uma vez que a maior concentração da doença está uma região bem humilde e arcar com os custos das adaptações se torna inviável para a grande maioria desses indivíduos.

10. Conclusão

Da manifestação dos primeiros sintomas até o diagnóstico um longo período é decorrido, o que corrobora para o agravamento do quadro clínico da doença e o acúmulo de diversas mutações ao longo do material genético, prejudicando a qualidade e expectativa de vida. O Xeroderma Pigmentoso, quando manifestado, modifica toda a rotina do portador que passa a ter que redobrar os cuidados com a pele, evitar se expor a radiação ultravioleta e alterar a estrutura dos locais que frequenta, sendo imprescindível a utilização de lâmpadas de LED, telas fotoprotetoras nas janelas e toldos em áreas ao ar livre. Não o bastante, os indivíduos ainda precisam aprender a lidar com as transformações ocorridas no físico, muitas vezes, sem apoio de um profissional.

Por meio desse trabalho foi possível analisar o real contexto que os portadores de Xeroderma Pigmentoso estão inseridos, bem como, as situações desafiadoras enfrentadas por tais. Ambas as questões são de extrema importância para verificar e compreender as dinâmicas das inserções sociais desses indivíduos, visando abarcar dentre esses aspectos o ambiente de trabalho e avançar em medidas fotoprotetoras.

Os resultados obtidos pela pesquisa evidenciou a falta de fotoproteção, reforçada pela carência de uso contínuo de protetor solar, negligência de uma ação estatal eficiente para prestar suporte aos portadores, inexistência de auxílios, infraestrutura deficiente do sistema público de saúde, ausência de adaptações no ambiente de trabalho, falta de acompanhamento com uma equipe multiprofissional que possa atender as necessidades do grupo e a escassez de informações (condição que revela o desconhecimento quanto ao tipo da doença e a deficiência de vitamina D, por exemplo, por parte dos portadores).

Acredita-se que por meio desse projeto de pesquisa, outras questões relacionadas a essa síndrome puderem ser evidenciadas, fatores esses que transcendem o aspecto genético e proporcionam um enfoque social dos portadores. Além disso, pode-se contribuir para esclarecer noções acerca da doença, parte central para combater a desinformação e garantir que os direitos dos portadores de XP seja assegurados, no âmbito profissional e social.

Haja vista que poucos compreendem as dificuldades diárias experimentadas, de indivíduos que, muitas vezes, não conseguem um emprego ou estudar na faculdade desejada porque não há recursos para adaptar as salas. Sem contar os problemas

psicológicos, causados por traumas, isolamento, ansiedade e principalmente o preconceito dos demais.

Esse trabalho como um todo, escancara uma realidade desconhecida por muitos, portanto é fundamental o exercício da empatia, o ato de tentar entender como essas pessoas se sentem e fazer o possível para ajudá-las. Esses portadores não são apenas números em uma pesquisa, são seres humanos, que merecem atenção e cuidados assim como qualquer outro indivíduo.

Por isso, espera-se que essa pesquisa sirva de base para mobilizar os mais variados setores econômicos, para inserir dentro de suas dependências adaptações que não só beneficiam os portadores de Xeroderma Pigmentoso, mas toda a população brasileira, evitando a mutagênese decorrente do efeito acumulativo da radiação ultravioleta.

11. Referências Bibliográficas:

- 2019 - IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2010-2060. Acesso em 12 de maio de 2021.
- “Brasil comemora pela primeira vez o Dia Nacional de Doenças raras”; Agência Senado. Disponível em:< <https://www12.senado.leg.br/noticias/audios/2019/02/brasil-comemora-pela-primeira-vez-o-dia-nacional-de-doencas-raras>>. Publicado em 28 de fevereiro de 2019. Acesso em 15 de maio de 2021.
- “Falta de investimento e estratégia para inovação dificultarão saída da crise no Brasil”; Jornal USP. Disponível em:< <https://jornal.usp.br/ciencias/falta-de-investimento-e-estrategia-para-inovacao-dificultarao-saida-da-crise-no-brasil/>>. Publicado em 19 de maio de 2020. Acesso em 15 de maio de 2021.
- ACHATZ, Maria Isabel. **Caracterização de mutações germinativas presentes nos genes XPA e XPC em pacientes brasileiros clinicamente diagnosticados com xeroderma Pigmentoso**. São Paulo; Hospital A C Camargo. Fundação Antônio Prudente. 2012.
- BORGES, Júlio César. **DNA: Replicação, reparo e recombinação**. Universidade de São Paulo (USP). Disponível em:< http://graduacao.iqsc.usp.br/files/Aula02_BioqII-Qui_DNARecRepliRepa1.pdf>. Acesso em 21 de maio de 2021.
- CANHAS, Isabela. **Mutação**. *InfoEscola*. Disponível em:<<https://www.infoescola.com/biologia/mutacao/>>. Acesso em 25 de junho de 2021.
- CARDIM, George. “Brasil comemora pela primeira vez o Dia Nacional de Doenças Raras”. *Agência Senado*. Disponível em:< <https://www12.senado.leg.br/noticias/audios/2019/02/brasil-comemora-pela-primeira-vez-o-dia-nacional-de-doencas-raras>>. Acesso em 21 de maio de 2021.
- CARTAULT, F.; NAVA, C.; MALBRUNOT, A.C.; MUNIER, P.; HEBERT, J.C.; N’GUYEN, P., et al. **A new XPC gene splicing mutation has lead to the highest woldwide prevalence of xeroderma pigmentosum in black Mahori patients**. *DNA Repair* (Amst). 2011; 10(6): 577-85.
- CASTRO, Ligia Pereira; **Caracterização genotípica de pacientes brasileiros com deficiência em processos de reparo de DNA**. Disponível em:< https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-22022017-155133/publico/LigiaPereiraCastro_Doutorado_P.pdf>. Acesso em 27 de julho de 2021.
- CHAIBUB, Sulamita Costa Wirth. **Alta incidência de Xeroderma Pigmentosum em comunidade no interior de Goiás**. Hospital Geral de Goiânia - Seção de Dermatologia (Instituição da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás) – Goiânia (GO), Brasil. 2011.
- CHEUNG-ONG, Kahlin; GIAEVER, Guri; NISLOW, Corey. **DNA-damaging agents in cancer chemotherapy: Serendipity and chemical biology**. *Chem and Biol* 20:648–659. 2013.

- CLEAVER, J. E.; FEENEY, L.; TANG, J. Y.; TUTTLE, P. **Xeroderma Pigmentosum Group C in an Isolated Region of Guatemala**. *Journal of investigative dermatology*. v.127, n. 2, p. 493-496, fev. 2007.
- CONTIEIRO, Jonas. **Replicação e Reparo do DNA**. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp). Disponível em:<<https://ib.rc.unesp.br/Home/Departamentos47/BioquimicaeMicrobiologia/replicacao.pdf>>. Publicado em 2006. Acesso em 19 de maio de 2021.
- CRUZ, Lavínia Almeida. **Estudo da interação entre remodeladores de cromatina e vias de reparação de DNA em resposta ao dano induzido por agentes antineoplásicos e ditelureto de difenila em *Saccharomyces cerevisiae***. 2014. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- DANTAS, Adriana. **Recombinação Genética**. Universidade Estadual do Rio Grande do Sul, Bento Gonçalves, 2012.
- DANTAS, Edecleverton Barros. **XERODERMA PIGMENTOSO: RELATO DE CASO**. Tese (Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina) – Universidade Federal de Sergipe. Lagarto, p. 38, 2018.
- DOLLFUS, Hélène; LAUGEL, Vicent. **Síndrome COFS**. *Doenças raras*. Disponível em:<https://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?Expert=1466&lng=PT>Publicado em fevereiro de 2009. Acesso em 15 de maio de 2021.
- FELTES, B. C. **Estudo conformacional do complexo proteico DDB2-DDB1 e suas diferentes variantes mutantes na doença Xeroderma Pigmentosum**. Tese (Doutorado em Biologia celular e molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 100. 2017.
- FIORAVANTI, CARLOS. **Luta contra o Sol**. *Revista Fapesp*. Disponível em:<<https://revistapesquisa.fapesp.br/luta-contra-o-sol/>>. Edição 199. Publicado em 2012. Acesso em 19 de maio de 2021.
- FLICK, U. **Uma introdução à pesquisa qualitativa**. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2004.
- FOGAÇA, Jennifer Rocha Vargas. **Reações de Transesterificação**. *Brasil Escola*. Disponível em: <http://brasilecola.uol.com.br/quimica/reacoes-transesterificacao.htm>. Acesso em 26 de junho de 2021.
- FONSECA, J. J. S. **Metodologia da pesquisa científica**. Fortaleza: UEC, 2002. Apostila.
- GIL, Carlos A. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. 6ª edição. São Paulo, Atlas, 2017.
- GOLDSTEIN, Michael; KASTAN, Michael B. (2015). **The DNA Damage Response: Implications for Tumor Responses to Radiation and Chemotherapy**. *Annu Rev Med* 66:129–143.

- GOVERNO FEDERAL. Governo Federal investe R\$ 7,1 milhões para conhecer albinos. Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos. Disponível em:< <https://www.gov.br/mdh/pt-br/assuntos/noticias/2020-2/dezembro/governo-federal-investe-r-7-1-milhoes-para-conhecer-albinos>>. Publicado em 18 de dezembro de 2020. Acesso em 17 de maio de 2021.
- HALKUD, R.; SHENOY, A. M.; NAIK, S. M.; CHAVAN, P.; SIDAPPA, K. T.; BISWAS, S. **Xeroderma pigmentosum: clinicopathological review of the multiple oculocutaneous malignancies and complications.** Indian Journal of Surgical Oncology, v. 5, n. 2, p. 120-124, abr. 2014.
- JUNQUEIRA, L. C. U., Carneiro, J. **Histologia Básica: Texto & Atlas.** 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- KASSUGA, Luiza. **Xeroderma pigmentoso: saiba mais sobre essa doença genética que influencia no surgimento do câncer da pele.** *Derma Club.* Disponível em:< <https://www.dermaclub.com.br/blog/noticia/xeroderma-pigmentoso-saiba-mais-sobre-essa-doenca-genetica-que-influencia-no-surgimento-do-cancer-da-pele5657/1>>. Acesso em 18 de maio de 2021.
- KLEIJER, W.J.; LAUGEL, V.; BERNEBURG, M.; NARDO, T.; FAWCETT, H.; GRATCHEV, A., et al. **Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy.** DNA Repair 2008; 7:744-50.
- LAKATOS, E.; MARCONI, M. de A. 1991. **Metodologia científica.** 2ª ed. São Paulo, Atlas, p.224.
- LIMA, Michelle de Souza. **Modulação da resposta de dano ao DNA e da autofagia em células tumorais expostas ao tratamento com quimioterápicos.** Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.
- LERNER, Leticia Koch. Papel das proteínas XPD e DNA polimerase eta nas respostas de células humanas a danos no genoma. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.
- MENCK, CFM, ARMELINI, MG and LIMA-BESSA, KM. **On the search for skin gene therapy strategies of xeroderma pigmentosum disease.** Current Gene Therapy, 7(3): 163-174. 2007.
- MONTECUCCO, Alessandra; ZANETTA, Francesca; BIAMONTI, Giuseppe. (2015) **Molecular mechanisms of etoposide.** EXCLI J 14:95–108.
- MORENO, Natália Cestari. **Efeitos da luz UVA em células de pacientes com Xeroderma Pigmentosum Variante.** 2017. 114 f. Tese (Doutorado em Ciências, na área de biologia/genética) Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
- MOURA, L. M. S. **Busca de variantes em sequência de DNA proveniente de pacientes com deficiência em processos de reparo do genoma.** Tese (Mestrado em Bioinformática) – Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 80. 2015.

- ORTEGA-RECALDE, O. O.; VERGARA, J. I.; FONSECA, D. J.; RIOS, X.; MOSQUERA, H.; BERMUDEZ, O. M.; MEDINA, C. L.; VARGAS, C. I.; PALLARES, A. E.; RESTREPO, C. M.; LAISSUE, P. **Whole-Exome Sequencing Enables Rapid Determination of Xeroderma Pigmentosum Molecular Etiology.** Plos One, v. 8, n. 6, jun. 2013.
- PUIGVERT, JC, SANJIV, K; Helleday T. (2016). **Targeting DNA repair, DNA metabolism and replication stress as anti-cancer strategies.** FEBS J 283:232–245.
- RAJÃO, Matheus Andrade. **Síntese translesão e Reparo de DNA em *Trypanosoma cruzi*: caracterização funcional da DNA polimerase kappa e análise da remoção de lesões no DNA nuclear e mitocondrial.** Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.
- REICHRATH, Jörg. **Sunlight, skin cancer and vitamin D: What are the conclusions of recent findings that protection against solar ultraviolet (UV) radiation causes 25-hydroxyvitamin D deficiency in solid organ-transplant recipients, xeroderma pigmentosum, and other risk groups?.** *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):664-667.
- RIBEIRO, M. G.; ZUNTA, G. L.; SANTOS, J. S.; MORAES, A. M.; LIMA, C. S. P.; ORTEGA, M. M. **Clinical features related to xeroderma pigmentosum in a Brazilian patient diagnosed at advanced age.** Dove Medical Press, v. 11, p. 89-92, ago. 2018.
- RIDDELL, Imogen A.; LIPPARD, Stephen J. (2018) **Cisplatin and oxaliplatin: Our current understanding of their actions.** Metal ions in life sciences, vol. 18.
- RODRIGUES, E. 2008. **Histórias impublicáveis sobre trabalhos acadêmicos e seus autores.** Londrina: Editora Planta, p.164.
- SAFFI et al. (2010) **Effect of the anti-neoplastic drug doxorubicin on XPD-mutated DNA repair-deficient human cells.** *DNA Repair* 9:40–47. SINGH, R.; FARMER, P.B. **Liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry: the future of DNA adduct detection.** *Carcinogenesis*, v.27, p.178-196, 2006.
- SANTIAGO, S. P. **Estudo de polimorfismos de genes de reparo do DNA em lesão de fita simples e sua associação com aspectos clínicos e laboratoriais de portadores de síndrome mielodisplásica.** Tese (Mestrado em ciências médicas) – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, p. 111. 2015.
- SANTOS, A. R. **Metodologia científica: a construção do conhecimento.** Rio de Janeiro: DP&A, 1999.
- SGARBIERI, V. C. **Proteínas em alimentos protéicos: propriedades, degradações, modificações.** 1996.
- SHORTLE, D. **The denatured state (the other half of the folding equation) and its role in protein stability.** Em FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, volume 10, páginas 27-34, 1996.

- SINGH, R.; FARMER, P.B. **Liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry: the future of DNA adduct detection.** *Carcinogenesis*, v.27, p.178-196, 2006.
- SOARES et al. (2007). **Replication and homologous recombination repair regulate DNA doublestrand break formation by the antitumor alkylator ecteinascidin 743.** *PNAS* 104:13062–7.
- SOARES, João Victor da Silva. **Xeroderma Pigmentoso.** Universidade Federal do Ceará. Disponível em: <http://petdocs.ufc.br/index_artigo_id_434_desc_Gen%C3%A9tica_pagina_2_subtopico_56_busca_>. Publicado em 22 de março de 2015. Acesso em 15 de maio de 2021.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Humanização: Cuidados com o próximo.** Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/projetoAraras>>. Acesso em 16 de maio de 2021.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Câncer de pele.** Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancer-da-pele/64/#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20da%20pele%20responde,de%20185%20mil%20novos%20casos.>>. Acesso em 18 de maio de 2021.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Dia Mundial das Doenças Raras.** Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/dia-mundial-das-doencas-raras/>>. Publicado em 26 de fevereiro de 2021. Acesso em 16 de maio de 2021.
- SOLTYS, D T. **Análise da natureza genotípica de pacientes Xeroderma Pigmentosum brasileiros.** 2010. 155 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- SOUFIR, N.; GED, C.; BOURILLON, A.; AUSTERLITZ, F.; CHEMIN, C.; STARY, A., et al. **A prevalent mutation with founder effect in Xeroderma pigmentosum group C in north Africa.** *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1537- 42.
- STEFANI, M. **Protein misfolding and aggregation: new examples in medicine and biology of the dark side of the protein world.** Em *Biochimica et biophysica acta*, volume 1739, páginas 5-25, 2004.
- SCHUCH, Natielen Jacques; GARCIA, Vivian Cristina; MARTINI, Ligia Araújo. **Vitamina D e doenças endocrinometabólicas.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online]. 2009, v. 53, n. 5, pp. 625-633. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500015>>. Epub 11 Set 2009. ISSN 1677-9487.
- TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE GOÍAS. “Portadores de Xeroderma Pigmentoso recebem benefícios no Mutirão Previdenciário”. *Jusbrasil*. Disponível em: <<https://tj-go.jusbrasil.com.br/noticias/222531669/portadores-de-xeroderma-pigmentososo-recebem-beneficios-no-mutirao-previdenciario>>. Acesso em 12 de maio de 2021.

- TRIVIÑOS, A. N. S. **Introdução à pesquisa em ciências sociais: a pesquisa qualitativa em educação**. São Paulo: Atlas, 1987.
- UEDA, T.; KANDA, F.; AOYAMA, N.; FUJII, M.; NISHIGORI, C.; TODA, T. **Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A**. *Brain and Behavior*, v. 2, n. 1, p. 1-5, jan. 2012.
- VALENCIA, Alexy Orozco. O papel das DNA polimerases propensas a erro e da atividade das uracila glicosilases na mutagênese espontânea em *Caulobacter crescentus*. Universidade de São Paulo (USP). São Paulo. 2017.
- VAN DIJK, T. A. Discurso e poder. São Paulo: Contexto. 2008a.
_____. Context and language. Discourse and context: a socio-cognitive approach. Cambridge University Press. 2008b.
- VIANA, F. O.; CAVALEIRO, L. H. S; CARNEIRO, C. M. M. O.; BITTENCOURT, M. J. S.; BARROS, R. S.; FONSECA, D. M. Você conhece esta síndrome? Síndrome de DeSanctisCacchione: relato de caso com esquizencefalia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p.1029-38, 2011.
- VILAR, Juliana Brandstetter. **Mecanismo de reparo de DNA envolvidos com lesões induzidas por agente alquilante (nimustina) em células humanas e sua associação com a resistência de gliomas**. 2014. Tese (Dourado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- WATSON, James Dewey; CRICK, Francis Harry Compton. Molecular structure of nucleic acids: A structure for desoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737-738, 1953.
- WATSON, James Dewey. DNA: o segredo da vida. São Paulo: Companhia das Letras, 2005.
- WATSON, James et al. **Biologia Molecular do Gene**. In:_. **Mecanismos de transcrição**. 7ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2015. cap 13, p. 453.
- WYATT, Michael D.; WILSON, David M. (2009). **Participation of DNA repair in the response to 5-fluorouracil**. *Cell Mol Life Sci* 66:788–799.
- XIE et al. (2016). **Methotrexate induces DNA damage and inhibits homologous recombination repair in choriocarcinoma cells**. *Oncotargets Ther* 7115–7122.
- YAMASAKI, Paulo Renato. **Planejamento e síntese de derivados de benzofenonas: estudos de fotoproteção e fotodegradação in vitro**. 2016. Tese (Doutorado em Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Araraquara, 2016.
- ZANIN, Tatiana. **10 sintomas da falta de vitamina D**. *Tua Saúde*. Disponível em:< <https://www.tuasaude.com/deficiencia-de-vitamina-d/>>. Acesso em 27 de setembro de 2021.
- ZAHA, A. (Org.) *Biologia molecular básica*. 3.ed. Porto Alegre: Mercado Aberto, 2003.