

Genética

para profissionais que
atuam na Atenção Primária
à Saúde no Brasil



Expediente

Diretoria SBGM (gestão 2021-2023):

Temis Maria Félix | Presidente

Marcial Francis Galera | Vice-Presidente

Débora Gusmão Melo | Primeira Secretária

Carolina Araujo Moreno | Segunda Secretária

Fabiano de Oliveira Poswar | Primeiro Tesoureiro

Gerson da Silva Carvalho | Segundo Tesoureiro

Antonette Souto El Husny | Diretora do Título de Especialista e Exercício Profissional

Ida Vanessa Doederlein Schwartz | Diretora Científica

Cláudio Baptista Schmidt | Diretor de Atividades Regionais

Diogo Cordeiro de Queiroz Soares | Diretor de Relacionamento

Rayana Elias Maia | Diretora de Ética Médica

Maria Angelica de Faria Domingues de Lima | Diretora de Defesa Profissional

Organização da cartilha:

Débora Gusmão Melo | Coordenadora do Departamento de Educação

Temis Maria Félix | Presidente

Apoio Interfarma:

Renato Porto | Presidente-Executivo

Eduardo Calderari | Vice-Presidente

Wagner Gonçalves | Gerente de Comunicação Institucional

Ana Beatriz Rodrigues | Assessora de Imprensa

Curadoria e revisão de conteúdo:

Angelina Xavier Acosta

Débora Gusmão Melo

Rachel Sayuri Honjo Kawahira

Rayana Elias Maia

Temis Maria Félix

Genética

para profissionais que
atuam na Atenção Primária
à Saúde no Brasil



Apresentação da Cartilha

Essa cartilha objetiva contextualizar a Genética Médica para os profissionais de saúde que atuam na atenção primária¹ no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), colaborando assim com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

Essa Política prevê atribuições específicas de responsabilidade da atenção básica que incluem: ações de diagnóstico precoce, por meio da identificação de sinais e sintomas; mapeamento de pessoas com ou sob risco de desenvolver doenças genéticas e/ou defeitos congênitos para encaminhamento regulado; seguimento clínico após diagnóstico e aconselhamento genético; promoção de educação em saúde com objetivos de prevenção e ampliação de autonomia; avaliação longitudinal do paciente e sua família; e atenção domiciliar em casos específicos.

No Brasil, há escassez de serviços especializados e de profissionais especialistas em Genética Médica, frequentemente localizados em grandes centros das regiões Sudeste e Sul. Existem algumas experiências de identificação e acompanhamento de pessoas com doenças genéticas raras na Atenção Primária à Saúde (APS) que reconhecem este cenário como uma importante porta de entrada, facilitando o acesso ao serviço especializado.

Nesse contexto, a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM) reuniu um grupo seletivo de médicos geneticistas que trabalhou na concepção e organização do conteúdo aqui apresentado. A cartilha contém ainda links que apontam para material bibliográfico suplementar, o que permite o aprofundamento dos conteúdos apresentados.

Temis Maria Félix | Presidente da SBGM

Débora Gusmão Melo | Coordenadora do Departamento de Educação da SBGM

¹ Nesta cartilha, os termos “atenção primária à saúde” e “atenção básica” são utilizados como sinônimos, em que pesem diferentes enquadramentos conceituais e ideológicos a que estão submetidos (Mello et al., 2009; Giovanella, 2018).



Referências

Giovanella L. Atenção básica ou atenção primária à saúde? Cadernos de Saúde Pública. 2018;34(8):e00029818.

Mello GA, Fontanella BJ, Demarzo MM. Atenção básica e atenção primária à saúde - origens e diferenças conceituais. Revista de APS. 2009;12(2):204-213.

Siglário

ADNPM – atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

AG – aconselhamento genético

APAE – Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

APS – Atenção Primária à Saúde

AVE – acidente vascular encefálico

BPA – Boletim de Produção Ambulatorial

CER – Centros Especializados em Reabilitação

CGIAE – Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas

CNVs – *copy number variations* (variações de número de cópias)

DASNT – Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis

DNA – ácido desoxirribonucleico

DNV – Declaração de Nascido Vivo

ECLAMC – Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas

EIM – erro inato do metabolismo

FISH – *fluorescence in situ hybridization*

Mb – megabases

MLPA – *multiplex ligation-dependent probe amplification*

MS – Ministério da Saúde

Siglário

NGS – *next generation sequencing* (sequenciamento de nova geração)

NV – nascido-vivo

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PCR – *polymerase chain reaction* (reação em cadeia de polimerase)

PNAIPDR – Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras

PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal

RAS – Rede de Atenção à Saúde

RN – recém-nascido

RNA – ácido ribonucleico

SIAT – Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos

SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SNP – *single nucleotide polymorphism* (polimorfismo de base única)

SUS – Sistema Único de Saúde

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TEA – transtorno do espectro autista

TEAF – transtorno do espectro alcóolico fetal

UBS – Unidade Básica de Saúde




Índice

CAPÍTULO 1

Genética e saúde pública



The page features two large, solid teal shapes. One is a large, curved shape on the left side, and the other is a smaller, circular shape at the bottom left corner. The rest of the page is white.

AUTORIA: Angelina Xavier Acosta, Débora
Gusmão Melo, Maria Angelica de Faria
Domingues de Lima, Marta Wey Vieira.

As doenças genéticas são aquelas causadas por alterações no nosso DNA e, didaticamente, são classificadas em gênicas ou cromossômicas. Muitas dessas doenças podem ser hereditárias, ou seja, podem ser transmitidas de uma geração para outra, mas elas também podem ocorrer de forma esporádica, por meio de mutação nova. As situações hereditárias geralmente são transmitidas com padrão de herança mendeliano, como por exemplo, herança autossômica recessiva na anemia falciforme (Turnpenny et al., 2020). *Esses conceitos serão melhor detalhados no capítulo 2.*

Além disso, a importância dos fatores genéticos na etiologia de muitas **doenças comuns** ficou evidente com o advento do Projeto Genoma Humano, quando se estabeleceu que o número de genes presentes em cada célula do nosso organismo é aproximadamente 20 mil (Turnpenny et al., 2020).



Distúrbios de origem multifatorial com padrão de herança complexo

Muitas **doenças comuns** costumam ocorrer em famílias, agrupando-se entre os familiares de indivíduos afetados com uma frequência maior do que na população geral. Por exemplo, asma, infarto do miocárdio, transtornos neuropsiquiátricos, diabetes e doença de Alzheimer. Mas seu padrão de herança geralmente não corresponde aos padrões mendelianos observados nos distúrbios monogênicos.

Isso porque essas doenças resultam da interação complexa entre diversas variantes genéticas que alteram a susceptibilidade à doença, combinadas com determinadas exposições ambientais, atuando em conjunto para desencadear, acelerar ou proteger contra o processo de adoecimento. Por esta razão, tais distúrbios são considerados de origem multifatorial, e a agregação familiar caracteriza um padrão de herança complexo.

O reconhecimento dos distúrbios genéticos é de fundamental importância para que o manejo, diagnóstico, prevenção, tratamento e orientação de risco sejam realizados da forma mais adequada e o mais precocemente possível.

As manifestações clínicas das doenças genéticas podem ser observadas já ao nascimento (congenitas) ou até mesmo tardiamente na vida adulta; com sinais e sintomas isolados ou acometendo múltiplos órgãos ou sistemas (como nos casos das **síndromes genéticas**). No contexto das **doenças congênitas**, vale destacar os defeitos ou anomalias congênitas, cuja frequência é estimada em 3 a 6% dos recém-nascidos e que frequentemente têm componente genético na sua etiologia (Turnpenny et al., 2020). **O capítulo 3 discutirá melhor os defeitos congênitos.**



Síndrome genética

O termo “síndrome” diz respeito a um conjunto de sinais e sintomas que acontece concomitantemente, configurando um padrão clínico consistente e reconhecível.

A expressão “síndrome genética” é reservada para um conjunto de sinais e sintomas, que frequentemente envolve defeitos congênitos, cuja etiologia é determinada por alterações cromossômicas ou gênicas.



Doença congênita

É aquela que está presente clinicamente ao nascimento, porém não necessariamente tem origem genética, uma vez que doenças congênitas podem ter causa ambiental, como no caso dos teratógenos (por exemplo, síndrome congênita pelo Zika vírus).

As doenças congênitas abrangem principalmente as anomalias congênitas estruturais (por exemplo, pé torto congênito), mas este grupo compreende também anomalias funcionais (por exemplo, surdez).

O impacto das condições genéticas é mais notado à medida que os indicadores de saúde melhoram e que as doenças infecciosas diminuem sua relevância na morbimortalidade infantil (Christianson et al., 2006). Na América Latina e no Caribe, estima-se que 21% dos óbitos entre crianças menores de cinco anos são devidos a defeitos congênitos (Zarante et al., 2019). No Brasil, desde 2001, malformações congênitas e doenças genéticas são a segunda causa de mortalidade infantil (**Figura 1**), o que tem exigido a instituição de políticas públicas na área.

- ◆— I. Algumas doenças infecciosas e parasitárias
- ▲— X. Doenças do aparelho respiratório
- ×— XVI. Algumas afecções originadas no período perinatal
- *— XVII. Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas
- XVIII. Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte

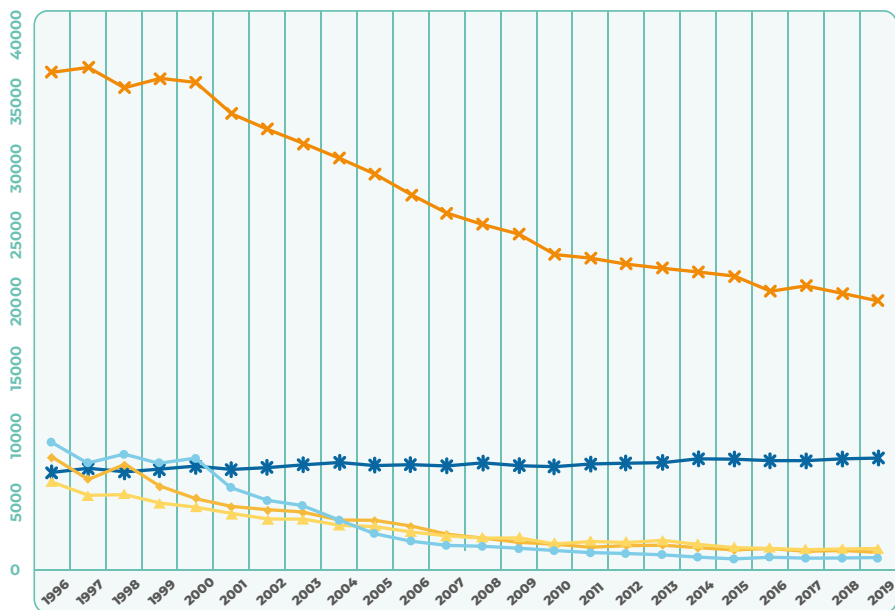


Figura 1. Causas de mortalidade infantil classificadas de acordo com a CID-10 no Brasil, entre 1996 e 2019. Em azul está representado o capítulo XVII da CID-10, correspondente às malformações congênitas e anomalias cromossômicas. **Fonte de dados:** DATASUS.

A grande maioria das doenças genéticas preenche critério para ser compreendida também como uma doença rara, porque possui prevalência em torno de 50 a 65 casos para cada 100 mil pessoas (Brasil, 2014a, Nguengang Wakap et al., 2020). **Mais de 6.000 doenças raras** já foram catalogadas, sendo que cerca de 70% destas possuem etiologia genética (Nguengang Wakap et al., 2020). Uma menção recorrente na literatura científica é sobre a existência do paradoxo das doenças raras (Le Cam, 2014; Ferreira, 2019). Porque, a despeito das baixas frequências individuais, as doenças raras representam um grande contingente populacional, requerendo políticas públicas específicas que ultrapassem, por vezes, as fronteiras da saúde. Frequentemente essas doenças são crônicas, progressivas e incapacitantes, associadas à deficiência e com grande morbimortalidade, com consequências importantes na qualidade de vida e saúde (Ferreira, 2019).



Sites sobre doenças raras

ORPHANET, Portal europeu sobre doenças raras:

<https://www.orpha.net/>

OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man:

<https://omim.org/>

Instituto Muito Somos Raros:

<https://muitossomosraros.com.br>

Ministério da Saúde:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doencas-raras>

Embora a maioria das doenças raras se manifeste inicialmente na infância, em torno de 30% podem ter início na vida adulta. Ou seja, é importante considerar que pessoas de qualquer idade podem apresentar uma doença genética ou uma doença rara (Nguengang Wakap et al., 2020). Estima-se que no Brasil existam mais de 13 milhões de pessoas com alguma destas condições. A experiência de viver com uma doença rara pode transcender o indivíduo e afetar a família e toda a comunidade. Questões relacionadas à demora de diagnóstico, dificuldade de acesso a direitos e a forma como o profissional de saúde lida com suas próprias lacunas de conhecimento prejudicam um cuidado integral à saúde (Huyard, 2004).

Dados oriundos de trabalhos europeus apontam que em torno de 25% das doenças raras causam o óbito de crianças menores de cinco anos e outros 37% levam a redução da expectativa de vida (EURORDIS, 2005). No Brasil são escassas as informações sobre mortalidade associada a doenças genéticas raras, o que remete novamente a necessidade de estabelecimento de políticas públicas efetivas na área.

Múltiplas abordagens para o desenvolvimento da prevenção e do cuidado à saúde dos pacientes com doenças raras e suas famílias são necessários. Em 2000, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs que as ações de prevenção e controle das doenças genéticas e anomalias congênitas fossem incorporadas na atenção primária à saúde (APS), ***assunto que será aprofundado nos capítulos 3 e 6.***

A aproximação entre os serviços de genética e a comunidade configura o que tem sido denominado como genética comunitária. Ten Kate (2010) definiu a genética comunitária como “a arte e a ciência da aplicação responsável e realista do conhecimento e tecnologia genética e genômica em populações humanas e comunidades para beneficiar indivíduos nela inseridos, minimizando o risco de danos, respeitando a autonomia dos indivíduos e garantindo equidade”. Assim, a **genética comunitária** aborda a aplicação dos conhecimentos de genética médica a uma população, transcendendo da atenção ao cuidado individual para o cuidado coletivo. A implementação das ações coletivas necessita de políticas públicas efetivas que atendam às demandas regionais.



Objetivos da Genética Comunitária



1. Identificar pacientes com ou em risco de apresentar ou transmitir, uma doença genética. ***Este assunto será discutido no capítulo 5.***



2. Manejar clinicamente as doenças genéticas, identificando pacientes que necessitam de encaminhamento para especialista.



3. Comunicar a informação genética.



4. Fornecer informações sobre risco e prevenção de determinadas doenças genéticas.

No Brasil, o primeiro programa nacional relacionado à atenção à saúde na área da genética médica foi o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), criado em 2001, ***assunto que será aprofundado no capítulo 6*** (Brasil, 2001). Outra iniciativa, instituída em 2002, foi a publicação da Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência, cujo objetivo é promover diagnóstico, tratamento e reabilitação de pessoas com diversas deficiências (Brasil, 2002a). Como entre as causas de deficiência estão várias doenças genéticas e defeitos congênitos, essa Política dialoga com a assistência a pessoas com condições genéticas. Dez anos depois, o Ministério da Saúde criou a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do SUS, na tentativa de articular os serviços para a integralidade do cuidado (Brasil, 2012). Apesar disso, ainda há muitos obstáculos para de fato oferecer um cuidado adequado para pessoas com deficiência e doenças genéticas no país.

Desde o início dos anos 2000, o Ministério da Saúde tem publicado **protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas** relacionados às doenças genéticas raras ou não. Ademais, como medida de prevenção de defeitos congênitos, a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico tornou-se obrigatória em 2004 (Brasil, 2002b). Todas essas iniciativas são aspectos importantes que envolvem a genética clínica em um sistema de saúde público, embora sejam ações muitas vezes desarticuladas entre si. Recentemente, o Ministério da Saúde tem se esforçado para o estabelecimento de um programa de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos utilizando bases de dados nacionais provenientes do DATASUS ([🔗 https://datasus.saude.gov.br/](https://datasus.saude.gov.br/)).



Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

PCDT é um documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Deve ser baseado em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. Os PCDTs disponíveis no momento estão em:

[🔗 https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt)

Adicionalmente, existem respostas não governamentais relacionadas à atenção de pessoas com doenças genéticas, defeitos congênitos e deficiência intelectual - **a abordagem genética das situações de deficiência intelectual será discutida no capítulo 4**. Aqui, são destacadas três dessas iniciativas: **Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE)**, **Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC)**, e **Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT)**.



Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE)

A primeira APAE surgiu no Rio de Janeiro em 1955, a partir da constatação de que não havia espaços pedagógicos para crianças com deficiência. O movimento apaeano se ampliou para outras capitais e posteriormente para as cidades do interior dos estados. Atualmente, 250 mil pessoas com deficiência são atendidas nas 2.201 APAEs que existem no Brasil (APAE, s.d.).



Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC)

O ECLAMC é um programa de pesquisa clínica e epidemiológica de anomalias do desenvolvimento, que trabalha com nascimentos hospitalares em países latino-americanos. Trata-se de um programa para pesquisa de fatores de risco na causalidade de malformações, com metodologia caso-controle, cujo principal objetivo é a prevenção através da pesquisa (ECLAMC, s.d.).



Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT)

Os SIATs prestam orientação sob demanda a profissionais de saúde e população em geral a respeito de substâncias teratogênicas e representam importantes fontes de dados para investigação sobre o potencial teratogênico de diversos agentes. Atualmente, SIATs funcionam nas cidades:

Porto Alegre, RS: <https://www.gravidezsegura.org/>

Salvador, BA: <https://siat.ufba.br/>

Em 2004, iniciou-se uma discussão dentro do SUS para o estabelecimento de uma política que pensasse especificamente a genética clínica no Brasil (Brasil, 2004). Em 2009, foi então criada a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica no SUS, porém, na prática, essa Política não foi implantada (Brasil, 2009). A portaria do Ministério da Saúde de número 199, publicada em 30 de janeiro de 2014 (MS 199/14), instituiu a **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR)** (Brasil, 2014a), que tem sido encarada como uma oportunidade para organização dos serviços de genética no SUS.

Esta política (PNAIPDR) foi elaborada em uma perspectiva transversal às redes temáticas prioritárias do SUS, em especial à Rede de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas, Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência, Rede de Urgência e Emergência, Rede de Atenção Psicossocial e Rede Cegonha. A PNAIPDR tem como objetivo reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas com doenças raras, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. Além de organizar e garantir o acesso universal à atenção especializada, a Política incorporou os incentivos financeiros de custeio.

Para tanto, foi elaborada para abarcar os três níveis de atenção à saúde (primária, secundária e terciária), assim como os níveis federal, estadual e municipal de gestão do SUS. Foi organizada em dois eixos estruturantes: (I) Doenças Raras Genéticas e (II) Doenças Raras Não Genéticas. Cada eixo foi subdividido em grupos de doenças. O eixo I foi subdividido em três grupos: anomalias congênitas ou de manifestação tardia, deficiência intelectual e erros inatos do metabolismo. O eixo II incluiu os grupos de doenças infecciosas, inflamatórias e autoimunes (Brasil, 2014a).

A **linha de cuidado da atenção aos usuários da PNAIPDR** é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS (Brasil, 2014b). Para tanto, determinou-se a Atenção Básica (ou Atenção Primária à Saúde) como responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a assistência contínua da população, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na


rede. Igualmente, a Atenção Básica absorveu funções de realizar ações de promoção da saúde com foco nos fatores de proteção relativos às doenças raras, *como será discutido no capítulo 6.*

Na outra ponta, a Atenção Especializada foi contemplada com a habilitação, mediante solicitação ao Ministério da Saúde, de dois tipos de serviços voltados à atenção secundária e terciária dos pacientes: Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras, que tem como atuação oferecer atenção diagnóstica e terapêutica específica para uma ou mais doenças raras, em caráter multidisciplinar; e Serviços de Referência em Doenças Raras, que oferecem atenção diagnóstica e terapêutica específica para pessoas com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois grupos de doenças, em caráter multidisciplinar. É uma das competências do Serviço de Referência em Doenças Raras realizar o aconselhamento genético das pessoas acometidas e seus familiares, quando indicado. *No capítulo 7 o aconselhamento genético será abordado mais profundamente.* Adicionalmente, as diretrizes para a atenção integral aos indivíduos com doenças raras ou com risco de desenvolvê-las recomendam que a organização da atenção envolva, além dos serviços especializados e sua intersecção com a atenção básica e a hospitalar, a atenção domiciliar e a integração com os Centros Especializados em Reabilitação (CER) (Brasil, 2014a).

Apesar de datar do início do ano de 2014, a implantação da PNAI-PDR tem sido realizada lentamente, a despeito da demanda reprimida de pessoas que necessitam de atendimento especializado na área. Até o momento, o Ministério da Saúde habilitou dois “Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras” e 19 “Serviços de Referência em Doenças Raras”, somando 21 Serviços em 12 unidades da Federação. O quadro a seguir (**Quadro 1, Cap.1**) apresenta esses Serviços habilitados, explicitando quais grupos de doenças do Eixo I estão contempladas e a data da habilitação.

Quadro 1

Características dos Serviços habilitados na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, até dezembro de 2022.

 SERVIÇO	 ESTADO	 GRUPO DE DOENÇAS GENÉTICAS*	 DATA DE HABILITAÇÃO
APAE Salvador	BA	AC/MT; DI; EIM	06 jul. 2018
Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (Salvador)	BA	AC/MT; DI; EIM	06 jun. 2019
Hospital Infantil Albert Sabin (Fortaleza)	CE	AC/MT; DI; EIM	03 dez. 2019
Hospital Universitário Walter Cantídio (Fortaleza)	CE	AC/MT; DI; EIM	03 dez. 2019
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (Recife)	PE	AC/MT; DI; EIM	30 jun. 2021
Hospital de Apoio de Brasília	DF	AC/MT; DI; EIM	29 dez. 2016
Hospital Materno-Infantil de Brasília	DF	AC/MT; DI; EIM	03 dez. 2019
APAE Anápolis	GO	AC/MT; DI; EIM	19 out. 2016
Hospital Santa Casa de Vitória	ES	AC/MT; DI; EIM	03 dez. 2019
Hospital Infantil João XXIII (Belo Horizonte)	MG	AC/MT; DI; EIM	03 dez. 2019

Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora	MG	AC/MT; EIM	10 ago. 2021
Instituto Fernandes Figueiras (Rio de Janeiro)	RJ	AC/MT; DI; EIM	28 dez. 2016
Ambulatório de Especialidades da Faculdade de Medicina do ABC (Santo André)	SP	AC/MT; EIM	29 nov. 2016
Hospital das Clínicas da UNICAMP (Campinas)	SP	AC/MT; DI; EIM	03 dez. 2019
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	SP	AC/MT; DI; EIM	03 dez. 2019
Hospital de Base de São José do Rio Preto	SP	AC/MT; DI; EIM	22 dez. 2020
Hospital Pequeno Príncipe (Curitiba)	PR	AC/MT; DI; EIM	17 out. 2016
Complexo Hospital de Clínicas (Curitiba)	PR	AC/MT	31 dez. 2020
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	RS	AC/MT; DI; EIM	29 dez. 2016
Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria	RS	AC/MT; DI	21 dez. 2021
Hospital Infantil Joana de Gusmão (Florianópolis)	SC	AC/MT; DI; EIM	03 dez. 2019

*AC: Anomalias Congênitas; MT: Manifestação Tardia; DI: Deficiência Intelectual; EIM: Erros Inatos do Metabolismo.



Referências

APAE, Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais. APAE Brasil. [Internet]. Brasília: Federação Nacional das Apaes. Disponível em: <https://apaebrital.org.br/>

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002b. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 199, de 30 janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 12 de fevereiro de 2014a. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 2.380, de 28 de outubro de 2004. Institui o Grupo de Trabalho de Genética Clínica, e dá outras providências. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 29 de outubro de 2004. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2004/prt2380_28_10_2004.html

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 81, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 21 de janeiro de 2009. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0081_20_01_2009.html

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1060, de 5 de junho de 2002. Aprovação da Política Nacional de Saúde da Pessoa Portadora de Deficiência. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 5 de junho de 2002a. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2002/prt1060_05_06_2002.html

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 793, de 24 de abril de 2012. Institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de abril de 2012. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0793_24_04_2012.html

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 06 de junho de 2001. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf

Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes Global Report on Birth Defects [Internet]. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006. 76 p. Disponível em:

<https://www.marchofdimes.org/>

ECLAMC, Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas [Internet]. Disponível em:

<http://www.eclamc.org/>

EURORDIS, European Organization for Rare Disease. Rare diseases: understanding this Public Health Priority. Paris: EURORDIS; 2005.

Disponível em:

<https://www.eurordis.org/publications/rare-diseases-understanding-this-public-health-priority/>

Ferreira CR. The burden of rare diseases. Am J Med Genet Part A. 2019; 179(6): 885-92.

Huyard C. What, if anything, is specific about having a rare disorder? Patients' judgments in being ill and being rare. Health Expectations; 2009; 12(4):361-70.

Le Cam Y. A hidden priority: the paradox of rarity (EURORDIS perspective). Expert Opin Orphan Drugs. 2014;2(11):1123-5.

Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet. 2020;28(2):165-73.

Ten Kate LP, Al-Gazali L, Anand S, Bittles A, Cassiman JJ, Christianson A, Cornel MC, Hamamy H, Kääriäinen H, Kristoffersson U, Marais D, Penchaszadeh VB, Rahman P, Schmidtke J. Community genetics. Its definition 2010. J Community Genet. 2010;1(1):19-22.

Turnpenny P, Ellard S, Cleaver R. Emery's Elements of Medical Genetics. 16th ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences. 2020. 448 p.

Zarante I, Hurtado-Villa P, Walani SR, Kancherla V, López Camelo J, Giugliani R, Groisman B, Howson CP, Durán P. A consensus statement on birth defects surveillance, prevention, and care in Latin America and the Caribbean. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e2.

AUTORIA: Eduardo Perrone, Larissa
Souza Mario Bueno, Louise Lapagesse de
Camargo Pinto, Paulo Ricardo Gazzola Zen.

CAPÍTULO 2

Princípios da Genética Médica



Organização do genoma humano

O genoma humano contém a informação genética completa de um indivíduo, sendo composto pelo DNA presente nos 23 pares de cromossomos, localizados no núcleo celular (46 cromossomos = constituição diplóide), e também pelo DNA mitocondrial, localizado nas mitocôndrias (**Figura 1**). Herda-se 23 cromossomos (número haplóide) de cada genitor, enquanto o DNA mitocondrial tem origem exclusivamente materna.

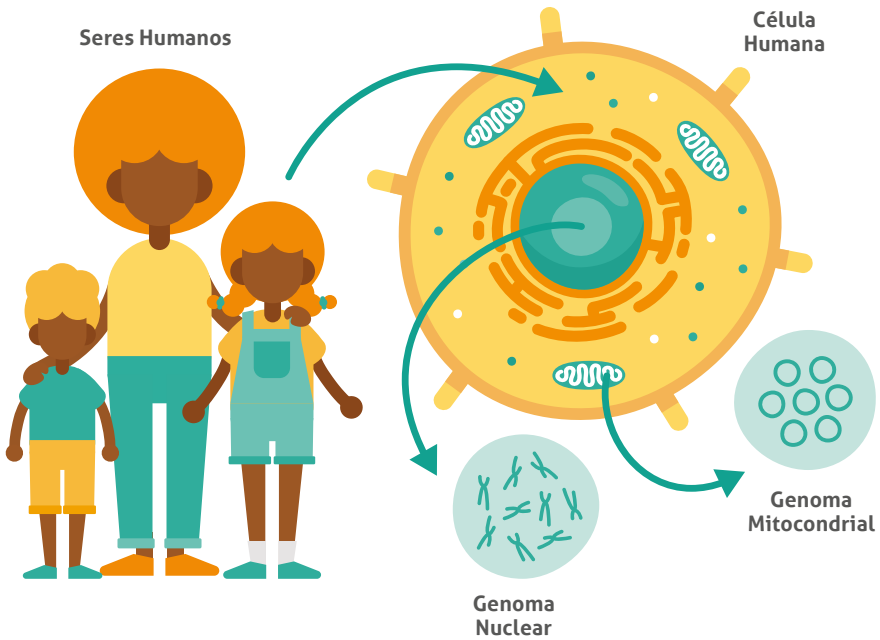


Figura 1. Os componentes nuclear e mitocondrial do genoma humano.

O DNA é uma molécula constituída por unidades que se repetem, denominadas nucleotídeos, compostos por uma pentose do tipo desoxirribose (um açúcar), uma das quatro bases nitrogenadas (adenina - A, timina - T, citosina - C ou guanina - G) e um grupamento fosfato. As bases nitrogenadas complementares estão conectadas por ligações do tipo

pontes de hidrogênio (A com T; C com G) e as pentoses estão conectadas por grupamentos fosfato. Essas ligações determinam a estrutura do DNA como sendo uma molécula de fita dupla helicoidal cujas fitas estão em sentidos antiparalelos (**Figura 2**). Recentemente, o Projeto Genoma Humano concluiu que o ser humano tem em torno de 20 mil genes no seu DNA nuclear, formados a partir de aproximadamente 3.200.000.000 nucleotídeos; enquanto o DNA mitocondrial é circular e possui 37 genes, constituídos a partir de 16.569 nucleotídeos.

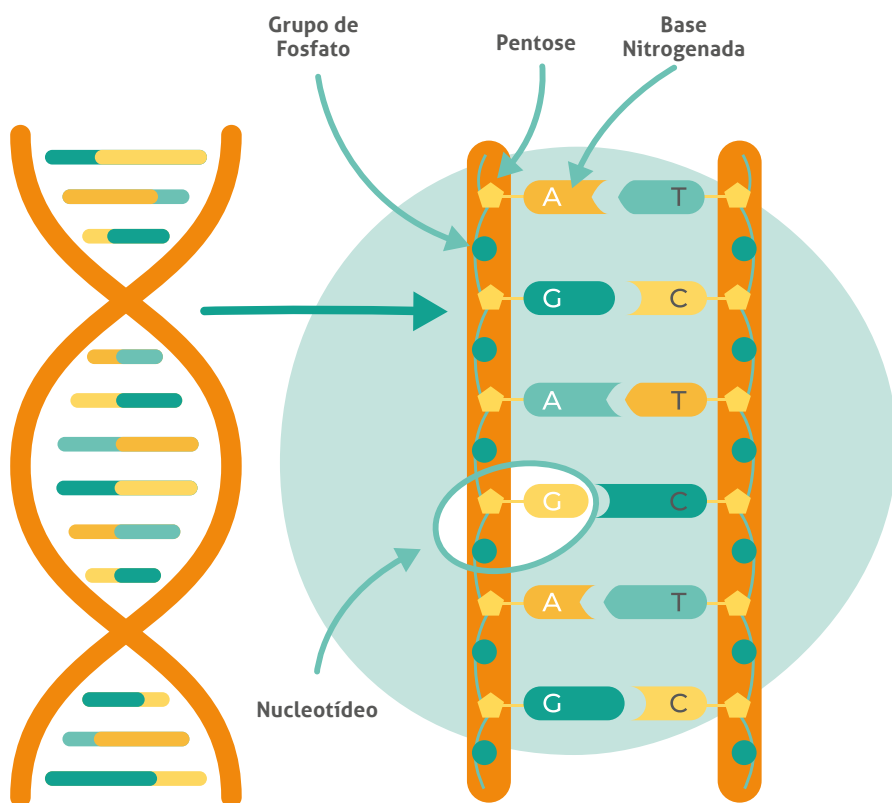


Figura 2. Estrutura do DNA humano. Observa-se o nucleotídeo, composto pela pentose, pelo grupamento fosfato e por uma base nitrogenada. Observa-se também o pareamento das bases nitrogenadas complementares (AT e GC).



Gene

É uma sequência específica do DNA que contém as instruções necessárias para a síntese de um produto funcional específico (uma proteína ou molécula de RNA), sendo considerado, portanto, a unidade funcional do genoma e também o elemento fundamental da hereditariedade.

No núcleo celular, o DNA se associa a proteínas denominadas histonas, importantes na regulação da expressão dos genes, formando a cromatina. Durante a divisão celular, a cromatina adquire seu grau máximo de condensação, o que permite a sua visualização ao microscópio óptico sob a forma de **cromossomos**. Morfologicamente, os cromossomos apresentam um centrômero, que os divide em duas porções (braço curto: p e braço longo: q) (**Figura 3**). Dentre os 23 pares de cromossomos, 22 pares são idênticos em homens e mulheres (autossomos) e um par de cromossomos sexuais determinará o sexo cromossômico do indivíduo (XX em mulheres e XY em homens – **Figura 4**).



Cromossomo

É formado a partir de uma única molécula de DNA extremamente longa, que contém vários genes, associada às proteínas histonas. Na espécie humana há 46 cromossomos (22 pares de cromossomos autossômicos e 1 par de cromossomos sexuais) classificados de acordo com a posição do centrômero em:

- **Metacêntricos:** centrômero na região central do cromossomo.
- **Submetacêntricos:** centrômero discretamente afastado do centro.
- **Acrocêntricos:** centrômero próximo a uma das extremidades do cromossomo.

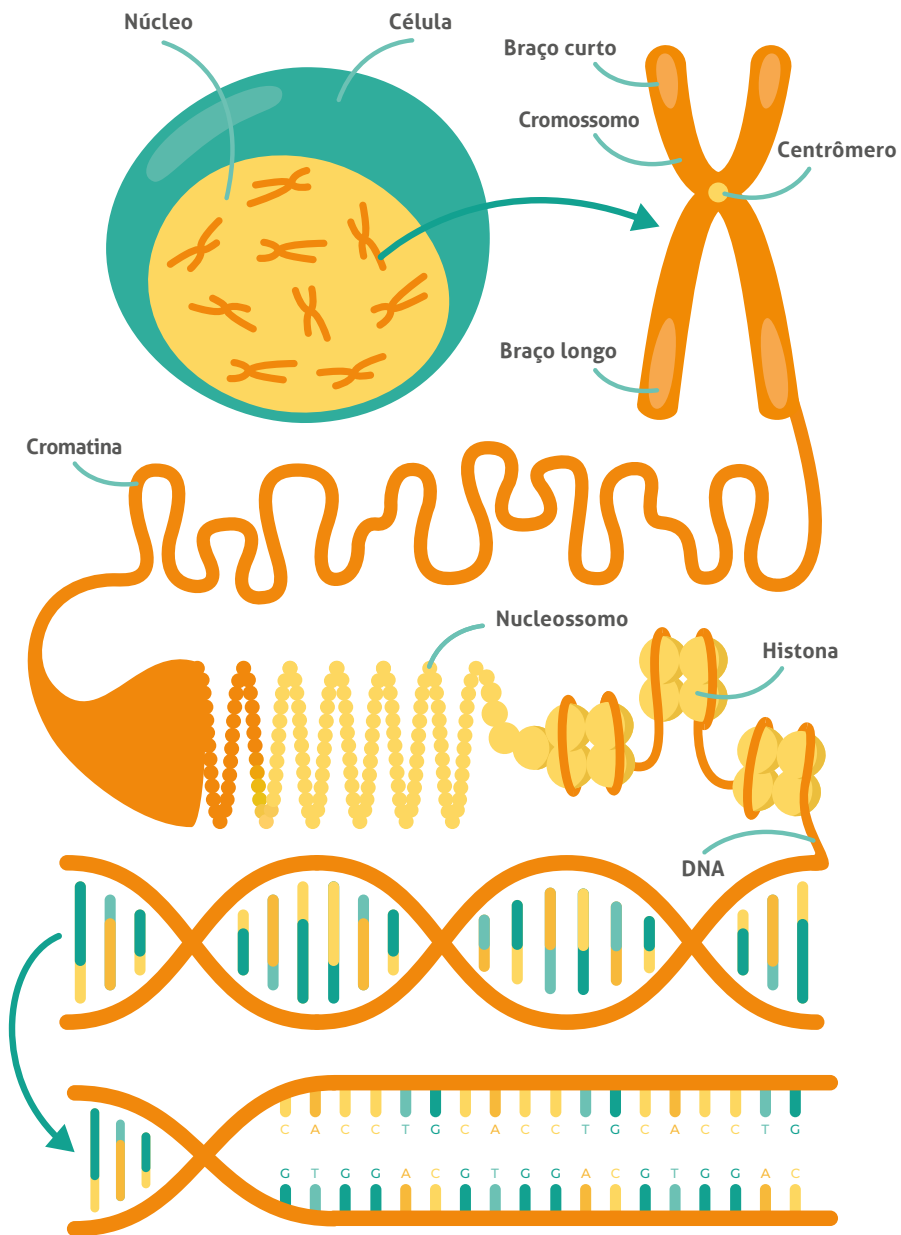


Figura 3. Estrutura primária do DNA nuclear, cromatina e cromossomo.

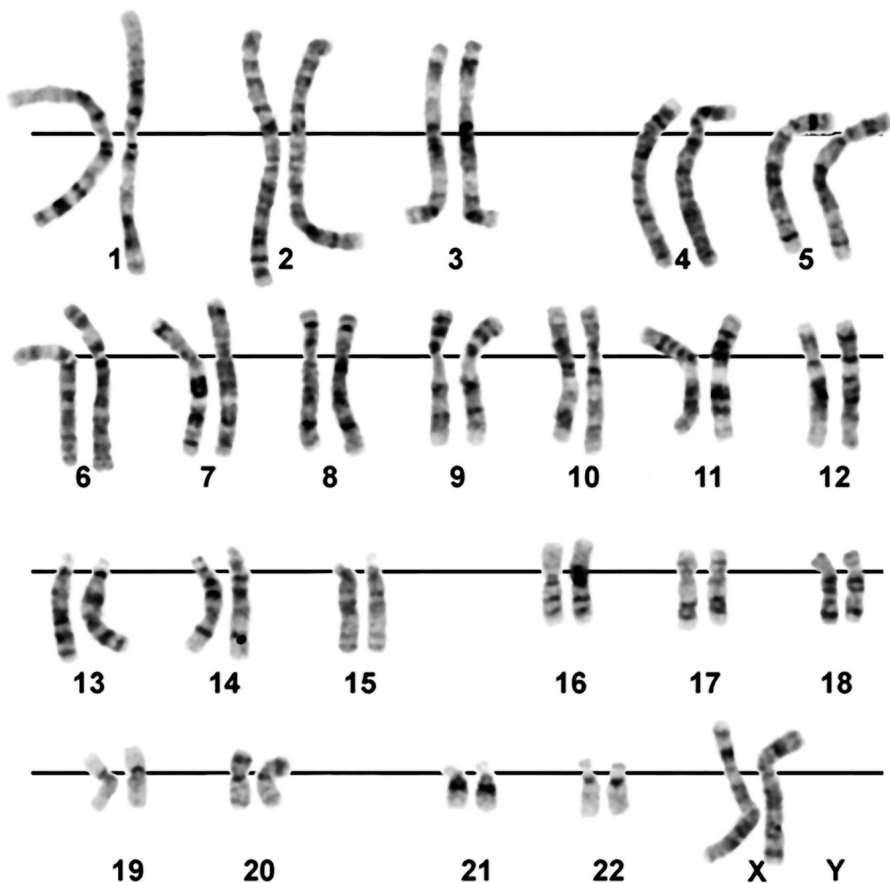


Figura 4. Exemplo de cariótipo feminino normal (46,XX). As linhas pretas horizontais cruzam as regiões dos centrômeros.

Alterações nos cromossomos, com perda ou ganho de material genético, resultam em manifestações clínicas (fenótipos) cuja gravidade corresponde à magnitude do dano no genoma. As cromossomopatias podem ser classificadas como numéricas ou estruturais e ocorrem em 60% das perdas gestacionais do primeiro trimestre, 6% dos natimortos e 0,6% dos recém-nascidos. As alterações numéricas são aquelas que resultam na mudança do número normal de 46 cromossomos, dentre elas as mais comuns são as trissomias dos cromossomos 13 (**síndrome de Patau**), 18 (**síndrome de Edwards**) e 21 (**síndrome de Down** – Figura 5), além da

monossomia do cromossomo X (**síndrome de Turner**). Por outro lado, as alterações estruturais (rearranjos) não alteram o número de cromossomos, mas modificam a morfologia dos mesmos, podendo envolver alteração em vários genes, sendo as principais alterações estruturais classificadas como deleção, duplicação, translocação, inversão, isocromossomo e cromossomo em anel (**Figura 6**). Algumas destas alterações estruturais são balanceadas (ou equilibradas), ou seja, não resultam em perda ou ganho de material genético, porém podem ocasionar a formação de gametas anômalos e interferirem no desfecho reprodutivo. Alterações cromossômicas estruturais pequenas (submicroscópicas), que envolvem um segmento genômico geralmente menor que 5 milhões de nucleotídeos (5 Mb), são consideradas microrrearranjos.

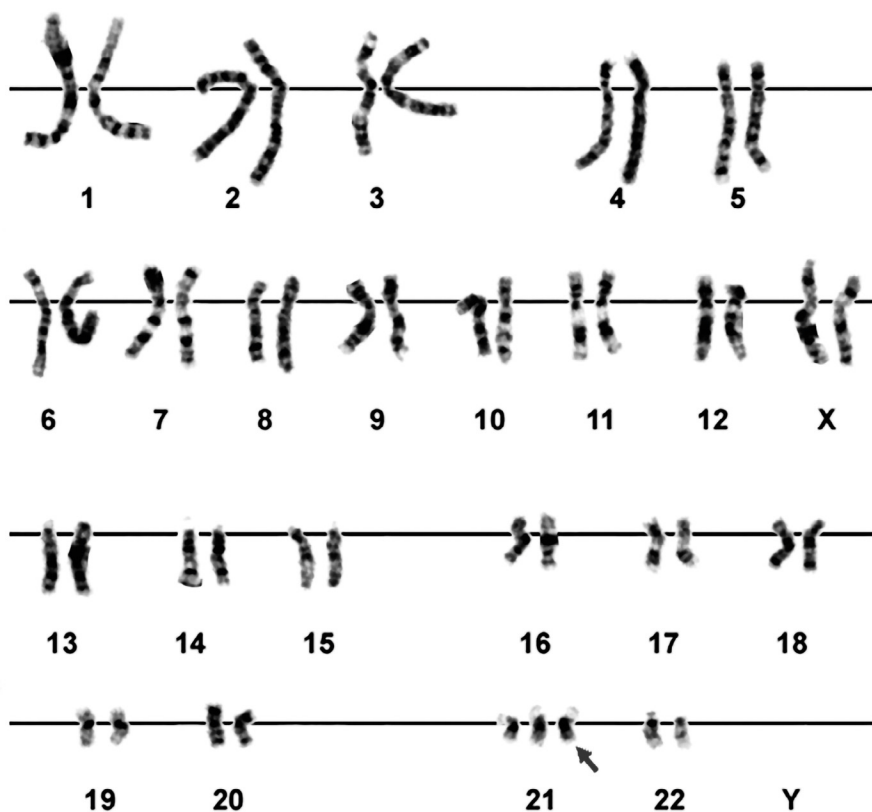


Figura 5. Cariótipo da trissomia do 21 (47,XX,+21), cujo fenótipo corresponde a uma menina com síndrome de Down.

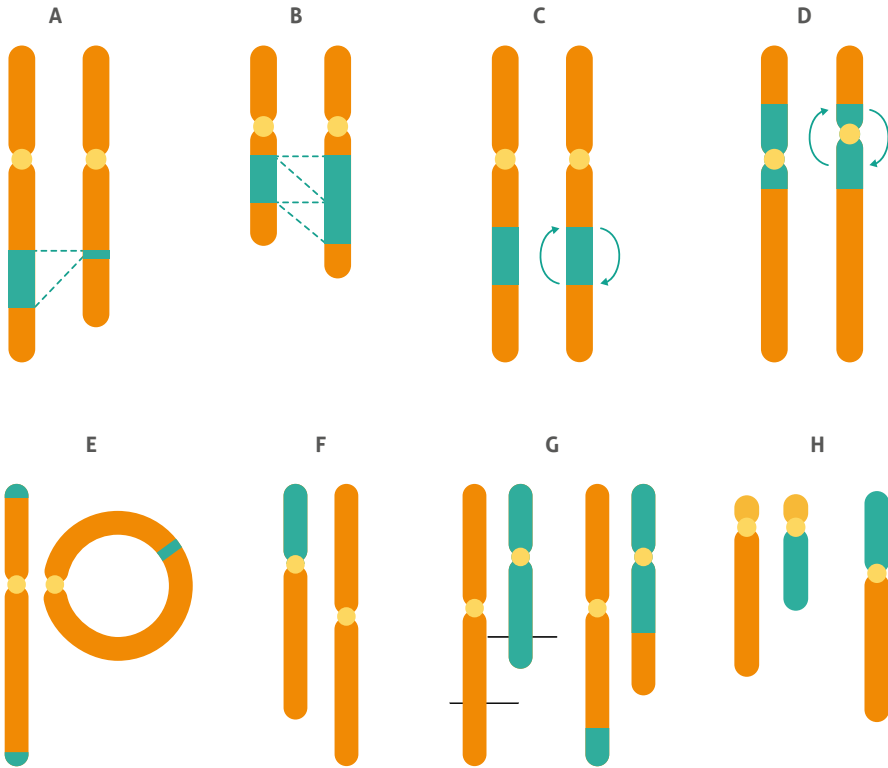


Figura 6. Representação esquemática das anormalidades cromossômicas estruturais mais frequentes. A) deleção, com perda de um segmento cromossômico; B) duplicação, com ganho de um segmento cromossômico; C) inversão paracêntrica, quando as quebras ocorrem no mesmo braço cromossômico; D) inversão pericêntrica, envolvendo o centrômero; E) cromossomo em anel, formado a partir de deleções terminais nos braços cromossômicos, com posterior união; F) isocromossomo, resultado da deleção de um dos braços cromossômico e duplicação do outro braço; G) translocação recíproca, resultado da ruptura de cromossomos não homólogos e troca de seus segmentos; H) translocação Robertsoniana, envolvendo dois cromossomos acrocêntricos que se fundem próximo à região do centrômero, perdendo seus braços curtos.

A região cromossômica ocupada pelo gene é denominada de locus (no plural, *loci*). Versões alternativas dos genes, que ocupam o mesmo locus, são denominadas alelos. Se ambos os alelos são idênticos, o genótipo é considerado homozigoto; ao contrário, se ambos os alelos são diferentes, o genótipo é considerado heterozigoto (**Figura 7**).

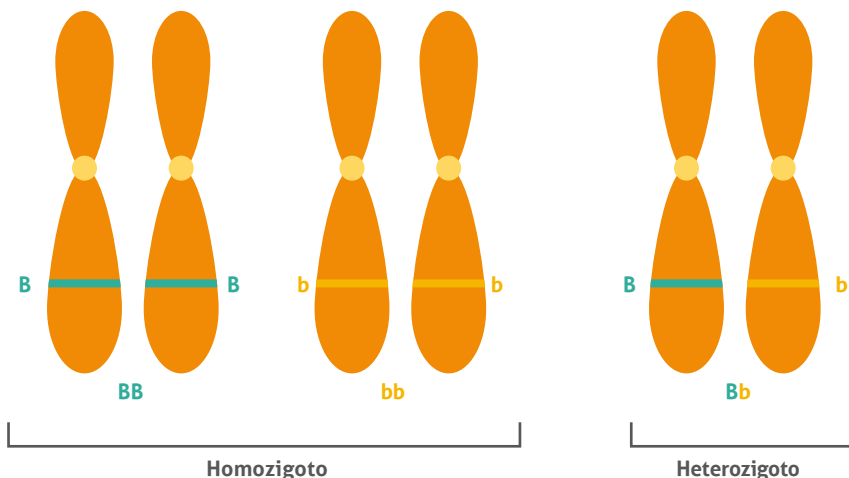


Figura 7. Genes e alelos. A figura mostra o genótipo de indivíduos homozigotos, em que os dois alelos do gene são idênticos (BB ou bb), e de um indivíduo heterozigoto, em que as duas versões dos alelos são diferentes (Bb).

Os genes são as unidades funcionais do genoma, uma vez que são responsáveis pela síntese de produtos, como as proteínas. Estruturalmente, os genes possuem segmentos denominados éxons e íntrons, além de regiões regulatórias que controlam sua expressão (Figura 8). Os éxons são as regiões codificadoras da sequência de aminoácidos de uma proteína, a partir de um código genético determinado pela sequência de três bases nitrogenadas (códon).



Figura 8. Estrutura do gene. As regiões regulatórias do gene e os íntrons (em laranja) não serão traduzidos na proteína final, enquanto os éxons (em verde) serão transcritos e traduzidos.



Código genético

O código genético pode ser definido como a relação entre a sequência de bases nitrogenadas no DNA e a sequência correspondente de aminoácidos na proteína.

As quatro bases nitrogenadas (adenina, timina, citosina e guanina) agrupam-se de três em três, sendo uma trinca de bases denominada códon.

Assim, 64 códons diferentes são possíveis; destes, 61 codificam os 20 aminoácidos existentes (**Figura 9**).

Os outros três códons (UAA, UAG e UGA) são responsáveis por indicar os locais de término da síntese, chamados de códons de parada (*stop codon*).

Legenda

Ala – Alanina

Arg – Arginina

Asn – Asparagina

Asp – Ácido aspártico

Glu – Ácido glutâmico

Cis – Cisteína

Fen – Fenilalanina

Gli – Glicina

Gin – Glutamina

His – Histidina

Ile – Isoleucina

Leu – Leucina

Lis – Lisina

Met – Metionina

Pro – Prolina

Ser – Serina

Tir – Tirosina

Tre – Treonina

Trp – Triptofano

Val – Valina

Da informação contida em um gene até a produção de uma proteína, algumas etapas são necessárias: primeiramente, a informação do DNA é transcrita em uma molécula intermediária, denominada pré-RNA mensageiro; após a transcrição, ainda no núcleo de célula, o pré-RNA mensageiro sofre edições moleculares que retiram partes que não importam na síntese da proteína de interesse (como os íntrons), em um processo

		Segunda Letra						
		T	C	A	G			
Primeira Letra	T	TTT } Fen TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } TCC } Ser TCA } TCG }	TAT } Tir TAC } TAA } Stop TAG } Stop	TGT } Cis TGC } TGA } Stop TGG } Tir	T C A G		
	C	CTT } CTC } Leu CTA } CTG }	CCT } CCC } Pro CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA } Gin CAG }	CGT } CGC } Arg CGA } CGG }		T C A G	
	A	ATT } ATC } Ile ATA } ATG } Met	ACT } ACC } Tre ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA } Lis AAG }	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG }			T C A G
	G	GTT } GTC } Val GTA } GTG }	GCT } GCC } Tre GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGT } GGC } Gli GGA } GGG }			

Figura 9. Tabela do código genético, indicando o aminoácido formado a partir de cada códon.

conhecido como **splicing**; posteriormente, o RNA mensageiro será traduzido em aminoácidos, que formam as diferentes proteínas (Figura 10). As proteínas coordenam todos os processos vitais, têm expressão variada de acordo com o tecido e podem ser classificadas quanto a sua funcionalidade como: proteínas estruturais, transportadoras, mecânicas, nutritivas, de defesa, coordenadoras, além das enzimas.

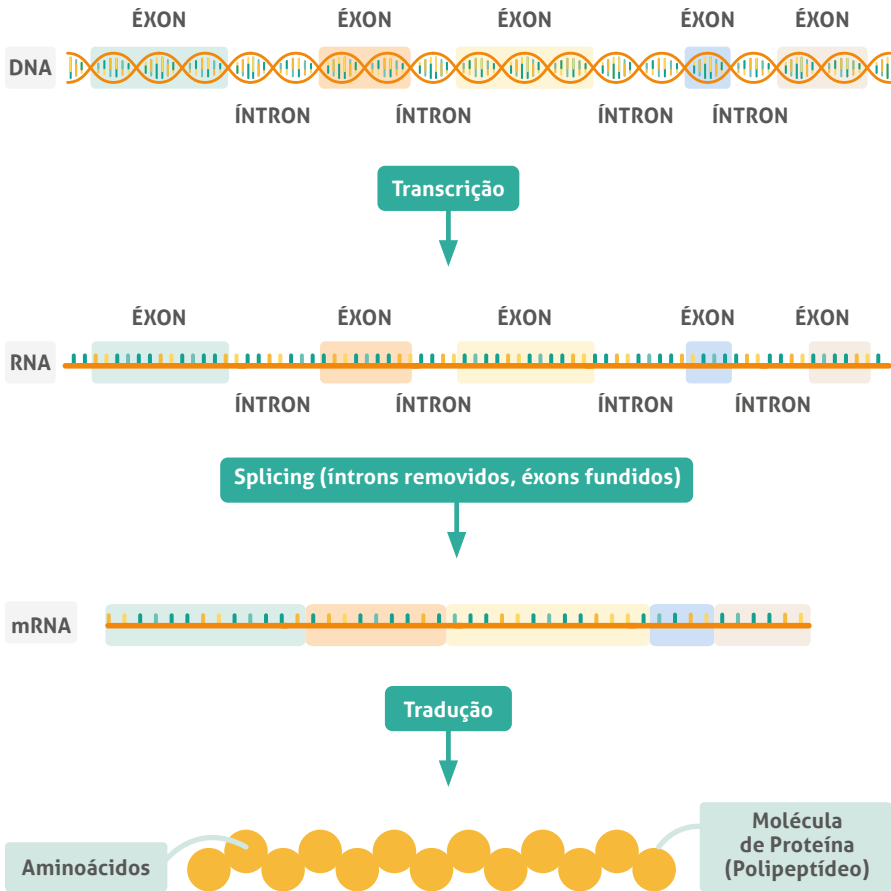


Figura 10. Transcrição e tradução - Etapas que determinam a produção de uma proteína pelo gene.

Variantes do DNA e polimorfismos

A semelhança do código genético entre os diferentes indivíduos da espécie humana é de 99,9%. Essa diferença de 0,1% corresponde à variação do genoma humano e determina a diversidade de características físicas, fisiológicas e comportamentais entre as pessoas.

Variantes, antigamente denominadas mutações, são alterações nas sequências de bases do material genético, que podem determinar alterações na estrutura, quantidade ou função da proteína final, causando doenças genéticas. Uma variante presente em mais de 1% da população é considerada um polimorfismo, que geralmente é benigno, mas em alguns casos pode estar associado a doenças. A cada aproximadamente um mil pares de base do DNA ocorre uma variante por substituição de um nucleotídeo, denominada polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP, *single nucleotide polymorphism*) (Figura 11). Outras variantes consideradas deletérias por serem causadoras de doenças são, geralmente, raras.

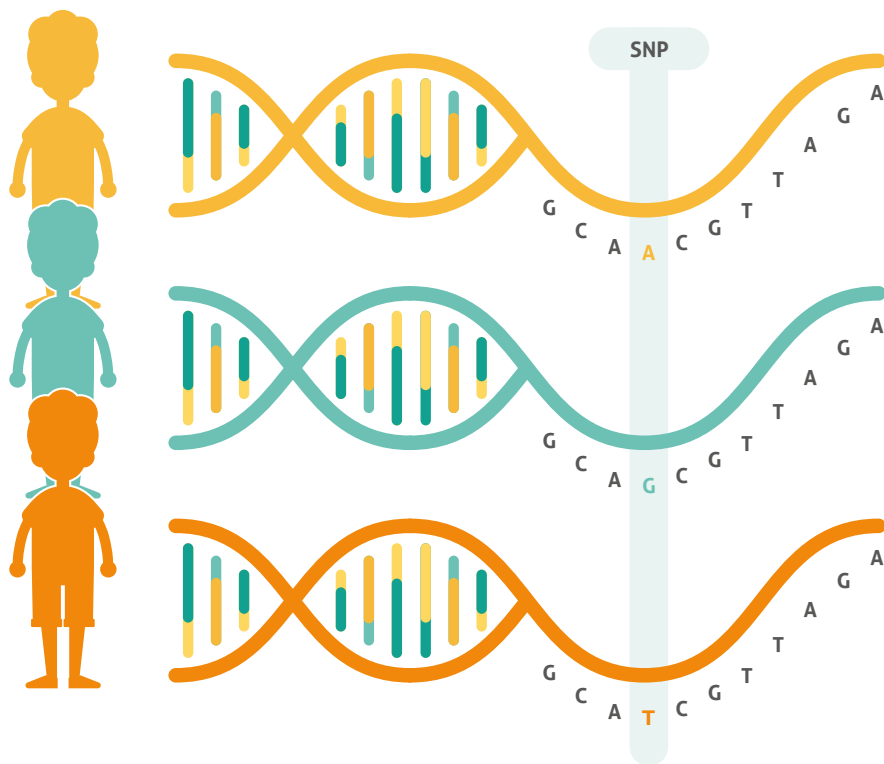


Figura 11. Variante por substituição de um nucleotídeo: considerando a sequência do indivíduo em roxo como referência, na posição da base A ocorrem variantes G (verde) e T (laranja).



Tipos de variantes


- **Variante de troca de sentido (*missense*):** alteração em um par de bases de DNA que resulta na substituição de um aminoácido por outro na proteína produzida pelo gene.
- **Variante sem sentido (*nonsense*):** mudança em um par de bases de DNA que sinaliza prematuramente o término de uma proteína.
- **Variante de mudança de quadro de leitura (*frameshift*):** ocorre quando a adição ou a remoção de bases de DNA altera a estrutura de leitura de um gene.
- **Variante em sítio de *splicing*:** mudança na sequência nucleotídica do DNA que determina os limites dos éxons, modificando o processo de *splicing* para a formação do RNA mensageiro.
- **Variante dinâmica:** caracterizada pela expansão de repetições de nucleotídeos em um gene acima de um limiar considerado normal, podendo variar dentro de uma mesma família desde uma pré-mutação até uma mutação completa, o que denota que esta é uma mutação dinâmica.
- **Variações de número de cópias (*copy number variations, CNVs*):** variações de segmentos genômicos submicroscópicos, denominados microrrearranjos (incluindo microdeleções e microduplicações), que podem envolver genes associados a doenças.

As variantes podem ser classificadas em benignas, provavelmente benignas, variantes de significado incerto (*variant of uncertain significance, VUS*), provavelmente patogênicas e patogênicas. Variantes

patogênicas e provavelmente patogênicas são consideradas como significativas para o desenvolvimento de condições genéticas. A presença destas variantes em um único gene causa os distúrbios monogênicos (ou mendelianos), que podem ser classificados de acordo com os padrões de herança apresentados no próximo quadro (**Quadro 1, Cap.2**). Na prática clínica, a identificação do padrão de herança de uma condição genética é facilitada pela construção do heredograma (genealogia ou “árvore familiar”). Há padrões de herança que não são clássicos, sendo os principais elencados no **Quadro 2 (Cap.2 - a seguir)**. Existem milhares de condições genéticas monogênicas e o site OMIM (<https://omim.org/>) é um banco de dados onde podem ser encontradas descrições de praticamente todas essas condições genéticas.

Quadro 1

Padrões de herança mendeliana (distúrbios monogênicos).

 PADRÕES DE HERANÇA	
Autossômico dominante	Ocorre quando a presença de apenas um alelo patogênico (variante) em cromossomo autossômico já é suficiente para a manifestação do fenótipo, ou seja, o genótipo é heterozigoto. Exemplos: síndrome de Marfan, neurofibromatose tipo 1 .
Autossômico recessivo	Ocorre quando há a presença de dois alelos patogênicos (variantes) em cromossomo autossômico para uma determinada condição genética, ou seja, o genótipo é homozigoto. Geralmente, cada um dos alelos é herdado de um dos genitores. Exemplos: anemia falciforme, fenilcetonúria .

Ligado ao X

Ocorre quando uma determinada condição genética se manifesta com a presença de um alelo patogênico (variante) localizado no cromossomo X. Neste tipo de padrão pode haver uma preferência sexual de afetados. Considerando que mulheres têm dois cromossomos X enquanto homens têm apenas um cromossomo X, algumas doenças genéticas com este padrão são mais frequentes em homens. Exemplos: **síndrome do X-frágil**, **distrofia muscular de Duchenne**.

Quadro 2

Padrões de herança não mendeliana (padrões não clássicos).



PADRÕES DE HERANÇA

Multifatorial ou complexa

Envolve fatores ambientais associados a fatores genéticos, habitualmente poligênicos. É o mecanismo de herança da maior parte das doenças crônicas não transmissíveis (doenças comuns), como as doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes e doenças respiratórias crônicas.

Mitocondrial

Ocasionada por variantes patogênicas no DNA mitocondrial. Exemplos: **neuropatia óptica hereditária de Leber**, **MELAS** (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*).

Doenças associadas a alterações no <i>imprinting</i> genômico	Fenômeno epigenético caracterizado pela inibição/silenciamento da expressão gênica de um dos alelos de um gene. Exemplos: síndrome de Angelman , síndrome de Prader-Willi .
Mosaicismo	Situação na qual o indivíduo possui dois materiais genéticos distintos e, portanto, apenas uma porcentagem das suas células terá mutação. O mosaicismo pode ser germinativo, quando há presença de células com mutação nas gônadas (espermatozoides ou óvulos); ou somático, quando as células com mutação estão restritas às células do corpo, sem envolvimento gonadal. Exemplos: síndrome de Proteus , síndrome de McCune-Albright .



Epigenética

A expressão dos genes pode ser modificada por alterações na sequência de bases do DNA em função das variantes gênicas. No entanto, essa não é a única maneira de alteração da expressão gênica. A ativação e inativação de genes pode ocorrer por mecanismos denominados epigenéticos, que não alteram o código genético, mas afetam a atividade e função dos genes. As mudanças epigenéticas podem ser divididas em: metilação do DNA; modificações nas histonas e expressão de RNAs não codificantes.

Alguns genes são expressos apenas no alelo materno ou paterno (expressão diferencial de acordo com a origem parental do alelo).



Essa expressão de apenas um alelo desses genes (expressão monoalélica), conhecida como ***imprinting genômico***, é regulada epigeneticamente, sendo importante para manutenção do desenvolvimento adequado do indivíduo.

Testes genéticos



Os testes genéticos são utilizados para estudar genes e cromossomos, buscando informações sobre doenças, auxiliando no diagnóstico destas, podendo também identificar predisposição genética para determinadas condições de etiologia complexa. O quadro a seguir (**Quadro 3, Cap.2**) resume as indicações e limitações dos principais testes genéticos, que podem ser realizados em amostras de sangue ou outros tecidos.





Quadro 3

Indicações e limitações dos principais testes genéticos.

 TÉCNICA	 FUNDAMENTO	 O QUE PODE IDENTIFICAR	 LIMITAÇÕES
Cariótipo	Realizado a partir do cultivo celular. Verifica a constituição cromossômica.	Alterações cromossômicas numéricas e estruturais grandes (> 5 Mb).	Não identifica microdeleções e microduplicações (< 5 Mb), mosaicismos de baixa frequência e variantes gênicas. Estuda uma única amostra cada vez.

 <p>TÉCNICA</p>	 <p>FUNDAMENTO</p>	 <p>O QUE PODE IDENTIFICAR</p>	 <p>LIMITAÇÕES</p>
<p>Microarray (SNP-array, CGH-array, análise de microarranjo)</p>	<p>Realizado a partir de amostra de DNA, utilizando sondas marcadas que se ligam ao DNA e depois são lidas e interpretadas por meio de um software.</p>	<p>CNVs: microrrearranjos, incluindo microdeleções e microduplicações.</p>	<p>Não detecta alterações cromossômicas estruturais balanceadas, nem mosaicismos de baixo grau e variantes gênicas pontuais.</p>
<p>FISH (fluorescence in situ hybridization)</p>	<p>Realizado em núcleos e metáfases em suspensão, obtidos após o cultivo celular, a partir da marcação com uma sonda fluorescente específica.</p>	<p>Cromossomos ou regiões cromossômicas específicas em uma sequência alvo: microdeleções, microduplicações e rearranjos cromossômicos.</p>	<p>Identifica apenas a alteração no local para o qual a sonda foi desenhada. Estuda uma única amostra por vez.</p>
<p>MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)</p>	<p>Realizado a partir de amostra de DNA. Utiliza um conjunto de sondas que se ligam ao DNA e são amplificadas e interpretadas por meio de um software.</p>	<p>Microdeleções e microduplicações de genes únicos ou regiões específicas do genoma em uma única reação. Pode investigar diferentes doenças em amostras, simultaneamente. Em alguns casos permite avaliar mecanismos epigenéticos*.</p>	<p>Identifica apenas as alterações nos locais para os quais o conjunto de sondas foi desenvolvido. Não analisa todo o genoma. Não detecta alterações cromossômicas estruturais equilibradas ou mosaicismos de baixo grau.</p>

 TÉCNICA	 FUNDAMENTO	 O QUE PODE IDENTIFICAR	 LIMITAÇÕES
Sequencia- mento de Sanger	<p>Realizado a partir de amostra de DNA. Verifica a sequência de nucleotídeos de um segmento específico do DNA.</p>	<p>Variantes gênicas. É utilizado para sequenciar segmentos-alvo no genoma, como variantes familiares já conhecidas. Pode ser utilizado para validar resultados do sequenciamento de próxima geração (NGS, <i>next generation sequencing</i> - também chamado de sequenciamento massivo paralelo).</p>	<p>Não detecta alterações cromossômicas, microdeleções e microduplicações. Detecta variação apenas em uma região do DNA específica, previamente definida.</p>
Painel gênico (sequencia- mento simultâneo de um grupo de genes selecionados)	<p>Realizado a partir de amostra de DNA. Verifica a sequência de nucleotídeos dos genes contidos no painel por meio de técnica de NGS.</p>	<p>Variantes gênicas. Geralmente são utilizados para investigar grupos de doenças relacionadas a um mesmo fenótipo (por exemplo: genes associados ao fenótipo de displasia esquelética).</p>	<p>Avalia apenas os genes constantes no painel, o que pode variar entre os laboratórios. Há necessidade de atualização constante nos genes oferecidos em cada painel, devido à evolução do conhecimento científico.</p>
Exoma	<p>Realizado a partir de amostra de DNA. Verifica a sequência de</p>	<p>Variantes gênicas nos éxons e regiões de transição éxon-íntron. Possibilidade de achados</p>	<p>Pode não ser validado para detectar CNVs e variantes mitocondriais.</p>

 TÉCNICA	 FUNDAMENTO	 O QUE PODE IDENTIFICAR	 LIMITAÇÕES
	<p>nucleotídeos dos éxons de todo genoma, por meio de técnica de NGS.</p>	<p>secundários (variantes patogênicas em genes não relacionados ao quadro clínico).</p>	<p>Pode não ter boa cobertura para alguns genes.</p>
<p>Genoma</p>	<p>Realizado a partir de uma amostra de DNA. Verifica a sequência de nucleotídeos da maior parte do genoma, por meio de técnica de NGS.</p>	<p>Variantes distribuídas ao longo do genoma humano, incluindo regiões codificantes e regulatórias dos genes, bem como regiões intergênicas e CNVs. Também permite avaliar variantes no DNA mitocondrial. Possibilidade de achados secundários (variantes patogênicas em genes não relacionados ao quadro clínico).</p>	<p>Pode não ter boa cobertura para alguns genes. Quantidade de dados gerados e dificuldade de interpretação são maiores.</p>
<p>PCR para avaliação de expansão de expansão (teste para detecção de variantes dinâmicas)</p>	<p>Realizado a partir de amostra de DNA.</p>	<p>Variantes de expansão de nucleotídeos. Permite determinar o número de repetições de nucleotídeos em um gene.</p>	<p>É uma técnica específica para analisar este tipo de variante, ou seja, é aplicável para um grupo específico de doenças com este mecanismo etiológico.</p>

* Excetuando-se as técnicas de MLPA metilação sensível, as outras técnicas normalmente não são capazes de avaliar condições genéticas causadas por mecanismos epigenéticos.

A indicação de qual teste genético deve ser utilizado durante a investigação de um paciente é baseada na sua avaliação clínica, envolvendo história, exame físico e exames complementares não genéticos. O delineamento da investigação é específico para cada caso, de acordo com as informações clínicas obtidas. Às vezes, parte-se de uma suspeita clínica de fácil reconhecimento, como um paciente com fenótipo de síndrome de Down, quando é indicada a realização de cariótipo. Porém, frequentemente, o fenótipo clínico é complexo e envolve manifestações como deficiência intelectual ou baixa estatura, que podem ser observadas em muitas condições genéticas. Os testes devem ser indicados levando-se em conta o fenótipo do paciente e a suspeita da causa genética relacionada ao fenótipo. O médico geneticista será fundamental no delineamento da investigação e na escolha dos testes genéticos adequados.



Referências

Brown TA. Genomes. [Internet]. Chapter 1: The Human Genome. 2nd edition. Oxford: Wiley-Liss; 2002. Disponível em:

 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134/>

Brunoni D, Perez Alvarez AB. Genética médica: guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP. Barueri: Manole; 2013. 116 p.

Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RC. Genética Médica. 5ª edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan; 2017. 368 p.

Maluf SW, Riegel M e Colaboradores. Citogenética Humana. 1ª ed. Rio de Janeiro: Artmed; 2011, 334 p.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 8a ed. Elsevier Health Sciences, 2015. 560 p.

Strachan T, Read AP, Strachan T. Human molecular genetics. New York: Garland Science; 2011. 780 p.

Vieira T, Giugliani R. (Org) Manual de Genética Médica para Atenção Primária à Saúde. 1ª ed. Porto Alegre: ArtMed; 2013. 104 p.

AUTORIA: Paulo Ricardo Gazzola Zen,
Rachel Sayuri Honjo Kawahira, Raquel
Germer Toja Couto, Temis Maria Felix.

CAPÍTULO 3

Defeitos Congênitos






As doenças raras podem se manifestar como anomalias congênitas, sendo este um dos grupos atendidos no eixo de doenças genéticas na Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, **como previamente discutido no capítulo 1** (Brasil, Ministério da Saúde, 2014).

Anomalias congênitas ou defeitos congênitos são alterações morfológicas e/ou funcionais que podem ser detectadas ao nascimento, possuindo causas genéticas, ambientais ou multifatoriais (**Quadro 1, Cap.3 - a seguir**). De acordo com sua morbidade, são classificadas como anomalias congênitas maiores ou menores. As anomalias congênitas maiores são aquelas que geram alguma consequência médica ou estética para a saúde e exigem algum tipo de intervenção (tratamento cirúrgico ou ortopédico, por exemplo). As **anomalias congênitas menores ou dismorfias** são alterações estruturais que não têm repercussão clínica e que são frequentes na população em geral, sendo, muitas delas, consideradas variações do fenótipo normal (por exemplo, prega palmar única, ou fendas palpebrais oblíquas para cima).

Quadro 1

Principais causas das anomalias congênitas.

ANOMALIAS CONGÊNITAS		
 CAUSAS	 EXEMPLOS	 FREQUÊNCIA
Teratôgeno	Efeitos de drogas, infecções, álcool, compostos químicos, radiação, diabetes mellitus materno mal controlado na gestação.	5%
Alterações cromossômicas estruturais pequenas (submicroscópicas)	Microrrearranjos, incluindo microdeleções e/ou microduplicações de segmentos gênicos.	10%
Defeitos monogênicos	Variantes em genes únicos.	20%
Alterações cromossômicas numéricas ou estruturais	Trissomias, monossomias e grandes rearranjos (grandes deleções ou duplicações).	25%
Alterações cromossômicas numéricas ou estruturais	Trissomias, monossomias e grandes rearranjos (grandes deleções ou duplicações).	25%

Agente teratogênico é qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência, que estando presente durante a vida embrionária ou fetal, pode produzir alteração na estrutura ou função do conceito. Alguns exemplos de agentes teratogênicos são:

- **Medicamentos** (talidomida, misoprostol, ácido retinóico, entre outros)
- **Doenças maternas** (diabetes, epilepsia, hipotireoidismo, entre outras)
- **Infecções congênicas** (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, Zika, entre outras)
- **Radiações** (radioterapia)
- **Substâncias químicas** (mercúrio, chumbo, por exemplo)
- **Outras drogas** (álcool, fumo, cocaína e outras)

As anomalias congênicas podem se apresentar de modo isolado ou associadas. A identificação de uma anomalia congênita maior sempre deve alertar o profissional de saúde sobre a possibilidade da coexistência de outras anomalias, maiores ou menores, sendo indicada avaliação com o médico geneticista. Para aqueles pacientes que apresentam apenas anomalias menores, a presença de três delas pode indicar a necessidade de investigação sobre a possível presença de uma anomalia maior. Alterações no peso, estatura, perímetro cefálico, desenvolvimento ou cognição, quando associadas a anomalias congênicas maiores ou menores, também podem ser indicativos de uma síndrome com mecanismo etiopatológico específico.

A classificação e a nomenclatura das anomalias congênicas levam em conta a etiologia e o seu resultado morfológico. Os termos mais frequentemente utilizados são **malformação**, **deformação**, **disrupção** e **displasia** (Figura 1).

- **Malformação** é o defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região maior do corpo resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal. Por exemplo, na síndrome de Down (trisomia do cromossomo 21) podem ocorrer anomalias maiores (cardiopatia congênita, doença de Hirschsprung) e/ou menores (prega palmar única e fendas palpebrais oblíquas para cima).
- **Deformação** é a forma ou posição anormal de uma parte do corpo causada por forças mecânicas. A bossa formada na região posterior
- **Disrupção** (ruptura) é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou uma região maior do corpo, resultado de interferência em um processo de desenvolvimento originalmente normal. Por exemplo, um conceito cuja mãe teve infecção pelo vírus Zika durante a gestação pode nascer com microcefalia. Os efeitos de medicamentos usados na gestação são outros exemplos deste mecanismo.
- **Displasia** se refere a anormalidade da organização das células ao formarem os tecidos e seus resultados morfológicos. Por exemplo, os hemangiomas.

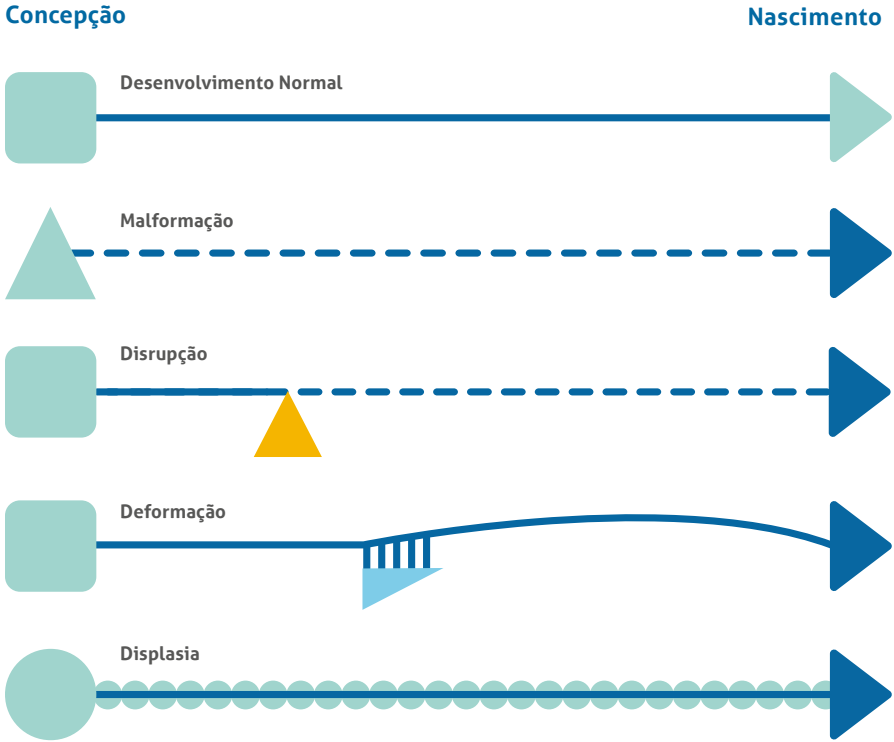


Figura 1. Representação esquemática dos diferentes mecanismos de morfogênese das anomalias congênitas. Adaptado de Turnpenny et al., 2020.

A ocorrência simultânea de anomalias congênitas múltiplas pode sugerir um padrão fisiopatológico classificado em **síndrome**, **sequência** ou **associação**.

- **Síndrome** se refere a um padrão de anomalias congênitas múltiplas que são patogeneticamente relacionadas. Por exemplo, a **síndrome de Cornelia de Lange**, que pode ser causada por diferentes variantes gênicas, levando a baixa estatura, microcefalia, anomalia de membros, dismorfias faciais típicas e deficiência intelectual.
- **Sequência** se refere a um padrão de anomalias múltiplas derivadas de um único fator mecânico ou anomalia. Por exemplo, a **sequência de Potter** em que a agenesia renal causa oligo/adramnia, que por sua vez resulta em face achatada, hipoplasia pulmonar e pés tortos.
- **Associação** é a ocorrência não casual, em dois ou mais indivíduos, de anomalias múltiplas não relacionadas a uma sequência ou síndrome. Um exemplo é a **associação VATER/VACTERL**, que é a associação não aleatória de defeitos Vertebrais, atresia Anal, Cardíacos, atresia de Esôfago com ou sem fístula Traqueoesofágica, displasia Renal, alteração em membros (do inglês “Limbs”).

Epidemiologia, fatores de risco e prevenção

De 3 a 6% dos nascidos vivos apresentam alguma anomalia congênita. No Brasil, as anomalias congênitas são a segunda principal causa de morte entre os menores de cinco anos, **como já discutido no capítulo 1**. De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), estima-se que cerca de 24 mil recém-nascidos são registrados no Brasil com algum tipo de anomalia congênita identificada ao nascimento a cada ano.

Todavia, sabe-se que este número ainda está sub-representado, se comparado a estimativas internacionais, uma vez que o diagnóstico das anomalias congênitas ao nascimento é bastante heterogêneo e varia amplamente nas diferentes regiões do país (Brasil, Ministério da Saúde, s.d.).

É importante avaliar a existência de fatores de risco associados à ocorrência de anomalias congênitas e na **Figura 2** estão descritos alguns deles.



Figura 2. Fatores de risco para ocorrência de anomalias congênitas.

Com base nos fatores de risco descritos acima, o ECLAMC (***já mencionado no capítulo 1***) recomenda 10 medidas simples relacionadas à **prevenção de anomalias congênitas**.



Prevenção de anomalias congênitas (ECLAMC)

1. Ainda que sem saber, qualquer mulher em idade fértil pode estar grávida.
2. O ideal é completar a família enquanto ainda se é jovem.
3. Os controles pré-natais são a melhor garantia para a saúde da gestação.
4. É importante se vacinar contra a rubéola antes de ficar grávida.
5. Devem se evitar os medicamentos, exceto os imprescindíveis.
6. As bebidas alcoólicas prejudicam a gravidez.
7. Não fumar e evitar os ambientes em que se fuma.
8. Comer de tudo e bem, preferindo verduras e frutas.
9. Consultar se o tipo de trabalho habitual é prejudicial para a gravidez.
10. Diante de qualquer dúvida consultar o médico ou um serviço especializado.

Tratamento

Após a detecção de uma anomalia congênita, é essencial o manejo, independente da investigação etiológica, sendo este realizado por meio de tratamento cirúrgico ou terapias de reabilitação com equipe multidisciplinar, como exemplificado no próximo quadro (**Quadro 2, Cap. 3**).

Quadro 2

 TRATAMENTO CIRÚRGICO	 TERAPIAS DE REABILITAÇÃO
Correção (inclusive intraútero) Redução das repercussões	Fisioterapia Fonoaudiologia Terapia ocupacional

Quadro 2. Exemplos de estratégias de intervenção para o tratamento de anomalias congênitas.

Vigilância de anomalias congênitas no SUS

Os modelos de vigilância de anomalias congênitas podem ser populacionais, quando investigam todos os nascimentos ocorridos em um determinado local, ou de base hospitalar, fazendo os registros dentro de hospitais, maternidades ou centros de saúde selecionados. A cobertura pode ser subnacional, nacional ou multinacional.

Dentre os programas multinacionais, o Brasil participa do ECLAMC, iniciado em 1967 na Argentina e expandido para outros países da América do Sul desde 1969. O programa criou uma ferramenta on-line (“*Congenital Malformations Browser*”) para auxiliar na descrição, codificação e análise das anomalias congênitas, disponível em <http://www.pt.atlaseclamc.org/>

No Brasil, desde 1990, existe a vigilância populacional dos defeitos congênitos, através do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) que cobre todos os níveis do sistema de saúde e é gerenciado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde.

O SINASC possui o objetivo de coletar dados sobre os nascimentos informados em todo território nacional e fornecer informações sobre natalidade para todos os níveis do sistema de saúde. Os formulários de Declaração de Nascido Vivo (DNV) e os manuais do Sistema, incluindo formatação, impressão e distribuição, são responsabilidade da Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas (CGIAE) e do Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis (DASNT).

O formulário padrão para a coleta de dados é a DNV, que é preenchida pelos profissionais da saúde que prestam assistência ao parto ou ao recém-nascido. Em 1999 foi incluído um campo específico para informar a presença de anomalias congênitas na DNV; em 2006 a DNV foi alterada para possibilitar o registro de anomalias múltiplas; em 2011, aumentou-se o número de caracteres no formulário, aprimorando assim o registro das anomalias identificadas.

Abaixo, seguem os links para manuais que a Secretaria de Saúde de São Paulo, em parceria com médicos geneticistas, desenvolveu para auxiliar os profissionais de saúde no preenchimento desse campo da DNV:

- https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/SINASC_ManualAnomaliasCongenitas.pdf
- https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/SINASC_ManualAnomaliasCongenitas_2012.pdf

O Ministério da Saúde disponibiliza informações e materiais relacionados a anomalias congênitas no portal <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/>.

Em 2021, o Ministério da Saúde publicou o volume **"Saúde Brasil 2020/2021: Anomalias Congênitas Prioritárias para a Vigilância ao Nascimento"**, com o objetivo de descrever o cenário epidemiológico a partir de dados colhidos pelo SINASC entre 2010 e 2019. Neste período, as anomalias mais prevalentes foram os defeitos de membros (24,4 casos por 10 mil NV), cardiopatias congênitas (8,4/10 casos por mil NV), fendas orais (6,1/10 casos por mil NV) e anomalias de órgãos genitais (4,6/10 casos por mil NV). Comparando-se os anos de 2010 e 2019, as anomalias com maior aumento de prevalência foram microcefalia (aumento de 125%) e cardiopatias congênitas (107%). O documento também explora ferramentas que auxiliam no processo de identificação, codificação e vigilância das anomalias congênitas. Além disso, o material apresenta relatos de experiências em nível federal e local a partir do enfrentamento à epidemia do vírus Zika e do registro de anomalias em geral. Essa epidemia levou a uma necessidade de melhora no registro das anomalias congênitas, com impacto no aumento da notificação de microcefalia, cardiopatia e outras anomalias.

A vigilância de anomalias congênitas é fundamental para a obtenção de dados epidemiológicos, monitoramento precoce de alertas sobre determinadas anomalias, planejamento e implementação de medidas preventivas, encaminhamento de casos identificados para serviços de referência e fomento às pesquisas e novos conhecimentos (Melo et al., 2021).

Conhecer o impacto da ocorrência e coletar dados relevantes podem auxiliar na elaboração de políticas públicas de prevenção e cuidado integral às pessoas com anomalias congênitas.



Referências

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento. Ministério da Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 416p. Disponível em:

https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_anomalias_congenitas_prioritarias.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Anomalias congênitas [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/anomalias-congenitas>

Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas do Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis (CGIAE/DASNT/SVS). Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2019: análise de um grupo prioritário para a vigilância ao nascimento. Boletim epidemiológico 6. 2021. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde; 2021. 22p. Disponível em:

https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_6_anomalias.pdf

Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) [Internet]. Brasília: Departamento de análise epidemiológica e vigilância de doenças não transmissíveis. Disponível em:

<http://svs.aids.gov.br/dantps/cgiae/sinasc/apresentacao/>

Cardoso-Dos-Santos AC, Magalhães VS, Medeiros-de-Souza AC, Bremm JM, Alves RFS, Araujo VEM, Macario EM, Oliveira WK, França GVA. International collaboration networks for the surveillance of congenital anomalies: a narrative review. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(4):e2020093.

Cardoso-Dos-Santos AC, Medeiros-de-Souza AC, Bremm JM, Alves RFS, Araújo VEM, Leite JCL, Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV, Karam SM, Félix TM, Leal MB, Macário EM, Medeiros AC, França GVA. List of priority congenital anomalies for surveillance under the Brazilian Live Birth Information System. *Epidemiol Serv Saude*. 2021;30(1):e2020835.

ECLAMC, Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas. Prevenção Primária. [Internet]. Disponível em:
<http://www.pt.atlaseclamc.org/>

Melo DG, Sanseverino MTV, Schmalfluss TO, Larrandaburu M. Why are Birth Defects Surveillance Programs Important? *Front Public Health*. 2021; 9:753342.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 8a ed. Elsevier Health Sciences, 2015. 560 p.

Turnpenny P, Ellard S, Cleaver R. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 16th ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences. 2020. 448 p.

CAPÍTULO 4

Deficiência intelectual



The image features two large, overlapping teal-colored shapes. One is a large, rounded shape on the left side, and the other is a smaller, rounded shape at the bottom left. The background is white.

AUTORIA: Bibiana Mello de Oliveira, Eduardo Perrone, Raquel Germer Toja Couto.

Definição de deficiência intelectual

Deficiência intelectual (DI) é uma condição caracterizada por prejuízo no funcionamento intelectual que é responsável pelo raciocínio, resolução de problemas, planejamento, pensamento abstrato e aprendizagem. O funcionamento intelectual pode ser avaliado por meio de testes neuropsicológicos que analisam o quociente de inteligência (QI), sendo um valor de QI menor ou igual a 70 utilizado para auxílio diagnóstico. Entretanto, a avaliação neuropsicológica por meio de escalas de QI nem sempre está disponível no SUS, sendo nesses casos o julgamento clínico fundamental para o diagnóstico (APA, 2013).

Outro critério imprescindível para o diagnóstico de DI é a presença de prejuízo nas funções adaptativas do indivíduo, necessárias para as atividades cotidianas, entre elas capacidade de comunicação, habilidades sociais, habilidades motoras, independência pessoal e em atividades comunitárias (APA, 2013).

O diagnóstico de DI é tipicamente realizado durante o período de neurodesenvolvimento infantil e após os 5 anos de idade, quando é possível avaliar objetivamente o funcionamento intelectual e as funções adaptativas. Antes disso, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) ou atraso global do desenvolvimento pode ser observado em crianças menores, antecedendo o diagnóstico de DI (APA, 2013).

A **Figura 1** sintetiza os três critérios essenciais para o diagnóstico clínico de DI.

É importante identificar crianças sob risco de apresentar DI, para que o diagnóstico seja estabelecido o mais precocemente possível, uma vez que as terapias de suporte devem ser realizadas dentro da janela de desenvolvimento da criança, a fim de que ela adquira o máximo possível de suas potencialidades.

Ademais, identificar a DI o mais rápido possível também é fundamental para que se inicie o processo de investigação etiológica, cujos benefícios para o paciente e a família serão discutidos posteriormente.

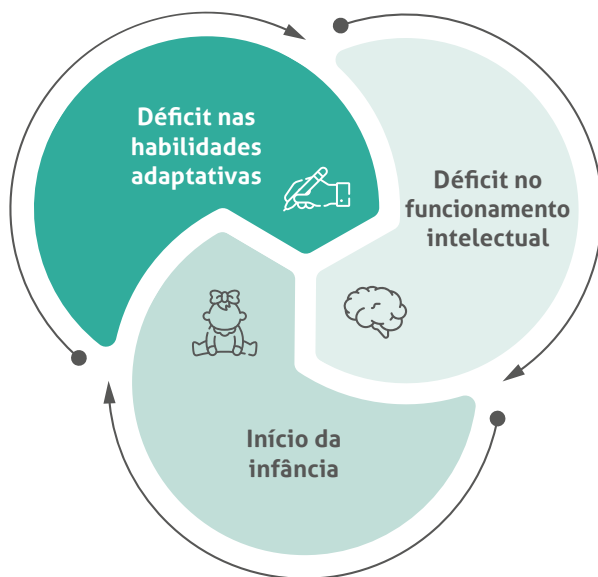


Figura 1. Critérios para diagnóstico clínico de DI.

Epidemiologia e impacto da deficiência intelectual

DA deficiência intelectual acomete aproximadamente 1 a 3% das pessoas e gera custos diretos e indiretos importantes, estimados aproximadamente em 52 bilhões de dólares/ano nos Estados Unidos (CDC, 2004).

No Brasil, conforme dados do censo demográfico de 2010, há pelo menos 2,6 milhões (1,4%) de pessoas com DI (Brasil, IBGE, 2010). Esses números reforçam a necessidade da identificação precoce da criança com risco de DI.

Fatores de risco para deficiência intelectual

Os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor de uma criança sempre devem ser acompanhados em consulta de rotina pediátrica na atenção básica. A detecção de atrasos desses marcos deve motivar o

encaminhamento precoce para terapias de estímulo com fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional e atendimento psicopedagógico, além de atendimento educacional especializado. Dentre os fatores de risco associados a DI, destacam-se os descritos no próximo quadro (**Quadro 1, Cap.4**).

Quadro 1

Fatores de risco associados à DI.

- Sexo masculino
- Idade materna acima dos 30 anos
- Múltiplas gestações
- Baixo peso ao nascer
- Microcefalia
- Prematuridade
- Deficiência/ carência de ferro
- Anóxia/hipóxia cerebral
- Desnutrição
- Baixo grau de escolaridade dos genitores
- Depressão materna
- Baixo nível socioeconômico
- Ambiente de estímulo pouco favorável
- História familiar de transtornos de neurodesenvolvimento

Etiologia da deficiência intelectual

Do ponto de vista didático, pode-se dividir a etiologia da DI em três grandes grupos: ambiental, multifatorial e genética, sendo este último responsável por mais de 1.700 patologias relacionadas à DI (**Figura 2**). Embora, em função da sua prevalência, a DI não seja considerada uma condição rara, parte das patologias genéticas que causam deficiência intelectual são classificadas como raras por acometerem menos de 1:2.000 indivíduos. A ampla heterogeneidade fenotípica e genética da DI, bem como dificuldades no estabelecimento do padrão de herança e no acesso a testes genéticos, muitas vezes resulta em atraso ou impossibilidade de se alcançar um diagnóstico etiológico específico (Patel et al., 2020).

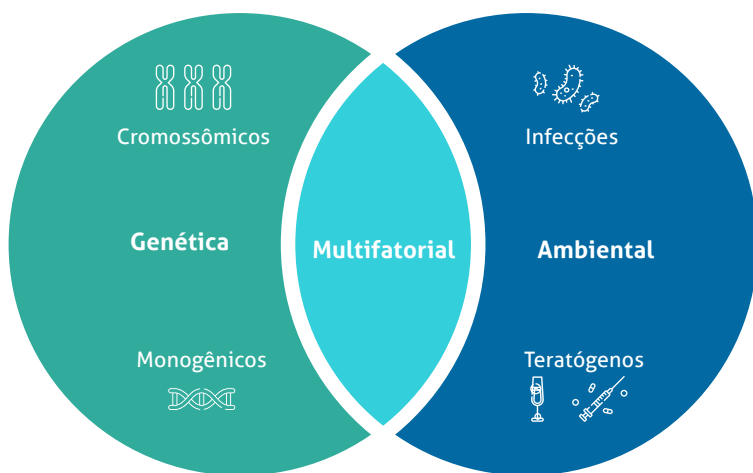







Figura 2. Grupos etiológicos relacionados à DI.

A DI pode aparecer isoladamente (não sindrômica), ou associada a dismorfias faciais, outras anomalias morfológicas e doenças multissistêmicas, configurando um quadro de DI sindrômica. Além disso, pode estar associada a múltiplas desordens neuropsiquiátricas e/ou neurocomportamentais, como transtorno do espectro do autismo e epilepsia (Vissers et al., 2016).

Dentre as causas ambientais, têm-se as resultantes da exposição a agentes teratogênicos, **como já comentado no capítulo 3**. Alguns exemplos de teratogênicos relacionados a DI estão listados no próximo quadro (**Quadro 2, Cap.4**) e, dentre estes, vale a pena destacar o **uso de álcool na gestação** como causa frequente de DI.

Quadro 2

Exemplos de agentes teratogênicos associados à DI.

 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS	 OUTRAS DROGAS	 INFECÇÕES CONGÊNITAS	 MEDICAMENTOS	 RADIAÇÕES
Mercúrio Chumbo	Álcool Tabaco Cocaína	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples e Sífilis (TORCHS) Varicela Zika	Misoprostol Retinóides Fenoitína	Radiografia Radioterapia



Uso de álcool na gestação

O **transtorno do espectro alcóolico fetal (TEAF)** caracteriza-se por um grupo de condições que ocorrem em um indivíduo que foi exposto ao álcool na gestação. Ele compreende desde a síndrome alcoólica fetal típica, caracterizada por alterações de neurodesenvolvimento, restrição de crescimento e fenótipo facial característico (fenda palpebral estreita, epicanto, filtro nasolabial alongado e mal delimitado com lábio superior fino), até alterações de neurodesenvolvimento associadas ao álcool, tais como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, deficiência intelectual, transtorno do espectro do autismo, atraso de desenvolvimento global e distúrbios de aprendizagem.

A maioria dos casos de DI, no entanto, principalmente os quadros leves, são de etiologia multifatorial, sendo resultantes de interação entre fatores genéticos e ambientais, como privação de estímulo e prematuridade, por exemplo. Mesmo nestes casos, uma causa genética subjacente deve ser investigada, embora nem sempre uma síndrome ou etiologia genética específica possa ser identificada.

Um estudo de base populacional brasileira revelou que 20% das causas de DI apresentavam uma etiologia genética. Dentre estas, destacam-se as cromossomopatias como a **síndrome de Down**, as microdeleções e microduplicações e as síndromes monogênicas como a **síndrome do X frágil** (Karam et al., 2015; Karam et al., 2016). Os avanços tecnológicos na última década levaram à identificação de novos genes associados à DI, trazendo novos “*insights*” sobre o diagnóstico molecular e os mecanismos biológicos envolvidos (Visser et al., 2016).



Síndrome de Down

- A síndrome de Down é a principal causa genética de deficiência intelectual e acomete aproximadamente 1:700 nascidos vivos.
- Caracteriza-se por quadro de hipotonia, atraso de desenvolvimento e fenótipo característico que cursa com achados dismórficos típicos. Além disso, os indivíduos com a condição podem apresentar anomalias congênitas maiores como cardiopatia, hipotireoidismo, deficiência auditiva, catarata e risco aumentado para síndromes mielodisplásicas.
- A etiologia da síndrome é, na maioria dos casos, uma trissomia livre do cromossomo 21, que resulta da não disjunção desse cromossomo, geralmente durante a meiose materna.
- O aconselhamento genético é necessário para orientação familiar sobre o risco de recorrência.
- Orientações gerais sobre a síndrome estão disponíveis na [caderneta da criança](#) e o seguimento pormenorizado está disponível nas [diretrizes de atenção à pessoa com síndrome de Down](#).



Síndrome do X frágil

- A **síndrome do X frágil** é a principal causa de DI herdada. Apresenta herança ligada ao cromossomo X e é causada por variantes dinâmicas no gene FMR1 (expansões de tripletos CCGs). Desse modo, o heredograma pode ser típico desse padrão de herança, com predomínio de homens afetados (*vide capítulo 2*).
- Além da DI, indivíduos com X frágil podem apresentar um fenótipo facial com orelhas grandes e face alongada, além de macroorquidia pós-puberal. O fenótipo comportamental pode incluir aversão ao contato visual e outros sintomas típicos do transtorno do espectro do autismo.
- Todo indivíduo com DI sem causa etiológica definida deve ser investigado em relação à síndrome do X Frágil.

A avaliação do paciente por um médico geneticista permitirá uma melhor abordagem semiológica. Os principais exames disponíveis na abordagem genético-clínica foram **abordados no capítulo 2** e a solicitação dos mesmos dependerá da hipótese diagnóstica formulada e da disponibilidade do exame. Desde 2020, o Ministério da Saúde preconiza um fluxograma de investigação etiológica de DI, disponível no **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diagnóstico Etiológico de Deficiência Intelectual**.

Quando pensar em uma causa genética para deficiência intelectual

Na investigação etiológica da DI, a coleta da história clínica é um pilar fundamental para o processo diagnóstico e deve compreender a análise de aspectos pré e pós-natais, além da história familiar, como elencados na **Figura 3**.



Pré-Natal

Gestação não desejada/planejada, exposição a teratógenos (álcool, medicamentos, etc.), sangramento na gravidez, condições maternas diversas.



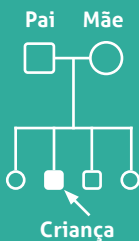
Perinatal

Prematuridade, sofrimento fetal, encefalopatia hipóxico-isquêmica, Apgar, peso ao nascer, icterícia significativa, convulsões e outras complicações neonatais.



Pós-Natal

Infecções do sistema nervoso central, traumatismo craniano, convulsões, hospitalizações, antecedente de parada cardio-respiratória, cirurgias, desnutrição, privação sociocultural, triagem neonatal e revisão de marcos do desenvolvimento.



História familiar

Idade dos pais, recorrência familiar, óbitos neonatais ou infantis sem causa explicada, consanguinidade, histórico familiar de transtornos do desenvolvimento ou de comportamento, dificuldade de aprendizagem ou outras condições neurológicas na família. Um heredograma de pelo menos 3 gerações é uma ferramenta útil na coleta da história familiar.

Figura 3. Aspectos importantes a serem considerados durante a anamnese em situações de DI.

O exame físico deve ser realizado com ênfase na antropometria, incluindo a medida do perímetro cefálico, registro de dismorfias em face ou outras regiões do corpo, alterações em pele e fâneros e achados neurológicos ou comportamentais.

Frente a essa avaliação inicial, algumas situações devem aventar a possibilidade de causa genética para o quadro e podem sugerir o encaminhamento para um médico geneticista, entre elas:

- **Antecedentes familiares:** consanguinidade; recorrência familiar.
- **Evolução:** presença de ADNPM, dificuldade de aprendizagem, regressão neurológica, convulsões; padrão de crescimento e ganho ponderal alterados; e infecções recorrentes.
- **Exame físico:** presença de anomalia maior e/ou múltiplas anomalias menores (*vide capítulo 3, sobre defeitos congênitos*).

Importância de investigar a etiologia da deficiência intelectual

A identificação de uma etiologia para a DI, principalmente nos casos de origem genética, é fundamental para o devido acompanhamento clínico da criança, assim como para o aconselhamento genético da família, a qual poderá tomar decisões embasadas para o seu planejamento reprodutivo, *como será discutido no capítulo 7*.

Mesmo em situações em que não haja perspectiva de terapia específica, o estabelecimento do diagnóstico frequentemente traz outros benefícios para esses pacientes, seus familiares e cuidadores, como redução da incerteza, capacitação para uso da rede de suporte e esclarecimento prognóstico.

Adicionalmente, o diagnóstico etiológico definitivo possibilita o encerramento de jornada diagnóstica prolongada, com redução de procedimentos desnecessários e dos custos relacionados a essas intervenções (**Figura 4**). Eventualmente, a identificação da etiologia da DI pode permitir ainda ao paciente e sua família o acesso a protocolos de pesquisa.

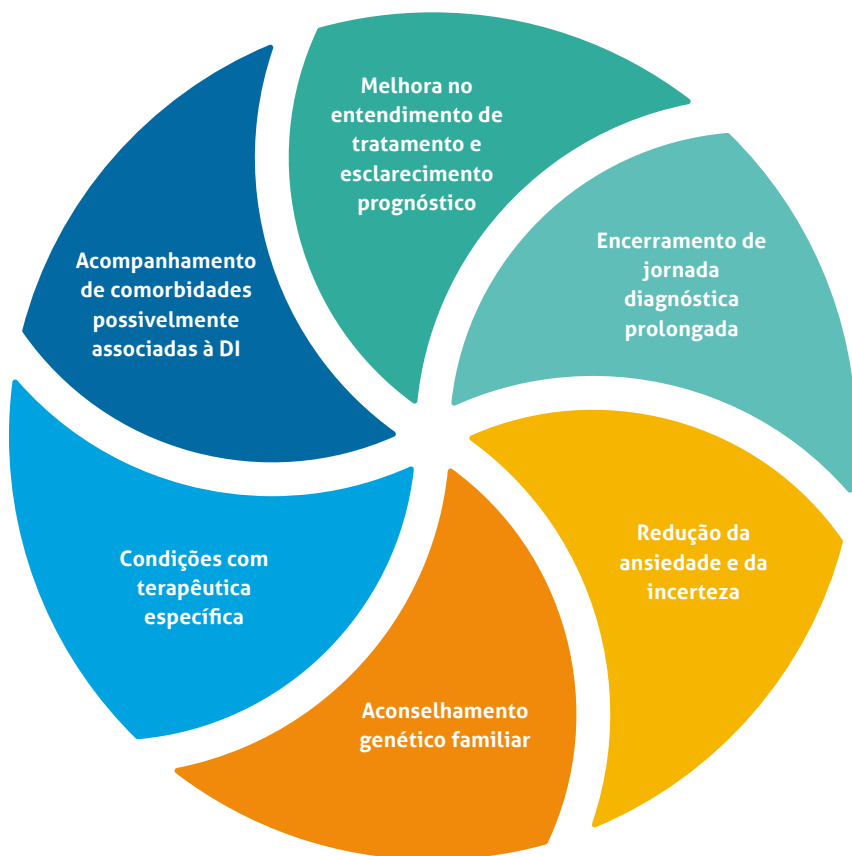


Figura 4. Vantagens associadas ao diagnóstico etiológico da DI.

Prevenção da deficiência intelectual

A prevenção da DI pode ocorrer em todos os níveis de atenção, sendo a mais importante a prevenção primária. Na APS, a prevenção se inicia no período pré-concepcional com o planejamento familiar e a identificação de fatores de risco, reforçando a importância de um seguimento

adequado do binômio gestante-feto durante o pré-natal. Neste seguimento é vital a orientação sobre a exposição a agentes teratogênicos, como álcool, além do controle adequado de doenças maternas de base, como diabetes e hipertensão arterial sistêmica. As orientações do ECLAMC (*já mencionadas no capítulo 3*) relacionadas à prevenção de anomalias congênitas também se aplicam à prevenção da DI. Nas situações em que são identificados casos de DI e/ou doenças genéticas na família, há indicação de encaminhamento para o médico geneticista.

A prevenção secundária se dá principalmente no contexto do diagnóstico pré-natal e frequentemente necessitará de encaminhamento para centros especializados, como por exemplo nas situações de cirurgias fetais para correção de defeitos congênitos.

No que tange a formas de prevenção terciária, a garantia de acesso universal à triagem neonatal é fundamental, uma vez que ela pode rastrear condições que, quando não diagnosticadas e tratadas precocemente, podem causar DI, como fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito. A APS tem atribuições importantes relacionadas ao Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), *que serão discutidas no capítulo 6*.

Outra forma de prevenção terciária, diz respeito à redução de danos após o quadro de DI já instalado. As terapias de estímulo e reabilitação devem ser estabelecidas o mais precocemente para que a criança seja capaz de adquirir o seu maior potencial de desenvolvimento neurológico e independência para as atividades diárias. A espera por um diagnóstico etiológico não deve jamais atrasar o início dessas terapias.



Referências

APA, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5a ed. Washington (DC): American Psychiatric Association Publishing; 2013. 992 p.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010. 211 p. Disponível em:

https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/94/cd_2010_religiao_deficiencia.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 60 p. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment - United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(3):57-9.

Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd PK. FMR1 Disorders. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1998 Jun 16 [Updated 2019 Nov 21]. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>

Karam SM, Barros AJ, Matijasevich A, Dos Santos IS, Anselmi L, Barros F, Leistner-Segal S, Félix TM, Riegel M, Maluf SW, Giugliani R, Black MM. Intellectual Disability in a Birth Cohort: Prevalence, Etiology, and Determinants at the age of 4 Years. *Public Health Genomics.* 2016;19(5):290-7.

Karam SM, Riegel M, Segal SL, Félix TM, Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Giugliani R, Black M. Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a population-based study. *Am J Med Genet A.* 2015;167(6):1204-14.

Ministério da Saúde, Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diagnóstico Etiológico de Deficiência Intelectual. 2020. Disponível em:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_deficiencia_intelectual_cp_40_2020.pdf

Patel DR, Cabral MD, Ho A, Merrick J. A clinical primer on intellectual disability. *Transl Pediatr.* 2020; 9(Suppl 1):S23–35.

Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* 2016; 17(1):9–18.

AUTORIA: Carolina Fischinger Moura de Souza, Louise Lapagesse de Camargo Pinto, Osvaldo Alfonso Pinto Artigalás, Rachel Sayuri Honjo Kawahira.

CAPÍTULO 5

Quando suspeitar de uma doença genética



As doenças genéticas podem aparecer em qualquer idade e, embora possam ser individualmente raras, representam um grande impacto para os pacientes afetados e para o sistema de saúde. Todo profissional de saúde deve estar atento à possibilidade de encontrar pacientes com condições genéticas. Dados de história clínica, familiar e do exame físico podem conduzir a uma suspeita diagnóstica dessas condições e ao encaminhamento oportuno para os especialistas, possibilitando o diagnóstico precoce e permitindo a identificação das necessidades de saúde específicas (Pletcher et al., 2007; Genetic Alliance, 2009; Solomon e Muenke, 2012).

É fundamental reconhecer na anamnese os principais fatores de risco para ocorrência de doença genética, como: consanguinidade, idade materna e/ou paterna avançadas, recorrência familiar e história natural da doença atípica (por exemplo, com início mais precoce, acometimento mais grave que o usual ou perda de aquisições previamente adquiridas). A atenção a estes fatores pode evitar encaminhamentos tardios (Pletcher et al., 2007; Genetic Alliance, 2009; Solomon e Muenke, 2012).

Por outro lado, é importante também observar fatores de risco para causas não genéticas que podem confundir o discernimento sobre a necessidade de avaliação com o médico geneticista. Situações como ausência de pré-natal adequado, exposição a teratógenos (**vide capítulo 3**), prematuridade extrema, complicações obstétricas e neonatais podem conduzir a fenótipos semelhantes àqueles que ocorrem em doenças genéticas, sendo fundamental que a APS avalie essas possibilidades diagnósticas antes do encaminhamento apropriado para o especialista.

À medida que as tecnologias de diagnóstico na área de genética médica expandem, novos protocolos serão necessários para incluir a investigação de doenças comuns com etiologia multifatorial e/ou análises farmacogenômicas (Pletcher et al., 2007). Recentemente, o acesso mais amplo aos exames genéticos moleculares (incluindo painéis genéticos e sequenciamento do exoma) trouxe novos desafios na prática clínica. Os exames genéticos podem identificar variantes de significado incerto (VUS) e/ou achados secundários e incidentais (**conforme abordado no capítulo 2**) que podem ser mais apropriadamente



interpretados pelo médico geneticista, o que justifica o encaminhamento para o especialista.

Este capítulo aborda as principais situações encontradas na prática clínica que, após a exclusão de causas não genéticas mais frequentes, podem alertar o profissional de saúde sobre a necessidade do encaminhamento para avaliação pelo médico geneticista. Importante destacar que os processos de diagnóstico e de **aconselhamento genético** (*vide capítulo 7*) podem ser desafiadores, requerendo experiência e habilidades específicas da especialidade Genética Médica.

A seguir, são descritas as principais indicações e justificativas para o encaminhamento ao especialista, divididas por faixa etária (Pletcher et al., 2007; Genetic Alliance, 2009; Solomon e Muenke, 2012; Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, 2021). Posteriormente, estão detalhadas situações com ênfase nas áreas de oncogenética e de doenças metabólicas hereditárias (Erros Inatos do Metabolismo, EIM).

Quadro 1

Indicações de encaminhamento para consulta com médico geneticista no período neonatal.

 ACHADOS	 JUSTIFICATIVAS
Triagem neonatal alterada* (EIM, fibrose cística, erros inatos da imunidade, triagem auditiva / cardíaca / oftalmológica)	Realização de exames confirmatórios, avaliação e seguimento clínico
Restrição de crescimento intrauterino sem causa definida	Investigação de doença genética que curse com baixa estatura pré-natal; exclusão de síndromes associadas
Recém-nascido com anomalias congênicas menores e/ou maiores	Investigação de anomalias congênicas ocultas** e diagnóstico sindrômico
Neonato agudamente enfermo com suspeita de EIM (vide Quadro 5, Cap. 5 - a seguir)	Investigação emergencial, diagnóstico, manejo emergencial e crônico
Recém-nascido com hipotonia ou hipertonia	Investigação de etiologia (doença genética)
Alterações cutâneas ou vasculares	
Epilepsia	

* Uma criança com triagem neonatal (teste do pezinho) alterada deve ser encaminhada para o Serviço de Referência em Triagem Neonatal, de acordo com o fluxo da rede SUS.

** Essa investigação pode ser conduzida na atenção primária, com a realização de exames de imagem e demais exames complementares, de acordo com os achados do paciente.

Quadro 2

Situações clínicas na infância que podem justificar encaminhamento para investigação de possível etiologia genética*.



- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, incluindo atraso de fala isolado
- Deficiência intelectual, principalmente sem causa definida e/ou com histórico familiar (*vide capítulo 4*)
- Distúrbios do crescimento (baixa estatura, baixa velocidade de crescimento, alta estatura)
- Déficit pondero-estatural (“*failure to thrive*”)
- Puberdade atrasada ou precoce
- Obesidade precoce e/ou sindrômica
- Alterações cutâneas e/ou vasculares
- Anomalias congênitas maiores com ou sem anomalias congênitas menores/dismorfias (*vide capítulo 3*)
- Infecções de repetição com suspeita de alteração imunológica
- Distúrbio ou doença relativamente “comum”, mas com resposta atípica a terapias convencionais ou de início precoce ou rapidamente progressivo
- Distúrbios hematológicos, em especial trombofilias/coagulopatias, evidenciados por sangramentos recorrentes e hematomas frequentes
- Anormalidades hematológicas associadas a anomalias congênitas
- Distúrbios comportamentais, incluindo Transtorno do Espectro Autista (TEA) com comorbidades e/ou história familiar
- Alterações oftalmológicas congênitas e/ou progressivas
- Epilepsia refratária
- Alterações cardiovasculares congênitas e/ou progressivas (cardiomiopatia dilatada / hipertrófica; dilatação de raiz de aorta, hipertensão arterial, dissecções espontâneas de artérias)
- Acidente vascular encefálico (AVE) na infância
- Fraqueza muscular, distúrbio de marcha e do movimento (ataxia, distonia, coreia)



* Idealmente, essas condições devem ser investigadas previamente pelo especialista na área (por exemplo: epilepsia pelo neurologista, distúrbios de crescimento pelo endocrinologista) e, quando pertinente, o paciente deve ser encaminhado ao médico geneticista com relatório detalhado.




No quadro a seguir (**Quadro 3, Cap. 5**), estão descritas as indicações mais frequentes em pacientes jovens, adultos e/ou em idade reprodutiva


Quadro 3



Indicações de encaminhamento para consulta com médico geneticista na idade adulta.

HISTÓRIA PESSOAL OU FAMILIAR DE:	
 ACHADOS	 JUSTIFICATIVAS
 GENÉTICA REPRODUTIVA	
Diagnóstico prévio de uma síndrome ou doença genética na família ou genitores	Realizar aconselhamento genético, incluindo risco de recorrência na prole e/ou potenciais complicações materno-fetais
Maturação sexual anormal ou puberdade tardia	Descartar anomalias do desenvolvimento sexual ou síndromes (por exemplo, síndrome de Klinefelter)
Consanguinidade parental (primos próximos ou distantes), casais com riscos pelo grupo étnico (por exemplo, judeus ashkenazi, menonitas ou isolados geográficos populacionais com frequência aumentada de alguma condição genética)	Analisar o heredograma e determinar o grau de parentesco, para discutir potenciais riscos genéticos para prole e opções de manejo e testagem antes e/ou após o parto; identificação de portador (heterozigoto)

 ACHADOS	 JUSTIFICATIVAS
<p>Teste de triagem de casais portadores (heterozigotos) alterado para uma condição genética (por exemplo, fibrose cística, anemia falciforme, doença de Tay-Sachs, etc.)</p>	<p>Discutir estratégias de testagem adicionais (confirmatórias, cônjuge, etc.), risco para prole, alternativas de manejo e indicações para medicina reprodutiva</p>
<p>História pregressa de gestação com natimortos, hidropsia fetal não imune e morte súbita infantil sem causa estabelecida</p>	<p>Discutir estratégias de testagem adicionais (confirmatórias, cônjuge, etc.), risco para prole, alternativas de manejo e indicações para medicina reprodutiva</p>
<p>Perdas gestacionais de primeiro trimestre (mais de dois abortamentos)</p>	<p>Realizar cariótipo para descartar um rearranjo cromossômico, como uma translocação balanceada ou inversão (causa de 5 – 7% dos abortamentos recorrentes)</p>
<p>Casais com idade avançada - idade materna ≥ 35 anos e/ou idade paterna* entre 40-50 anos</p>	<p>Discutir riscos relacionados à idade materna e/ou paterna avançada</p>
<p>Triagem sérica materna anormal na gestação; achados ultrassonográficos anormais durante pré-natal, tais como aumento de translucência nucal, cardiopatia e/ou outras malformações fetais</p>	<p>Definir riscos para a gestação e opções de testagem para confirmação diagnóstica</p>
<p>História pessoal/familiar de complicações na gravidez conhecidas por estarem associadas a fatores genéticos (por exemplo, síndrome HELLP)</p>	<p>Descartar riscos fetais significativos, incluindo EIM, identificar e manejar riscos maternos</p>

 ACHADOS	 JUSTIFICATIVAS
<p>Exposição a teratógenos durante a gestação; casais que desejam aconselhamento reprodutivo devido a riscos ocupacionais e/ou ligados a estilo de vida</p>	<p>Discutir riscos para gestação e investigações adicionais para avaliação de riscos materno-fetais</p>
 DOENÇAS CRÔNICAS	
ONCOGENÉTICA	
<p>Tumores conhecidos por estarem associados a genes ou síndromes de predisposição específicas no contexto de história familiar positiva, idade precoce, bilateralidade e agregação familiar de tumores relacionados</p>	<p>Vide Quadro 4 (Cap.5 - a seguir)</p>
<p>Seis ou mais máculas café-com-leite maiores que 1,5 cm de diâmetro</p>	<p>Descartar Neurofibromatose tipo 1 e diagnósticos diferenciais</p>
CARDIOGENÉTICA	
<p>Doenças cardiovasculares potencialmente associadas a fatores genéticos, tais como: cardiomiopatia, arritmias cardíacas, aortopatias, síndrome do QT longo, hiperlipidemia, entre outros</p>	<p>Discutir opções de testagem para confirmação diagnóstica de gene causador ou contributivo; definir herança e risco de recorrência em familiares; discutir medidas de acompanhamento clínico e tratamento</p>
<p>Miopatia induzida por estatinas</p>	<p>Descartar um distúrbio mitocondrial</p>

 ACHADOS	 JUSTIFICATIVAS
Um parente próximo com morte súbita e inexplicável, particularmente em idade jovem	Descartar condições genéticas associadas (por exemplo, defeitos de oxidação de ácidos graxos, QT longo , síndrome de Marfan e outras condições cardíacas)
NEUROGENÉTICA	
Condição neurológica progressiva conhecida por ser geneticamente determinada, como: neuropatias periféricas, miopatias, ataxias progressivas, demências de início precoce e distúrbios de movimento	Confirmar ou descartar suspeita diagnóstica, discutir acompanhamento clínico, tratamento, opções de teste e padrão de herança/risco de recorrência em familiares
Transtornos mentais, como esquizofrenia, depressão, transtorno bipolar, entre outros, com comorbidades e/ou história familiar	Discutir diagnóstico, padrão de herança, riscos de recorrência e identificar possíveis síndromes relacionadas (por exemplo, microdeleção 22q11.2)
OUTROS	
Alta ou baixa estatura (fora do canal familiar)	Descartar displasias esqueléticas, cromossomopatias ou síndromes associadas (exemplo, discondrosteose, síndromes de Klinefelter , Marfan , Turner , entre outras)
Suspeita de distúrbio genético afetando o tecido conjuntivo (hiperextensibilidade da pele, cicatrizes atróficas, hiper mobilidade articular generalizada, alterações oculares, entre outros)	Descartar diagnóstico síndrômico (por exemplo, síndromes de Ehlers-Danlos , Marfan , hiper mobilidade articular familiar); discutir acompanhamento, tratamento, opções de testagem e padrão de herança

 ACHADOS	 JUSTIFICATIVAS
<p>Distúrbios hematológicos, em especial trombofilias/coagulopatias, evidenciados por sangramentos recorrentes, hematomas frequentes, trombozes venosas profundas recorrentes ou embolias</p>	<p>Definir diagnóstico de condição genética (por exemplo, hemofilias, doença de Von Willebrand, trombofilias genéticas); discutir o tratamento, opções de testagem e padrão de herança</p>
<p>Perda visual conhecida por estar associada a fatores genéticos (retinopatias sem diagnóstico etiológico, retinite pigmentosa, degeneração macular e catarata de início precoce)</p>	<p>Definir diagnóstico de condição genética; discutir o tratamento, opções de testagem e padrão de herança</p>
<p>Perda auditiva de início precoce sem causa ambiental evidente e/ou com comorbidades e/ou história familiar</p>	

* Não há um consenso sobre qual idade é considerada biologicamente avançada para os pais, de modo geral, a literatura indica 40 a 50 anos.

Câncer hereditário: quando suspeitar e referenciar?

Estima-se que cerca de 10% dos cânceres estejam associados à predisposição hereditária (Brasil, 2009). A avaliação genética, com história familiar completa de três gerações, é um aspecto importante do cuidado de indivíduos com risco aumentado de uma síndrome de câncer hereditário. O quadro a seguir (**Quadro 4, Cap.5**) resume as principais indicações de encaminhamento para avaliação genética na suspeita de câncer hereditário (Vieira e Giugliani, 2013; Lu et al., 2014).

Quadro 4

Encaminhamento para avaliação genética na suspeita de câncer familiar (Hampel et al., 2015; Bashford et al., 2019; Morrow et al., 2021).

HISTÓRIA PESSOAL OU FAMILIAR DE:

Câncer diagnosticado em uma idade incomumente jovem ou com menos de 50 anos para câncer de mama, ovário ou cólon

Vários tipos diferentes de câncer (tumores primários) na mesma pessoa (não considerar metástases)

Múltiplos tumores primários, inclusive no mesmo órgão (como mama ou cólon), em um único indivíduo

Múltiplos familiares próximos (≥ 2) com mesmo tipo de câncer (por exemplo, mãe, filha e irmãs com câncer de mama), especialmente quando do mesmo lado da família (materno ou paterno)

Apresentação incomum de um tipo específico de câncer (por exemplo, câncer de mama em um homem)

Presença de condições benignas específicas (alterações dermatológicas ou anormalidades esqueléticas, como por exemplo osteomas, cistos sebáceos, tumores desmóides, manchas na retina, dentes extranumerários) sabidamente associadas a síndromes de câncer hereditário

Câncer na ausência de fatores de risco conhecidos ou apesar de medidas preventivas

Predisposição étnica conhecida (por exemplo, câncer de mama e ascendência judaica ashkenazi)

A lista completa de indicações relevantes para avaliação oncogênica pode ser encontrada em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//rede-nacional-cancer-familiar-2009.pdf> e também em <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.50.9257> e <https://www.nccn.org/>.

Erros Inatos do Metabolismo: quando suspeitar e referenciar?

Os EIM são condições genéticas que, em sua maioria, são causadas pela deficiência da atividade de uma enzima envolvida na degradação de proteínas, carboidratos ou lipídeos. São doenças raras individualmente; contudo, em seu conjunto atingem pelo menos 1:1.000 nascidos vivos (Saudubray et al., 2016; Ferreira et al., 2021). Apresentam manifestações clínicas variadas, podendo ser crônicas ou agudas, conforme descrito no próximo quadro (**Quadro 5, Cap. 5 - a seguir**). O diagnóstico precoce é imperativo, considerando que, em muitos casos, os tratamentos específicos e direcionados à doença metabólica são eficazes, evitam sequelas graves e irreversíveis, e salvam vidas (Scriver et al., 2010; Saudubray et al., 2016; Saudubray e Garcia-Cazorla, 2018).

Quadro 5

Principais sinais e sintomas clínicos de alerta para EIM.

- **Morte neonatal ou infantil sem causa definida**
- **Consanguinidade** entre os pais
- **Encefalopatia (aguda ou crônica) inexplicável** que ocorre em qualquer idade e de uma forma recorrente; tipo “paralisia cerebral” sem causa definida
- Episódios de **hipoglicemia** em jejum
- **Acidose metabólica / Alcalose metabólica**
- **Regressão neurológica**
- **Deficiência intelectual progressiva**
- **Hepato e/ou esplenomegalia, icterícia colestática** sem causa aparente
- **Déficit de crescimento e/ou alterações osteoarticulares**
- **Sintomas inespecíficos**, tais como dificuldades respiratórias, hipotonia, reflexo de sucção deficiente, vômitos, letargia e convulsões, e outros problemas que podem ser atribuídos a sepsis
- **Dificuldade de sucção e alimentação**, após evoluir para um coma inexplicável, apesar das medidas de suporte
- **Insuficiência cardíaca e cardiomiopatia hipertrófica dilatada**, mais frequentemente associada a hipotonia
- **Fadiga muscular e dor crônica**, hipoglicemia, sensação de falta de energia em pacientes jovens e adultos
- **Epilepsia**, principalmente refratária e recorrente



Referências

Bashford MT, Kohlman W, Everett J, Parrott A, Pollin TI; Practice Guidelines Committee of the National Society of Genetic Counselors and the Professional Practice and Guidelines Committee of the American

College of Medical Genetics and Genomics. Addendum: A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med.* 2019;21(12):2844.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro: INCA, 2009. 231 p.

Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(1):164-177.

Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals [Internet]. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115563/pdf/Bookshelf_NBK115563.pdf

Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL; Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med.* 2015;17(1):70-87.

Lu KH, Wood ME, Daniels M, Burke C, Ford J, Kauff ND, Kohlmann W, Lindor NM, Mulvey TM, Robinson L, Rubinstein WS, Stoffel EM, Snyder C, Syngal S, Merrill JK, Wollins DS, Hughes KS; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):833-40.

Morrow A, Chan P, Tucker KM, Taylor N. The design, implementation, and effectiveness of intervention strategies aimed at improving genetic referral practices: a systematic review of the literature. *Genet Med.* 2021;23(12):2239-2249.

Pletcher BA, Toriello HV, Noblin SJ, Seaver LH, Driscoll DA, Bennett RL, Gross SJ. Indications for genetic referral: a guide for healthcare providers. *Genet Med.* 2007;9(6):385-9.

Saudubray J, Baumgartner M R, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* 6a ed. Berlin: Springer, 2016. 670 p.

Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. *Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management.* *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):179-208.

Scriver CR, Sly WS, Valle W, editors. *The metabolic bases of inherited disease on CD-ROM.* 8. ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2010.

Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. Núcleo Técnico Científico de Telessaúde do Estado da Bahia e Serviço de Genética Médica do HUPES/UFBA. Cartilha Doenças Genéticas [Internet]. Salvador (BA): Secretaria da Saúde do Estado da Bahia; 2021. Disponível em: http://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/03/20211021-Impresso-Cartilha-doencas-geneticas_final-1.pdf

Solomon BD, Muenke M. When to suspect a genetic syndrome. *Am Fam Physician.* 2012;86(9):826-33.

Vieira T, Giugliani R. *Manual de Genética Médica para Atenção Primária à Saúde.* Capítulo 8: Oncogenética. 1ª ed. Porto Alegre: Grupo A – Art-med, 2013.

AUTORIA: Bibiana Mello de Oliveira, Erlane Ribeiro, Marta Wey, Rayana Elias Maia.

CAPÍTULO 6

Atribuições da APS



A Atenção Primária à Saúde (APS) é o primeiro nível de cuidado e se caracteriza por um conjunto de ações de saúde, no âmbito individual e coletivo, que abrange promoção e proteção da saúde, prevenção de agravos, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos e manutenção da saúde com o objetivo de desenvolver uma atenção integral que impacte positivamente na situação de saúde das coletividades (Brasil, Ministério da Saúde, 2020).

Quatro principais atribuições da APS relacionadas às condições genéticas estão listadas neste capítulo: (1) identificação de situações de risco, (2) prevenção de defeitos congênitos e deficiência intelectual, (3) manejo da triagem neonatal e (4) seguimento longitudinal de pacientes previamente diagnosticados.

1. Identificação de situações de risco

O diagnóstico precoce das condições genéticas e o encaminhamento regulado aos especialistas depende da identificação dos sinais e sintomas e reconhecimento dos pacientes sob risco. Para este reconhecimento, é essencial que os profissionais da APS colem e registrem a história familiar completa de três gerações dos seus pacientes. O próximo quadro (**Quadro 1, Cap. 6**) sintetiza os principais aspectos clínicos que devem ser considerados pelos profissionais da APS para suspeição de situações de condições genéticas.

Quadro 1

Identificação de situações de risco associadas às condições genéticas.

<p>Idade materna e paterna</p>	<p>O risco de ter um filho com uma alteração cromossômica (assunto abordado no capítulo 2) aumenta de acordo com o avanço da idade materna. Por exemplo, no caso da síndrome de Down, a incidência aos 20 anos é de 1/1650, enquanto aos 35 anos é de 1/375 (SIAT, 2022).</p> <p>A idade paterna avançada, acima de 40 anos, correlaciona-se com a probabilidade de transmitir uma variante patogênica a um descendente, incluindo acondroplasia.</p>
<p>Consanguinidade</p>	<p>Casais aparentados têm maior chance de compartilhar genes com variantes patogênicas, tornando as uniões consanguíneas mais suscetíveis de gerar uma prole afetada por desordens autossômicas recessivas e multifatoriais (assunto abordado no capítulo 2) (Jorde et al., 2017).</p>
<p>Exposição a teratógenos</p>	<p>Como discutido nos capítulos 3 e 4, a exposição a teratógenos está associada à ocorrência de defeitos congênitos e deficiência intelectual, além de perdas gestacionais.</p>
<p>História familiar positiva</p>	<p>Como as condições genéticas podem ser hereditárias, é necessário atentar para presença de casos semelhantes na família, sendo indispensável a obtenção de uma história familiar completa e detalhada de três gerações, incluindo os casos de abortamento.</p> <p>Um exemplo da importância da história familiar é a identificação dos cânceres hereditários, como discutido no capítulo 5.</p>
<p>História familiar positiva</p>	<p>Como apresentado no capítulo 4, o atraso no desenvolvimento infantil pode estar relacionado à deficiência intelectual e é um fenótipo comum em várias condições genéticas.</p> <p>É importante o acompanhamento dos marcos do desenvolvimento infantil e para isso a Caderneta da Criança do Ministério da Saúde (2020) deve ser utilizada, facilitando o diagnóstico precoce e o encaminhamento oportuno para o especialista.</p>

2. Prevenção de defeitos congênitos e deficiência intelectual

Há medidas que podem ser tomadas antes e durante a gestação para minimizar os riscos de ocorrência de defeitos congênitos e deficiência intelectual (**Figura 1**), como discutido nos capítulos 3 e 4. Aqui, são reforçadas as principais atribuições relacionadas à prevenção de defeitos congênitos e deficiência intelectual passíveis de serem instituídas na APS (CDC, 2021; Darmstadt, 2016; WHO, 2010).



Figura 1. Medidas relacionadas à prevenção de defeitos congênitos e deficiência intelectual passíveis de serem instituídas na APS.

2.1. Estimular o planejamento reprodutivo e o pré-natal adequado

- a. **Uso de 400 microgramas (mcg) de ácido fólico diário para mulheres planejando engravidar.** O ácido fólico é uma vitamina B, que atua no desenvolvimento de diversos órgãos. Sua deficiência pode levar a defeitos de fechamento do tubo neural como espinha bífida e mielomeningocele. O consumo pelo menos 3 meses antes de engravidar e durante a gestação ajuda prevenir estes quadros.
- b. **Seguimento regular com profissional de saúde.** Desde o início do planejamento até o diagnóstico da gravidez é importante acompanhamento médico para exames de rotina e avaliação do estado de saúde. As consultas de pré-natal são fundamentais no seguimento.

2.2. Evitar exposição a agentes teratogênicos

- a. **Não consumir álcool durante a gravidez.** O álcool na corrente sanguínea da gestante alcança o feto em desenvolvimento. Não há tipo, quantidade ou período de gestação seguro para consumo de álcool na gravidez. O uso está associado a abortamento espontâneo, natimortalidade e uma série de deficiências físicas, comportamentais e intelectuais ao longo da vida, abarcadas sob a denominação “trans-torno do espectro alcóolico fetal” (TEAF), *discutido no capítulo 4*.
- b. **Não fumar e não usar maconha ou outras drogas ilícitas.** Os perigos incluem parto prematuro, baixo peso ao nascer, defeitos congênitos e morte infantil.
- c. **Evitar a automedicação.** O recomendado é a utilização restrita de medicamentos seguros mediante prescrição médica.
- d. **Prevenir infecções.** O pré-natal adequado inclui a realização de sorologia para infecções maternas associadas a defeitos congênitos,

como as do grupo STORCH+Z: sífilis (S), toxoplasmose (TO) e o vírus da rubéola (R), citomegalovírus (C), vírus herpes simplex (H) e Zica vírus (Z). A identificação precoce dessas infecções permite o tratamento adequado.

- e. **Evitar hipertermia.** O superaquecimento pode aumentar as chances de ter um bebê com defeitos congênitos, razão pela qual devem ser evitadas situações de exposição a altas temperaturas (como banheira de hidromassagem e cozinhas industriais), além do tratamento imediato da febre.
- f. **Evitar exposição a RX e outras radiações ionizantes.** O risco de aborto, defeitos congênitos e deficiência intelectual proveniente dessa exposição depende de dose, duração da exposição e idade gestacional. Como recomendação, sugere-se a investigação prévia de gravidez antes da prescrição de exames de imagem.
- g. **Consultar se o tipo de trabalho habitual é prejudicial para a gravidez.** Algumas situações que merecem destaque são profissionais expostas a radiação em consultórios odontológicos e outros cenários de saúde, exposição a agrotóxicos e a altas temperaturas em cozinhas industriais.

2.3. Estimular estilo de vida saudável

- a. **Controle de doenças maternas crônicas.** Doenças maternas de base, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, epilepsia e fenilcetonúria, devem ser rigorosamente controladas antes e durante a gestação, objetivando reduzir o risco de defeitos congênitos fetais e outros problemas na gravidez.
- b. **Manter um peso saudável.** A obesidade (índice de massa corpórea [IMC] > 30) antes da gravidez aumenta o risco de complicações obstétricas e está associada a defeitos congênitos.

2.4. Orientar sobre cuidados em saúde

- a. **Uso de medicamentos.** O nível de segurança das medicações é variável, inclusive nos diferentes períodos da gestação, e alguns medicamentos podem causar defeitos congênitos. Mulheres que fazem uso de medicações crônicas (como antiepilépticos) devem ter o tratamento reavaliado antes de engravidar ou ao descobrir a gestação, de acordo com risco-benefício do ajuste. Uso de novas medicações, mesmo os de venda livre e produtos dietéticos ou à base de plantas, também devem ser feitos sob orientação médica. A lista de medicações e outras substâncias teratogênicas pode ser conferida em: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogenese.pdf
- b. **Atualização vacinal.** A maioria das vacinas é segura durante a gravidez e alguns imunizantes, como a vacina contra a gripe e a vacina TDAP (tétano, difteria e coqueluche acelular em adultos), são especificamente recomendados durante a gravidez. Algumas vacinas protegem as mulheres contra infecções que podem causar defeitos congênitos, como rubéola, e devem ser administradas antes da gestação.

3. Triagem neonatal

A triagem neonatal é uma ação preventiva para identificar doenças assintomáticas ao nascimento para as quais existem intervenções de saúde, terapêuticas ou profiláticas que modificam a história natural da doença. Quando identificadas precocemente e tratadas, essas doenças podem não se manifestar clinicamente ou terem seu impacto reduzido com uma melhora significativa na qualidade de vida da criança e sua família.

Os manejos das doenças triadas são muito variáveis e incluem desde dieta restritiva, evitar situações de risco e mudanças no estilo de vida, até

tratamentos mais complexos que envolvem acompanhamento multidisciplinar (médicos geneticistas e de outras especialidades, psicoterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas) e uso de medicações específicas.

No Brasil, o **Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)**, instituído com a Portaria 822/2001 (Brasil. Ministério da Saúde, 2001), tem sofrido várias atualizações ao longo do tempo. Os fundamentos deste Programa incluem diagnóstico presuntivo, diagnóstico de certeza, tratamento, acompanhamento dos casos diagnosticados e incorporação do uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral.

Com relação à triagem neonatal biológica, a coleta do teste do pezinho é obrigatória em todo território nacional e deve ser realizada entre o 3º e o 5º dia de vida. Neste processo é papel da APS garantir que a coleta seja feita no tempo adequado, de forma preconizada pelo **Ministério da Saúde**, garantindo assim o diagnóstico precoce (idealmente até o 15º dia de vida) e o tratamento oportuno (até o 30º dia de vida). Essa triagem abrange primariamente as patologias elencadas na **Figura 2**, com variações conforme a região do país.

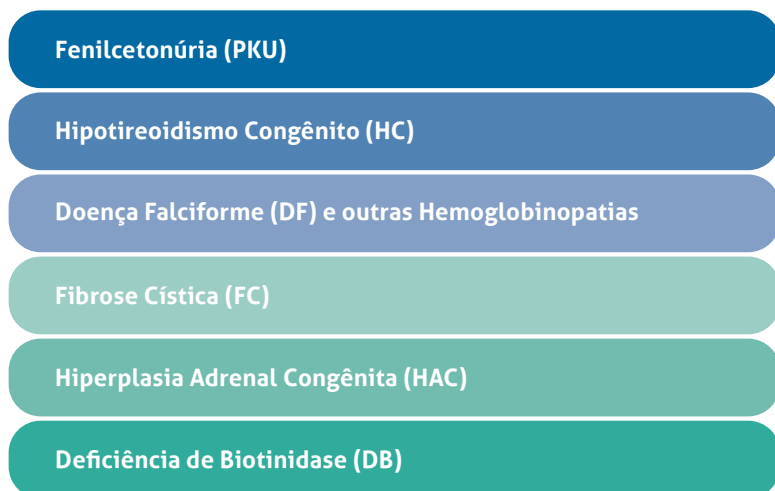


Figura 2. Doenças que compõem a triagem neonatal biológica.

A partir da lei 14.154 de 26 de maio de 2021 o Brasil incluiu outras doenças no Programa Nacional de Triagem Neonatal de forma escalonada (Figura 3).

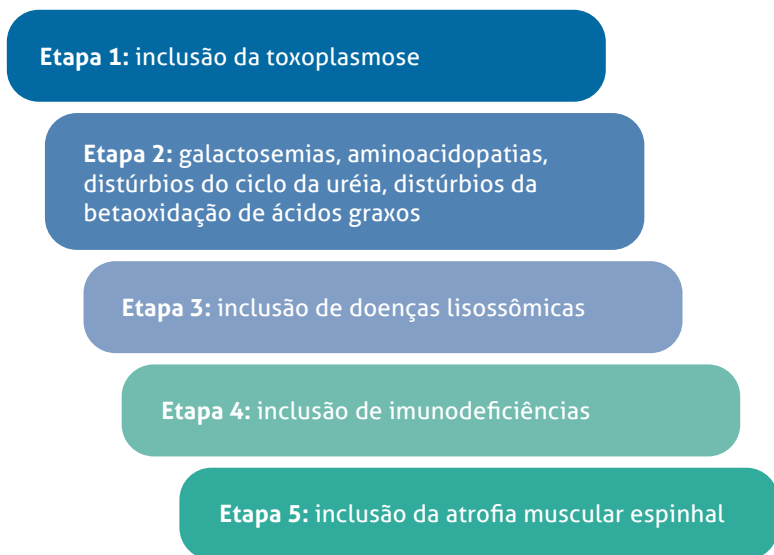


Figura 3. Etapas de expansão da triagem neonatal bioquímica.

Outros rastreios, além da triagem biológica, também foram adicionados ao PNTN. A portaria 20/2014 preconiza que o recém-nascido receba alta hospitalar com o **teste da oximetria de pulso** (“teste do coraçãozinho”) e a portaria 2068/2016, determina a realização do **reflexo vermelho** (“teste do olhinho”). A lei 12.303/2010 dispõe sobre a obrigatoriedade da triagem auditiva e a lei 13.002/2014 tornou obrigatória a **avaliação do frênulo lingual** (“teste da linguinha”) dos recém-nascidos nas maternidades.

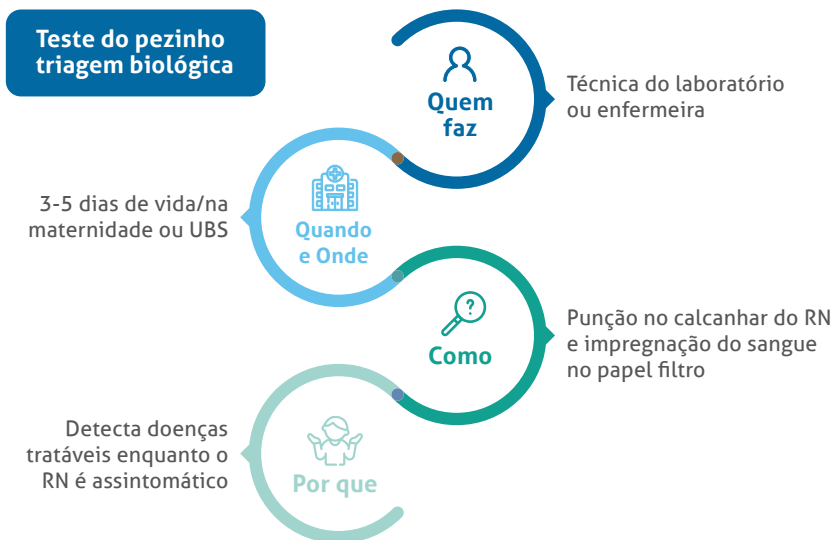


Figura 4. Processo relacionado à triagem neonatal biológica.

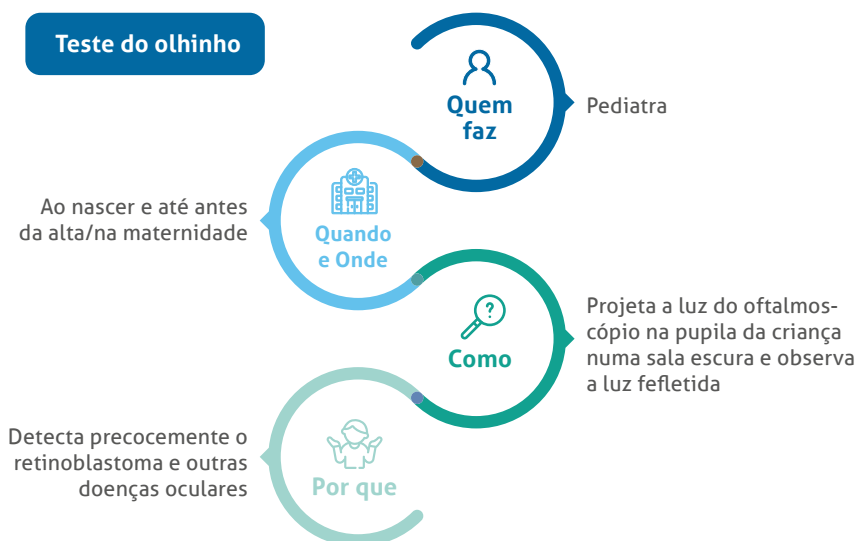


Figura 5. Processo relacionado à triagem oftalmológica de recém-nascidos.

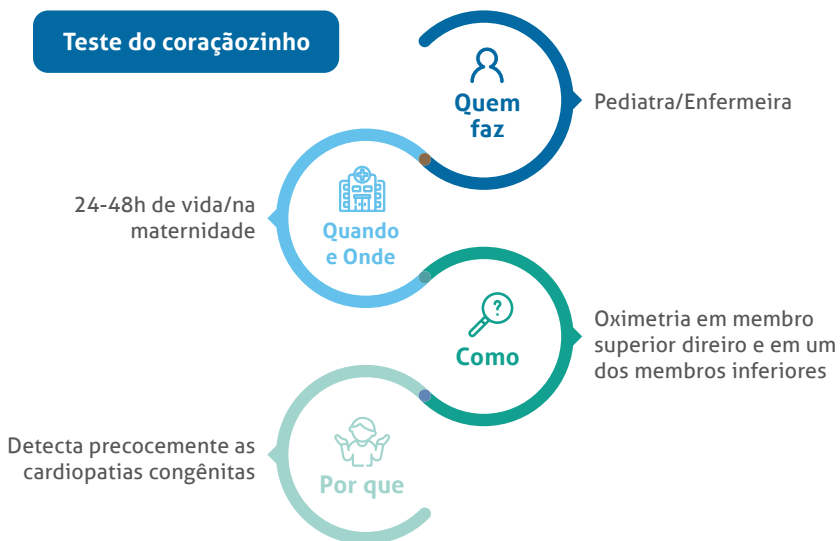


Figura 6. Processo relacionado à triagem neonatal para cardiopatia congênita crítica.

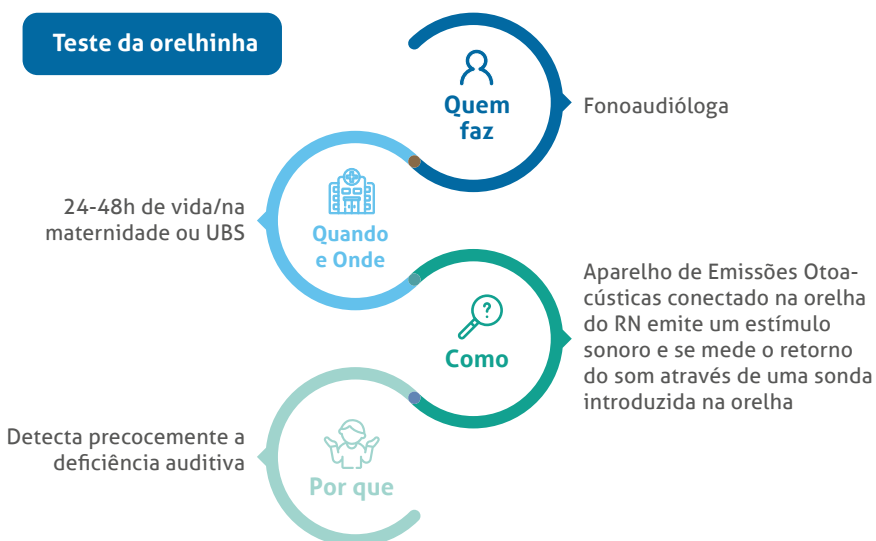


Figura 7. Processo relacionado à triagem auditiva neonatal.

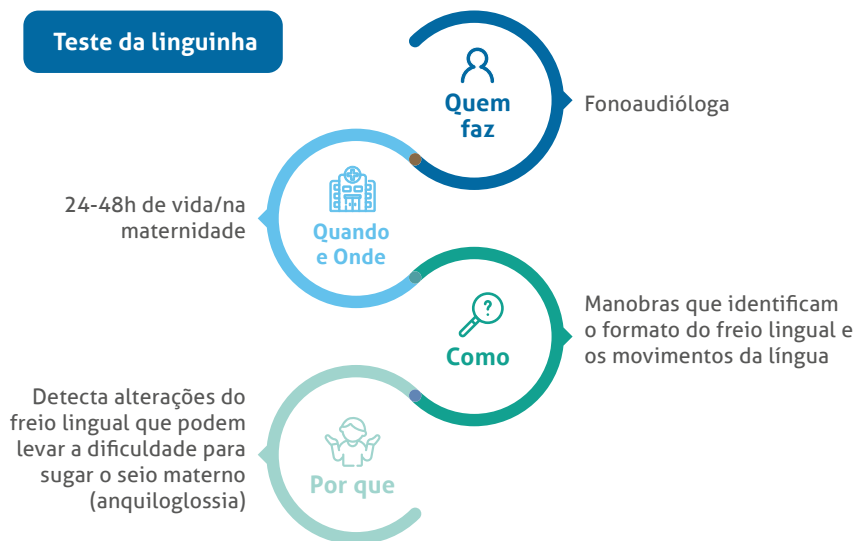


Figura 8. Processo relacionado à avaliação do frênulo ou freio lingual.

Embora a universalização desses testes seja almejada, observam-se diferenças regionais no seu acesso. Alcançar essa cobertura tem sido um desafio no Brasil (Souza et al., 2002).

É importante ressaltar que um teste de triagem populacional não é um teste diagnóstico, e por este motivo é *aceitável que ocorram resultados falsos-positivos*. **Os resultados alterados devem ser confirmados através de testes mais específicos.** Os casos confirmados devem ser encaminhados para tratamento e/ou investigações adicionais em serviços de referência (Souza et al., 2002).

Uma das atribuições dos profissionais de saúde da APS é confirmar se os testes de triagem neonatal foram realizados e providenciar o encaminhamento das crianças que têm rastreio neonatal alterado para os serviços que realizam o manejo de cada condição.

4. Seguimento longitudinal de pacientes já diagnosticados

A Atenção Básica, por meio das Unidades Básicas de Saúde, Equipes de Saúde da Família, Equipes de Atenção Básica e do Núcleo de Saúde da Família, é a principal porta de entrada do indivíduo com doença genética rara e sua família no SUS (Figura 9) (Ministério da Saúde, 2014).

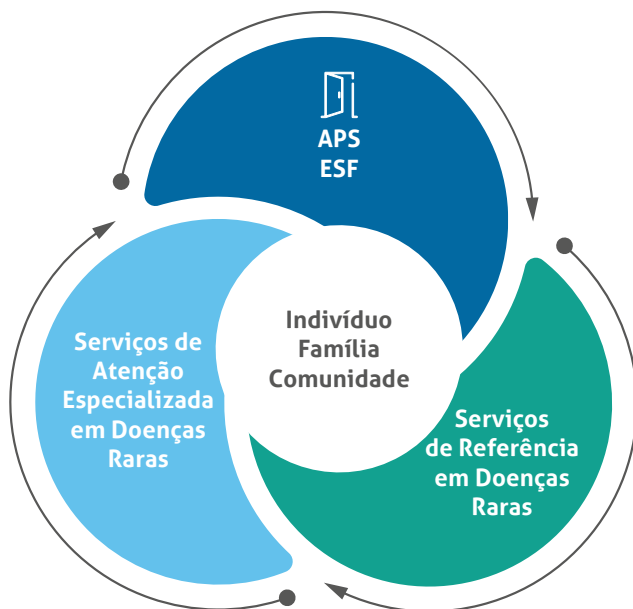


Figura 9. Esquema representativo da rede de atenção à pessoa com doença rara no âmbito do SUS.

As doenças genéticas raras são geralmente condições crônicas e complexas. O profissional na APS, ao averter a suspeita de uma doença rara, deverá encaminhar o paciente a [Serviços de Atenção Especializada](#) ou [Serviços de Referência em Doenças Raras](#) (Quadro 1, Cap. 1 - pág. 22), no tempo devido, prevenindo outros encaminhamentos ou procedimentos desnecessários (CFM, 2018; Brasil, Ministério da Saúde, 2014).

Exames diagnósticos confirmatórios podem ser solicitados nestes Serviços, contudo, após o diagnóstico definitivo, tais pacientes deverão manter seguimento longitudinal na APS, além do acompanhamento com o especialista quando necessário. O médico da atenção básica poderá realizar manejo similar ao que oferece para pacientes com múltiplas comorbidades, gerenciando o cuidado, mediante matriciamento com a rede especializada. Além disso, muitos desses pacientes precisarão de atenção domiciliar e dos Centros Especializados em Reabilitação (CER) (CFM, 2018; Brasil, Ministério da Saúde, 2014).

Após uma jornada de investigação diagnóstica, os pacientes e famílias poderão se deparar com dificuldades associadas às doenças raras, como falta de informação e de tratamentos específicos (Evans e Rafi, 2016). Adicionalmente, o diagnóstico de uma doença rara poderá trazer estigmas e preconceitos, que devem ser combatidos. Neste sentido, a articulação entre paciente, família, comunidade e serviços de saúde deve visar **acolhimento, promoção da saúde, autonomia e inclusão na comunidade**. Essa postura exige aproximação com outras redes do SUS, como a **Rede de Cuidado à Pessoa com Deficiência**, além de apoio da comunidade, incluindo as associações de pacientes (Ministério da Saúde, 2014).

Abordar as necessidades de cada pessoa com doença rara traz um grande desafio, pois em geral são condições crônicas, progressivas, degenerativas e/ou incapacitantes. Desta forma, a atenção deve considerar a individualidade e o contexto familiar, econômico, social e cultural em que o indivíduo está inserido (Ministério da Saúde, 2014).

Esse cuidado deve ser conduzido de forma **multidisciplinar** e integrada, favorecendo a compreensão e o seguimento da atenção, em consonância com as **linhas de cuidado preconizadas pelo Ministério da Saúde** e os **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas disponíveis**. O apoio multiprofissional, a partir das necessidades de cada paciente, é essencial para a qualidade do cuidado prestado (Conselho Federal de Medicina, 2018; Ministério da Saúde, 2014). A **Figura 10** demonstra esquematicamente o modelo de cuidado integrado, centrado no paciente.

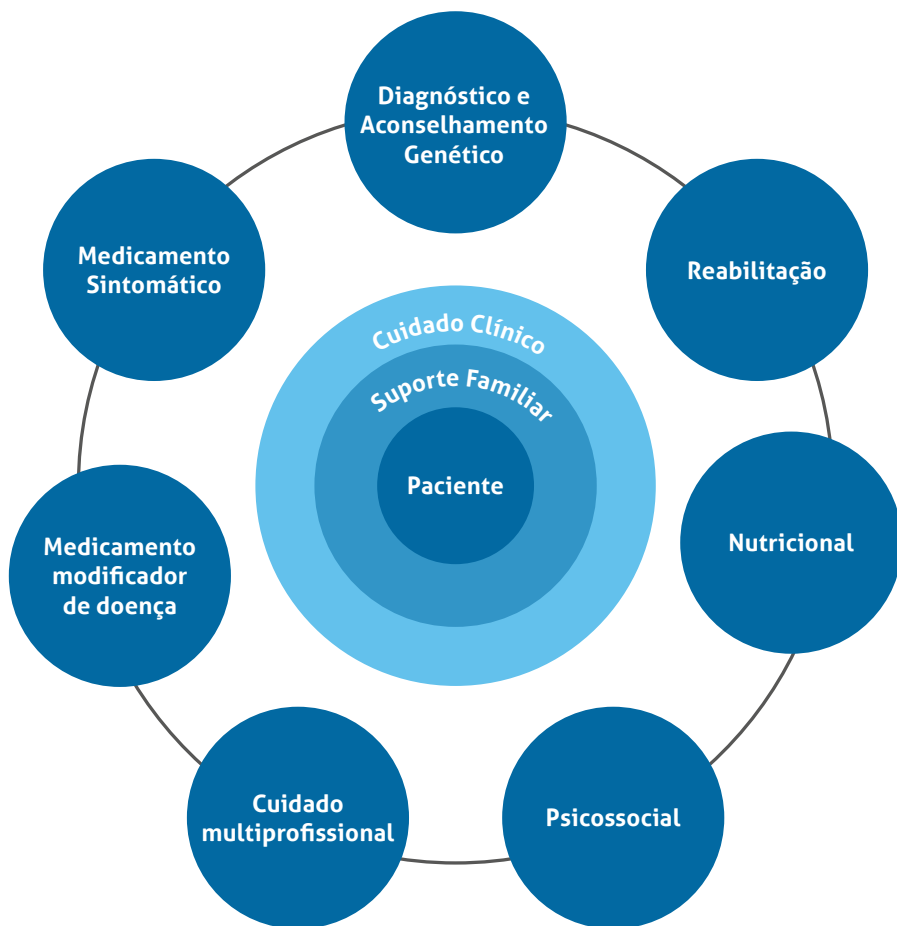


Figura 10. Esquema de modelo de cuidado integrado para a pessoa com doença genética rara.

Outro aspecto fundamental do tratamento de indivíduos com doenças de causa genética é o aconselhamento genético, realizado em serviço habilitado, mas que deve ter seguimento na atenção básica, inclusive através da detecção de familiares acometidos ou em risco de desenvolver o mesmo quadro, a fim de que também recebam orientação (Ministério da Saúde, 2014). ***Este assunto será abordado no capítulo 7.***



Referências

Brasil. Lei nº 12.303, de 02 de agosto de 2010. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. Diário Oficial da União, 03 de agosto de 2010.

Brasil. Lei nº 13.002, de 02 de junho de 2014. Obriga a realização do Protocolo de Avaliação do Frênulo da Língua em Bebês. Diário Oficial da União, 23 de junho de 2014.

Brasil. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Aperfeiçoa o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho. Diário Oficial da União, 27 de maio de 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 41 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 199, de 30 janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 12 de fevereiro de 2014. Disponível em :

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html

Brasil. Ministério da Saúde. Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Diário Oficial da União, 06 de junho de 2001. Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. Portaria nº. 822, de 06 de junho de 2001. Diário Oficial da União, 7 jun. 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 20, de 10 de junho de 2014. Incorpora a oximetria de pulso - teste do coraçõozinho, a ser realizado de forma universal, fazendo parte da triagem neonatal no Sistema Único de Saúde - SUS.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2068, de 21 de outubro de 2016. Institui diretrizes para a organização da atenção integral e humanizada à mulher e ao recém-nascido no Alojamento Conjunto.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Atenção Domiciliar na Atenção Primária à Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 98 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. Caderneta da Criança. 2ª Edição. 2020. 110 p.

CFM, Conselho Federal de Medicina. Genética médica para não especialistas: o reconhecimento de sinais e sintomas. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2018. 116 p.

Darmstadt GL, Howson CP, Walraven G, Armstrong RW, Blencowe HK, Christianson AL, Kent A, Malherbe H, Murray JC, Padilla CD, Walani SR; Participant Working Group of the Dar es Salaam Seventh International Conference on Birth Defects and Disabilities in the Developing World. Prevention of Congenital Disorders and Care of Affected Children: A Consensus Statement. JAMA Pediatr. 2016;170(8):790-3.

Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/ncbddd/index.html>

Evans WRH e Rafi I. Rare diseases in general practice: recognising the zebras among the horses. *British Journal of General Practice* 2016; 66 (652): 550-1.

Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RC. *Genética Médica*. 5ª edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan; 2017. 368 p.

Schüller-Faccini S, Sanseverino MTV, Abeche AM, Vianna FSL, da Silva AA (editores). *Manual de teratogênese em humanos*. Rio de Janeiro: FEBRASGO, 2011. 436 p. Disponível em:

https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogenese.pdf

SIAT, Sistema Nacional de Informação Sobre Agentes Teratogênicos do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (UFRGS). Disponível em:

www.gravidezsegura.org

Souza CF, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2002;7(1):129-37.


WHO, World Health Organization. 63rd World Health Assembly. Agenda Item 11.7. Birth Defects. 2010. Disponível em:

http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-en.pdf

CAPÍTULO 7

Aconselhamento Genético



The page features two large, solid teal shapes. One is a large, curved shape on the left side, and the other is a smaller, curved shape at the bottom left corner. The rest of the page is white.

AUTORIA: Angelina Xavier Acosta,
Erlane Ribeiro, Maria Angelica de Faria
Domingues de Lima, Rayana Elias Maia.

Conceitos do Aconselhamento Genético

Aconselhamento genético (AG) é o processo pelo qual pacientes ou familiares em risco de desenvolver uma condição com potencial componente hereditário são informados sobre as consequências médicas, psicológicas e familiares da mesma; assim como são esclarecidos sobre a probabilidade de desenvolvê-la ou transmiti-la e as maneiras pelas quais o risco pode ser prevenido de forma parcial ou total.

AG também é definido como um processo educacional que busca ajudar indivíduos afetados e/ou em risco a compreender melhor a natureza de uma alteração genética, sua transmissão e as opções que lhes são oferecidas no manejo e planejamento familiar (Harper, 2011). Os objetivos do AG estão listados no próximo quadro (**Quadro 1, Cap. 7**).

Quadro 1

Objetivos do aconselhamento genético.

- Interpretação de históricos familiares e médicos para avaliar a chance de ocorrência ou recorrência da doença.
- Educação sobre herança, riscos e benefícios da testagem genética, manejo, prevenção, recursos e pesquisa.
- Explicação sobre o risco ou sobre a condição genética já instalada para promover escolhas informadas.
- Oferecer ao indivíduo e a família suporte psicossocial necessário de acordo com as potenciais evoluções da doença.

Para realização do AG faz-se necessária uma base sólida de conhecimentos em genética, e, atualmente, também em genômica. Portanto, o profissional a prover o AG deve possuir treinamento/educação qualificada e ter atualização periódica, de acordo com os avanços da genética.

Internacionalmente o “conselheiro geneticista” é um título conferido a profissionais com formação especializada e com competências avaliadas em genética e genômica, combinadas com habilidades de comunicação (Patch e Middleton, 2018).

A profissão de conselheiro geneticista (também chamada de aconselhador genético em muitos países) começou há quase 50 anos nos Estados Unidos e estima-se que em 2018 existiam cerca de 7.000 conselheiros geneticistas com a profissão estabelecida ou em desenvolvimento em 28 países (Abacan et al., 2019).

No Brasil, atualmente essa profissão ainda não está regulamentada. Entretanto, os programas de residência médica em genética médica promovem capacitação e os médicos geneticistas são habilitados para realizar o AG. Segundo a PNAIPDR (*vide capítulo 1*), são os médicos geneticistas que assinam o procedimento de Boletim de Produção Ambulatorial (BPA) para cobrança do procedimento de AG nos serviços habilitados.

Princípios e aspectos éticos do Aconselhamento Genético

O AG difere de outras práticas de saúde pois, ao lidar com a informação genética, acarreta implicações de longo prazo para o indivíduo e sua família. Para proteger os pacientes de sofrimento adicional relacionado às condições genéticas, os profissionais de saúde devem estar cientes das questões éticas, legais e sociais relacionadas aos cuidados específicos, em consonância com os princípios descritos na **Figura 1** (Resta et al., 2006).



Autonomia

É **direito do paciente** tomar decisões, sem considerar o julgamento de valor dos outros, inclusive dos profissionais de saúde.



Privacidade

É direito do paciente não compartilhar a informação genética, uma vez que é individual. Contudo, se houver benefício para outros familiares, pode-se estimular o compartilhamento para auxiliar em decisões reprodutivas ou diagnóstico precoce.



Beneficência

É fundamental priorizar o bem-estar e maximizar os benefícios na condução clínica.



Não maleficência

Diz respeito a **evitar e prevenir danos** às pessoas ou, pelo menos, minimizá-los. Inclui, por exemplo, indicação de intervenções diagnósticas e terapêuticas.



Justiça

Assistir pessoas e promover a distribuição de benefícios e encargos de cuidados em saúde com justiça e equidade.

Figura 1. Princípios éticos relacionados ao AG.

Nesse contexto, existem implicações que devem ser consideradas:

A) Comunicação de resultados de testes. É fundamental que os resultados dos testes genéticos sejam discutidos com os pacientes de forma compreensível, incluindo as possíveis repercussões, e devem ser compartilhadas apenas com aqueles com consentimento. Sob nenhuma circunstância devem ser fornecidos resultados com identificadores para quaisquer terceiros, incluindo empregadores, seguradoras ou agências governamentais, sem o consentimento por escrito do paciente (Yang e Kim, 2018).

Se um profissional de saúde acredita que os membros da família podem estar em risco, o paciente deve ser encorajado a discutir os resultados do teste com outros membros da família (**Quadro 2, Cap.7 - a seguir**). No Brasil não temos uma orientação formal a respeito desses critérios, portanto essas recomendações devem ser alinhadas com o código de ética médica brasileiro.

Quadro 2

Critérios para divulgação de indivíduos em risco, sugeridos pela Sociedade Americana de Genética Humana (ASGH,1998).

O dano é altamente provável, grave, iminente e previsível

Parentes em risco são identificáveis

A doença é evitável ou os padrões medicamente aceitos para tratamento ou triagem são acessíveis

O dano de não divulgar supera o dano de divulgação

As tentativas de incentivar a divulgação por parte do paciente falharam

B) Impacto psicossocial. Cada indivíduo responderá de maneira diferente às suas informações genéticas. A repercussão é subjetiva, de acordo com as experiências, expectativas e desejos de cada pessoa, cabendo ao profissional reconhecer as necessidades de suporte de cada caso.

C) Orientações não coercitivas. Os profissionais de saúde devem ajudar o paciente a entender o significado dos resultados dos testes, as intervenções disponíveis, o acompanhamento em saúde e os riscos para sua família. O processo de comunicação deve ser não diretivo, ou seja, sem julgamentos pessoais por parte da equipe de saúde, respeitando inclusive as decisões reprodutivas do indivíduo.

D) Populações específicas e situações de vulnerabilidade. O processo de AG para indivíduos nessa circunstância (população indígena, crianças, pessoas com deficiência intelectual, pessoas privadas de liberdade) deve obedecer aos mesmos princípios. O teste em crianças deve ser realizado para fins diagnósticos em casos sintomáticos, salvo exceções manejadas pelos especialistas.

Etapas do Aconselhamento Genético

Pacientes com indicação para avaliação genética (*como visto no capítulo 5*), devem ser encaminhados para o médico geneticista a fim de serem submetidos às etapas do AG, que são:

Diagnóstico: nessa etapa é importante a realização da avaliação clínica com anamnese detalhada e exame físico minucioso, incluindo os dados antropométricos como peso, estatura e perímetro craniano, além de outros, conforme necessidade de cada caso. A genealogia deve ser realizada para todos os casos conforme *orientado no capítulo 6*. Os exames genéticos (*vide capítulo 2*) devem ser solicitados de acordo com as hipóteses diagnósticas a partir da avaliação clínica. No próximo quadro (**Quadro 3, Cap. 7**) são apresentados os aspectos a serem discutidos antes da realização de um teste genético.

Quadro 3

Itens para discussão antes de obter consentimento para testes genéticos.

- O teste é voluntário
- Riscos, limitações e benefícios de testar ou não testar
- Alternativas aos testes genéticos
- Detalhes da forma como o teste é realizado (por exemplo, que tipo de amostra é necessária, precisão do teste, tempo de resposta, etc.)
- Privacidade/confidencialidade dos resultados dos testes
- Consequências potenciais relacionadas aos resultados
- Impacto na saúde
- Possíveis reações emocionais e psicológicas
- Opções de tratamento/prevenção
- Ramificações para a família

Risco de recorrência: a pergunta mais comum dos consulentes no AG é sobre a chance de recorrência da mesma condição na família. Nesta etapa devemos integrar todas as informações relevantes, como história familiar, reconhecimento do padrão de herança, resultados dos exames e, com o diagnóstico definido, informar sobre a etiologia da doença e os riscos associados.

Comunicação: nesta etapa deve ser explicado sobre prevenção, diagnóstico precoce, diagnóstico pré-natal, manejo da doença, indicação de avaliação por outros especialistas, pesquisas recentes e encaminhamentos para grupos de apoio.

Decisão e ação: neste momento deve-se ajudar o paciente a tomar decisões informadas e se adaptar à condição genética. O conhecimento de alguns processos psicológicos, como dificuldade na tomada de decisão, conflitos interpessoais, sentimentos ambíguos e estratégias de enfrentamento são essenciais nessa etapa.

Seguimento: serão reforçadas as informações sobre a doença, enfatizando a prevenção e as medidas de manejo disponíveis.

Na **Figura 2** estão resumidas essas etapas (Pina-Neto, 2008), que devem seguir os preceitos éticos já discutidos.



Figura 2. Esquema representando as etapas do AG.

Exemplos da prática do Aconselhamento Genético

Rastreo de portadores

Em situações de alto risco, a exemplo de grupos populacionais com incidência aumentada de condições genéticas (judeus ashkenazi, isolados populacionais, repetição familiar de afetados) é importante realizar o rastreo de portadores (a partir de testes genéticos) e assim esclarecer sobre o risco de ocorrência e recorrência.

Casal consanguíneo

Casamento consanguíneo é aquele que ocorre entre indivíduos com vínculo biológico, em geral entre primos ou parentes mais próximos (Bittles, 2001). A consanguinidade aumenta a possibilidade de surgimento de condições genéticas com padrão de herança autossômico recessivo para a descendência do casal, pois é mais provável encontrar um cônjuge com alteração no mesmo gene dentro da mesma família do que na população geral (Bennett et al., 2021). Estudos mostram que o risco de anomalias congênitas em filhos de casais consanguíneos é aproximadamente 3,7 a 5,8%, portanto maior que a população geral (casais não consanguíneos), na qual o risco é de 2 a 3%.

Testes preditivos

São aqueles realizados em indivíduos não sintomáticos, por exemplo familiar de uma pessoa que foi diagnosticada com uma condição genética. Existem várias razões para considerar esse tipo de teste: no contexto da oncogenética para investigação de familiares assintomáticos a partir da implantação de protocolos de rastreamento para tumores malignos de acordo com o risco do indivíduo; já no cenário de cardiomiopatias e arritmias hereditárias, estas orientações podem modificar o manejo da doença e até mesmo prevenir situações de morte súbita. Vale lembrar que algumas doenças podem começar a ser tratadas antes do surgimento de sintomas.

Os testes preditivos podem também oferecer ao indivíduo a possibilidade de decisões sobre sua vida, adaptando-a a possíveis limitações que poderão ocorrer no futuro, tal como acontece com doenças

neurodegenerativas, além de auxiliar nas decisões reprodutivas, ao se beneficiar de informações concretas sobre condições hereditárias na família.

Pré-natal

São testes realizados durante a gestação. Quando indicados, é importante que a gestante e/ou o casal possam discutir os aspectos dos testes genéticos, em especial os invasivos, em uma avaliação separada das consultas regulares de pré-natal, como forma de garantir que a tomada de decisão seja baseada nos esclarecimentos de riscos e não apenas um assentimento após o profissional de saúde oferecer um teste (Knutzen e Stoll, 2019).

Triagem Neonatal

Diante do diagnóstico de uma condição genética identificada na triagem neonatal, o PNTN recomenda a realização do AG às famílias, de forma que elas possam conhecer os riscos de recorrência e as medidas de prevenção disponíveis.



Referências

Abacan M, Alsubaie L, Barlow-Stewart K, Caanen B, Cordier C, Courtney E, Davoine E, Edwards J, Elackatt NJ, Gardiner K, Guan Y, Huang LH, Malmgren CL, Kejriwal S, Kim HJ, Lambert D, Lantigua-Cruz PA, Lee JMH, Lodahl M, Lunde A, Macaulay S, Macciocca I, Margarit S, Middleton A, Moldovan R, Ngeow J, Obregon-Tito AJ, Ormond KE, Paneque M, Powell K, Sanghavi K, Scotcher D, Scott J, Juhé CS, Shkedi-Rafid S, Wessels TM, Yoon SY, Wicklund C. The Global State of the Genetic Counseling Profession. *Eu J Hum Genet.* 2019;27(2):183–197.

ASHG, The American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. ASHG Statement. Professional Disclosure of Familial Genetic Information. *Am J Hum Genet.* 1998;62:474-83.

Bennett RL, Malleda NR, Byers P, Steiner RD, Barr KM. Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring practice resource: Focused Revision. *J Genet Couns.* 2021;30(5):1354-7.

Bittles AH. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet* 2001;60(2):89-98.

Harper P. Practical genetic counselling. *Ulster Med J.* 2011;80(1):53-4.

Knutzen D, Stoll K. Beyond the brochure. Innovations in clinical counseling practices for prenatal genetic testing options. *J Perinat Neonat Nurs.* 2019;33(1):12-25.

Patch C, Middleton A. Genetic counselling in the era of genomic medicine. *Br Med Bull.* 2018;126(1):27–36.

Pina-Neto JM. Aconselhamento genético. J Ped. 2008; 84(4supl):S20-26.

Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. J Genet Couns. 2006;15(2):77-83.

Yang M, Kim JW. Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. Ann Lab Med. 2018;38(4):291-5.

Agradecimento às empresas apoiadoras



Apoio



Realização

