

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**DOENÇAS GENÉTICAS NO MARANHÃO:
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E ANÁLISE ESPACIAL**

Elis Vanessa de Lima Silva

Dissertação de Mestrado
submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Genética e Biologia
Molecular da UFRGS como requisito
parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Genética e Biologia
Molecular.

Orientadora: Prof^a Dra^a Lavínia Schuler-Faccini

Coorientadora: Prof^a Dr^a Silma Regina Ferreira Pereira (UFMA)

Porto Alegre, Novembro de 2023

Este trabalho foi realizado junto a Liga Acadêmica de Genética Médica da UFMA, sem apoio financeiro.

A aluna não recebeu bolsa de estudo durante o Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM– UFRGS).

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Lavínia por todo companheirismo, luz e compreensão durante essa jornada, e por quem tenho uma admiração enorme. À minha co-orientadora, Prof^a Silma, por me acompanhar desde os primeiros passos na vida científica, por todas as oportunidades e pela amizade que nutrimos, terás sempre um lugar especial em meu coração. À Dr^a. Maria Juliana, pelo amor e dedicação à Genética Médica, que me contagiaram, me ensinaram desde o primeiro ambulatório.

À LAGeM-UFMA, onde pude me encantar pela Genética e onde esse projeto se iniciou e foi muito sonhado, em especial aos ligantes membros do projeto Thaylenne, Airi, Emilly, Stefany, Jéssica, Thayane, Vinícios, Ana Carolina, Lysandra, Júlia, Myrlla, Carla, André, Ilismar, Amanda, Thaynara e Victória.

Ao PPGBM-UFRGS e ao HCPA por todo crescimento profissional e por terem sido minha segunda casa durante os anos de mestrado e residência médica.

Ao HIJM, MACMA, SES, e equipe multidisciplinar do Projeto NINAR, por terem apoiado e possibilitado a realização desse projeto.

Aos amigos da escola, graduação, residência médica, PPGBM e da vida, por serem leveza, ombro, abraço, escuta e com quem coleciono belas memórias.

À Deus, por ser bom o tempo todo, e à Nossa Senhora Aparecida, por serem força, consolo, proteção e alimento ao espírito.

À minha família, pelo suporte, carinho e compreensão de minhas ausências. Em especial ao meu pai, que em meio a memórias que às vezes teimam em escorrer entre os dedos, trocou a pergunta diária de “Como foi o dia na escola?”, por “Como vai a redação do mestrado?”; à minha mãe, inspiração e exemplo de como o estudo pode mudar toda uma história de vida. E aos meus avós Laura (*in memorian*) e José (*in memorian*), que fazem morada no tempo, e cujas histórias sempre foram minhas favoritas - entre secas, conselhos de Padre Cícero, bexiga, plantações de batatas em vazantes, da Paraíba ao Maranhão, para além de sangue, nossos caminhos se encontraram em um lugar.

A todos os Mestres que muito me ensinaram e inspiraram durante o caminho.

Aos pacientes, sem os quais esse projeto não existiria, e que em meio a adoecimento e fragilidade, tanto nos ensinam, levo vocês com carinho e gratidão.

“Não chores, meu filho;
Não chores, que a vida
É luta renhida:
Viver é lutar.
A vida é combate,
Que os fracos abate,
Que os fortes, os bravos
Só pode exaltar.”
(Gonçalves Dias, Canção do Tamoio)

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	8
1.1 Doenças Raras, Genética Médica e Genética Comunitária	8
1.2 Condições Genéticas na Assistência à Saúde no Brasil e no Maranhão	11
1.3 Genética Médica Populacional e estudos epidemiológicos no Brasil	14
2. JUSTIFICATIVA.....	17
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 Geral	18
3.2 Específicos.....	18
5. RESULTADO.....	19
INTRODUCTION.....	Erro! Indicador não definido.
METHODS	Erro! Indicador não definido.
RESULTS	Erro! Indicador não definido.
DISCUSSION	Erro! Indicador não definido.
CONCLUSION.....	Erro! Indicador não definido.
TABLES AND FIGURES	Erro! Indicador não definido.
SUPPLEMENTAL MATERIAL.....	Erro! Indicador não definido.
6. CONCLUSÃO	20
7. PERSPECTIVAS	22
8. REFERÊNCIAS	23
8. ANEXOS	29
8.1 Anexo 1. Instrumento de Coleta.....	29

RESUMO

As Doenças Genéticas representam um desafio significativo para a saúde em todo o mundo, incluindo o Brasil. A maioria dessas doenças também podem ser classificadas como Doenças Raras, as quais afetam coletivamente 6-8% da população mundial. Dados precisos sobre essas doenças são essenciais para o planejamento da saúde e a melhoria do atendimento ao paciente. Apesar disso, dados clínico-epidemiológicos ainda são limitados, especialmente em países de renda média como o Brasil. Este estudo teve como objetivo investigar o perfil clínico-epidemiológico e a análise espacial de pacientes com doenças genéticas no estado do Maranhão, Brasil, onde há carência de dados abrangentes sobre Doenças Genéticas e Raras. O estudo incluiu 1.060 pacientes pediátricos atendidos em duas unidades de saúde de São Luís, capital do Maranhão, entre janeiro de 2019 e janeiro de 2021. A maioria dos pacientes era da macrorregião Norte (79,5%), mais próxima da capital e com melhor acesso a serviços de genética médica. A média de idade na primeira consulta foi de 3,1 anos (DP 4,11) e a média de idade no diagnóstico foi de 3,48 anos (DP 4,5). Consanguinidade estava presente em 8,3% das famílias, com taxas mais elevadas nas macrorregiões leste (13,9%) e sul (14,3%). Quase metade (49,5%) dos pacientes tiveram um diagnóstico definitivo, principalmente através de diagnóstico molecular e técnicas citogenéticas. O cariótipo foi o exame mais solicitado, seguido pelo Sequenciamento Completo de Exoma. As anomalias cromossômicas foram as condições mais prevalentes (18,3%), especialmente a Trissomia do 21, seguida por condições monogênicas (10,5% autossômicas recessivas; 9,9% dominantes e 5,2% ligadas ao X), como Distrofia Muscular de Duchenne, Epidermólise bolhosa e displasias esqueléticas. No geral, este estudo forneceu informações importantes sobre a situação da Genética Médica no Maranhão, evidenciou que a localização geográfica teve um impacto significativo no acesso aos serviços de genética médica no Estado e destacou a necessidade de mais serviços especializados na região.

ABSTRACT

Genetic Disorders pose a significant health challenge worldwide, including in Brazil. Most of these disorders can also be classified as Rare Diseases, which collectively affect 6-8% of the global population. Accurate data on these diseases is essential for healthcare planning and patient care improvement. Despite this, clinical-epidemiological data are still limited, especially in middle-income countries such as Brazil. This study aimed to investigate the clinical-epidemiological profile and spatial analysis of patients with genetic diseases in the state of Maranhão, Brazil, where comprehensive data on Genetic and Rare Diseases is lacking. The study included 1060 pediatric patients in two healthcare facilities in São Luís, the capital of Maranhão, between January 2019 and January 2021. The majority of patients were from the North macro-region (79.5%), which is closer to the capital and exhibited better access to medical genetics services. The mean age at the first appointment was 3.1 years (SD 4.11), and the mean age at diagnosis was 3.48 years (SD 4.5). Consanguinity was reported in 8.3% of families, with higher rates in the east (13.9%) and south (14.3%) macro-regions. Almost half (49.5%) of patients had a definite diagnosis, primarily through molecular diagnosis and cytogenetic techniques. The karyotype was the most frequently requested test, followed by Whole Exome Sequencing (WES). Chromosomal anomalies were the most prevalent disorders (18.3%), especially Trisomy 21, followed by monogenic disorders (10.5% autosomal recessive; 9.9% autosomal dominant and 5.2% X-linked) such as Duchenne Muscular Dystrophy, epidermolysis bullosa, and skeletal dysplasias. Overall, this study provided valuable insights into the genetic landscape of Maranhão, highlighted that geographical location had a significant impact on access to genetic services, and pointed up to the importance of genetic services in the region.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Raras, Genética Médica e Genética Comunitária

Doenças raras (DRs) consistem em um conjunto de condições de saúde heterogêneas e pouco frequentes que afetam a população e para as quais não há definição universal. Nos Estados Unidos, o *American Orphan Drug Act* (1983) definiu DRs como doenças que afetam menos que 200.000 pessoas no país. O conceito adotado no Brasil classicamente segue a Organização Mundial de Saúde, que define DRs como aquelas que afetam menos de 65 indivíduos em 100.000 (GIUGLIANI et al., 2019a; PASSOS-BUENO et al., 2014). Recentemente há uma tendência global de se adotar a definição europeia de DRs como condições cuja prevalência é menor ou igual a 1 a cada 2.000 indivíduos (EUROPEAN COMMISSION, 2021; RARE DISEASES INTERNATIONAL, [s.d.]

Apesar de individualmente raras, estima-se que as DRs, coletivamente, perfazem cerca de 5000 a 8000 doenças, 80% das quais tem etiologia genética, acometendo até 8% da população global, mas ainda também não há consenso quanto a essas estimativas (FERREIRA, 2019; GIUGLIANI et al., 2019a). Com o objetivo de propiciar estimativas baseadas em evidência acerca das DRs, uma análise do banco de dados da *Orphanet* em 2020 reportou a existência de 6172 doenças, das quais cerca de 72% são genéticas, 70% com início na infância, com uma estimativa conservadora da prevalência global de 3,5–5,9%, o que equivale a 263–446 milhões de pessoas afetadas no mundo (NGUENGANG WAKAP et al., 2020).

O impacto das DRs também se reflete em taxas de mortalidade, e varia conforme a população avaliada. Segundo revisão de Ferreira (2019), a mortalidade neonatal por doenças raras, genéticas e anomalias congênitas variou de 22,2% a 63,9% (estudos realizados nos EUA e Canadá); a mortalidade antes de 1 ano, foi de cerca de 20-51% (estudos incluindo populações dos EUA, Holanda, Canadá, Marrocos, Turquia); condições genéticas foram responsáveis por até 28% dos óbitos em UTI neonatal e até 19% das mortes em UTI pediátrica, em estudos realizados em UTIs dos EUA e Canadá. No mais, 57,5% a 65% das DRs cursam com redução da expectativa de vida, e 25,7% das doenças raras podem ser letais

antes dos 5 anos, segundo a Conferência Europeia de Doenças Raras de 2005 (FERREIRA, 2019)

As doenças genéticas em sua maioria são raras e se definem como doenças e/ou síndromes causadas por alterações genéticas que possuem repercussão clínica. Essas alterações podem ser no número ou na estrutura de um ou mais cromossomos; variações patogênicas em genes nucleares ou mitocondriais, seja de sequência, seja epigenéticas, ou pela associação de variantes genéticas e fatores ambientais (PROWS et al., 2013). Desse modo, as condições genéticas podem ser categorizadas em 3 grandes grupos: cromossômicas, monogênicas e multifatoriais (GENETIC ALLIANCE; THE NEW YORK-MID-ATLANTIC CONSORTIUM FOR GENETIC AND NEWBORN SCREENING, 2009; NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016).

Doenças monogênicas podem ainda ser agrupadas de acordo com o padrão de herança, o qual depende da localização cromossômica do locus gênico e do fenótipo, se dominante ou recessivo, podendo ser autossômicas dominantes, autossômicas recessivas, ligadas ao X recessivas, ligadas ao X dominantes, mitocondrial, além de padrões incomuns de herança decorrentes do *imprinting* genômico, mosaicismos somáticos e condições pseudoautossômicas (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016).

Quanto às doenças multifatoriais ou de herança complexa, estas são em geral condições mais comuns e causadas por uma combinação de fatores genéticos, podendo envolver múltiplas variantes genéticas, que isoladamente apresentam pequeno impacto, interações entre genes e interação gene-ambiente. Dentre estas condições destacam-se as anomalias congênitas isoladas, em especial defeitos de tubo neural e fendas labiopalatinas, Transtorno do Espectro Autista, condições psiquiátricas, além de algumas doenças comuns de adulto como o câncer, diabetes tipo 2, glaucoma, doença inflamatória intestinal, entre outras, cuja etiologia não é completamente elucidada (CHAKRAVARTI, 2021; LAPPALAINEN; MACARTHUR, 2021; VISSCHER et al., 2021).

A genética médica envolve o estudo, investigação diagnóstica, aconselhamento genético e tratamento de indivíduos e famílias com condições genéticas. Surgiu como especialidade durante o século XX, em meio tanto aos avanços em técnicas moleculares, bioquímicas e citogenéticas, quanto a crescente importância das doenças congênitas e doenças não

transmissíveis geneticamente determinadas, principalmente nos países com mais recursos em que a mortalidade por doenças transmissíveis ou evitáveis já estava controlada (BLENCOWE et al., 2018; CHRISTIANSON; MODELL, 2004).

Diversos estudos evidenciam que as condições genéticas, assim como as doenças raras, levam a importante impacto no sistema de saúde, seja nas taxas de mortalidade, especialmente na faixa etária pediátrica, seja quanto a custos com hospitalizações e assistência médica (DRAGOJLOVIC et al., 2020; GONZALUDO et al., 2019; MCCANDLESS; BRUNGER; CASSIDY, 2004; WOJCIK et al., 2019, 2021). McCandless, Brunger e Cassidy (2004) revisaram os registros de 5.747 admissões (4.224 indivíduos) de um hospital infantil (Cleveland, OH) em 1996, e observaram que cerca de 71% dos pacientes que internaram tinham uma condição genética (incluindo condições multifatoriais/poligênicas) e 80% dos gastos foram atribuídos a doenças com componente genético reconhecido. No mais, crianças com doenças monogênicas e cromossômicas tiveram uma média de internação (7,1 dias) duas vezes maior do que a média para crianças sem nenhum distúrbio médico crônico preexistente (3,5 dias).

Para avaliar o impacto de doenças genéticas na mortalidade infantil no Boston Children's Hospital (Boston, EUA), foram revisados 573 óbitos de crianças menores que 1 ano entre 2011 e 2017, dos quais 50% tinham suspeita de doença genética e 43% tiveram confirmação molecular e/ou citogenética desse diagnóstico, correspondendo a 22% da amostra total (124/573) (WOJCIK et al., 2019). A partir dessa mesma amostra, foi ainda sugerido que o impacto das doenças genéticas é provavelmente subestimado nos registros nacionais devido à ausência de uma identificação adequada dessas condições na Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10): 47% dos pacientes com doenças genéticas não foram categorizados com os CIDs de Q00-Q99, os quais são geralmente utilizados para inferir mortalidade por doenças genéticas (WOJCIK et al., 2021).

Outro estudo utilizou o banco de dados KID (*Kids' Inpatient Database*) de 2012 para avaliar o impacto econômico de condições genéticas no sistema de saúde estadunidense. Foram avaliados 3.195.782 registros de alta, sendo observado que os pacientes com suspeita de doença genética são grandes usuários de cuidados de saúde, em média, submetidos a até quatro procedimentos adicionais e permanecendo de 2 a 18 dias a mais no hospital,

correspondendo a um aumento dos custos totais variando de \$ 12.000 a \$ 77.000 por alta em comparação com pacientes sem um diagnóstico ligado a alguma condição genética, e com uma tendência a mais gastos em pacientes com idades menores (GONZALUDO et al., 2019).

Apesar de os estudos acerca do impacto das doenças raras e/ou genéticas se concentrarem em países desenvolvidos, atualmente, essas condições adquirem importância crescente nos países de média renda como o Brasil. Estes países vivem a chamada transição epidemiológica, com dupla carga de condições transmissíveis e não transmissíveis (incluindo condições genéticas/raras) coexistindo e sobrecarregando o sistema de saúde, além dos desafios de dificuldades no acesso da população à saúde (BLENCOWE et al., 2018; BORGES, 2017; CHRISTIANSON; MODELL, 2004).

Nesse cenário, surge o conceito de genética comunitária, cujo objetivo é reduzir o impacto das condições genéticas no contexto da saúde pública, podendo ser definida como “a arte e a ciência da aplicação responsável e realista de conhecimentos e tecnologias de genética e genômica relacionadas à saúde e à doença em populações e comunidades humanas para o benefício de seus indivíduos. A genética comunitária é multi, inter e transdisciplinar e visa maximizar os benefícios, ao mesmo tempo que minimiza o risco de danos, respeitando a autonomia dos indivíduos e garantindo a equidade” (KATE et al., 2010).

O objetivo da genética comunitária em países de baixa e média renda é prevenir condições congênitas e genéticas em nível populacional e, ao mesmo tempo, fornecer serviços de genética (diagnóstico, tratamento, acompanhamento e aconselhamento genético) na comunidade para indivíduos e famílias. Para uma adequada implementação desses serviços, é necessária a realização de estudos epidemiológicos e registros de doenças congênitas e genéticas para determinar as condições mais prevalentes, o ônus que impõem à saúde e avaliar as intervenções preventivas e terapêuticas mais eficazes (WHO, 2011).

1.2 Condições Genéticas na Assistência à Saúde no Brasil e no Maranhão

O Brasil é um país de dimensões continentais, com população estimada em cerca de 203 milhões de habitantes em 2022 (IBGE, 2023), sendo um grande desafio o fornecimento de assistência em saúde para toda a população. O Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro foi estabelecido em 1988, quando a constituição brasileira reconheceu a saúde como direito do

cidadão e dever do Estado, estabelecendo as bases para a criação do SUS, amparado nos princípios de universalidade, integralidade e participação social. O SUS visa então fornecer atenção preventiva e curativa abrangente e universal por meio da gestão descentralizada e da prestação de serviços de saúde, e promover a participação da comunidade em todos os níveis administrativos. Desde sua criação, o acesso à saúde vem aumentando substancialmente e, atualmente, o SUS atende a maior parte da população brasileira, sendo um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo (PAIM et al., 2011). No entanto a assistência não é homogênea em todo país, pois devido a diversos fatores históricos, o Brasil apresenta disparidades socioeconômicas regionais importantes, que se refletem no sistema de saúde, com as regiões Norte e Nordeste apresentando os piores indicadores (VIACAVA et al., 2019).

No Brasil, as anomalias congênitas passaram da quinta causa de mortalidade infantil em 1990, para a primeira causa desde o ano de 2018, com uma tendência progressiva de redução da mortalidade infantil em todo o país, e aumento do impacto da taxa de mortalidade infantil e neonatal por anomalias congênitas (BERNARDINO et al., 2022; BRASIL, 2023a; MELO et al., 2017; MOURA et al., 2022). No entanto, diversos estudos evidenciam disparidades regionais quanto as taxas de mortalidade infantil no Brasil, com taxas maiores identificadas nas regiões Norte e Nordeste e com o Sul apresentam um perfil de taxas que se assemelham às dos países desenvolvidos (BRONBERG et al., 2013; FRANÇA et al., 2017; SZWARCOWALD et al., 2020).

A genética médica é uma das mais recentes especialidades médicas, no Brasil a Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM) foi fundada em 1986, bem como é a especialidade com menos especialistas do país, com apenas 407 profissionais, correspondendo a 0,1% do total de médicos do país na última demografia publicada (SCHEFFER et al., 2023). Além de estarem em número insuficiente para suprir a demanda, a maioria dos médicos geneticistas, centros e serviços de atendimento relacionados à área de genética clínica concentram-se nas regiões Sudeste e Sul, de modo que a maior carência de serviços está nas regiões Norte e Nordeste, onde os serviços são principalmente clínicos, com pouco suporte laboratorial (HOROVITZ et al., 2013), e essa realidade não foi alterada passados dez anos.

Quando a genética médica surgiu como especialidade médica no Brasil, não havia política de saúde integral voltada especificamente para as anomalias congênitas ou visando

incluir a genética no SUS. Existiam apenas políticas de saúde pública voltadas para prevenção de alguns defeitos congênitos, como fortificação de farinhas com ácido fólico, iodação do sal, programa de imunização para rubéola e campanhas de conscientização específicas para mulheres em idade reprodutiva, bem como o Programa Nacional de Triagem Neonatal, estabelecido em 2001, para diagnóstico precoce de algumas condições genéticas. No mais, além da dificuldade de acesso ao atendimento com geneticista, era comum também não ser possível oferecer exames laboratoriais, como FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) ou estudos de metilação nas síndromes de Prader-Willi e Angelman, ou um diagnóstico molecular para a síndrome do X-Frágil (HOROVITZ et al., 2013).

Nesse contexto, foi lançada em 2014 a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), através da Portaria N°199/2014, que estabeleceu diretrizes para oferecer atenção integral a indivíduos com doenças raras e instituiu incentivos financeiros de custeio, tendo como objetivo, reduzir a mortalidade, a morbimortalidade e as manifestações secundárias, bem como a melhoria da 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 (BRASIL, 2014).

A PNAIPDR prevê a criação de Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras, que são responsáveis por ações diagnósticas, terapêuticas e preventivas às pessoas com doenças raras ou sob risco de desenvolvê-las. Atualmente existem apenas 4 Serviços de Atenção Especializada (Ceará, Espírito Santo, Goiás e Paraná) e 22 Serviços de Referência habilitados pela política em todo o país, 8 dos quais estão na região Sudeste (1 no Rio de Janeiro, 3 em Minas Gerais e 4 em São Paulo), 5 na região Nordeste (2 na Bahia, 2 no Ceará e 1 em Pernambuco), 5 na região Sul (2 no Rio Grande do Sul, 1 em Santa Catarina e 2 no Paraná), 3 na região Centro-Oeste (1 em Goiás e 2 no Distrito Federal) e 1 na região Norte (no Pará) (BRASIL, 2023b, 2023c). A partir da observação desses dados, é evidente que o número de Serviços de Referência é insuficiente para assistir toda população, e a distribuição dos mesmos é desigual entre os Estados, ficando muitos deles, incluindo o Maranhão, desprovidos de serviços de referência.

O Maranhão é um estado que está localizado na região nordeste do Brasil, é o 12º estado mais populoso do país, com 6.775.152 habitantes estimados em 2022, e tem o Índice

de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,676, tendo o menor IDH dentre os 27 estados da Federação (IBGE, 2023). No Maranhão a gestão de atenção ambulatorial e hospitalar do estado está dividida em três macrorregiões de saúde: a Norte, com 4.084.650 de habitantes; Sul, com 1.277.912 habitantes e Leste, com 1.591.474, totalizando 6.954.036 habitantes no Estado (MARANHÃO, 2018).

O atendimento em Genética Médica no Maranhão foi realizado por uma única médica geneticista de 2008 a 2022. No âmbito do SUS, o atendimento iniciou no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Maranhão, localizado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais São Luís (APAE São Luís). Posteriormente, em 2010, foram iniciados ainda atendimentos ambulatoriais e avaliação de consultorias na Maternidade de Alta Complexidade do Maranhão (MACMA), e a partir de 2012, no Hospital Infantil Dr Juvêncio Mattos (HIJM). Em 2015, o Hospital da Criança Dr. Odorico de Amaral Matos também começou a oferecer serviço de avaliação de consultorias para pacientes internados com suspeita de doença genética. O atendimento a pacientes por médico geneticista no SUS é disponível apenas para população pediátrica e gestantes, com o adulto, em geral, desassistido no Estado.

Desde 2018, a Secretaria Estadual de Saúde custeia a realização de exames como Painéis de Sequenciamento de Nova Geração, MLPA, Microarranjo Cromossômico e Sequenciamento de Exoma, para pacientes atendidos por médico geneticista no sistema público de saúde, objetivando diagnóstico preciso dos pacientes da Rede Estadual de Saúde do Estado do Maranhão, possibilitando melhor resolutividade nos diagnósticos e um processo de aconselhamento genético mais adequado.

1.3 Genética Médica Populacional e estudos epidemiológicos no Brasil

A Genética Médica Populacional (GeMePo) é a área da Genética Médica que visa o estudo e o atendimento médico da população, e não do indivíduo ou da família, como é a prática normal na genética clínica ou médica (GIUGLIANI et al., 2019b).

Estudos em Genética Médica Populacional no Brasil datam desde a década de 1950, iniciados por Newton Freire-Maia, que investigou taxas de consanguinidade e endogamia, isolados populacionais e seus efeitos, como o aumento da prevalência de condições genéticas recessivas. A partir da análise de registros de casamentos consanguíneos em paróquias

católicas no Brasil, encontrou maiores frequências de consanguinidade no Nordeste, mais especificamente sua parte mais central, chamada Sertão (FREIRE-MAIA, 1951, 1957, 1984; FREIRE-MAIA; FREIRE-MAIA, 1960). Diversos *clusters* geográficos - áreas com prevalência maior que o esperado para uma determinada condição genética - foram descritos (CASTILLA; SCHULER-FACCINI, 2014), como por exemplo a Condrodisplasia de Grebe no estado da Bahia (COSTA et al., 1998; QUELCE-SALGADO, 1964); Aqueiropodia no estado de Minas Gerais (FREIRE-MAIA, 1975, 1981) e Albinismo Oculocutâneo na Ilha de Lençóis, no município de Cururupu no estado do Maranhão (N. FREIRE-MAIA; I. J. CAVALLI, 1978).

No Brasil não havia registro sistemático de doenças genéticas para estimativa de suas prevalências, porém nos últimos anos algumas iniciativas vêm sendo adotadas de modo a melhor conhecer e determinar o impacto dessas condições (FÉLIX et al., 2022). A Declaração de Nascido Vivo permite o registro das anomalias congênicas presentes ao nascimento e cujos dados são armazenados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), desenvolvido pelo DATASUS (Departamento de Informática do SUS), e reúne informações epidemiológicas dos nascimentos em todo território nacional (BRASIL, 2023a, [s.d.]; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Estas informações podem ser uma ferramenta importante na monitorização de anomalias congênicas no Brasil, mas frequentemente não são corretamente registradas, levando a subestimativas de prevalência (HOROVITZ et al., 2013).

Nesse contexto, em 2008 foi criado o Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INaGeMP), que atua na interface de Genética Médica, Populacional, Epidemiológica e Comunitária. O INaGeMP apoia iniciativas como o Atlas de Malformações Congênicas, o site para auxílio diagnóstico de Osteocondrodisplasias (OCD), o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC), entre outras, e tornou-se referência na investigação de doenças genéticas raras em isolados populacionais com a criação de diversas ferramentas para seu estudo, como o CENISO (Censo Nacional de Isolados) (GIUGLIANI et al., 2019b).

Criado em 2009, o CENISO é um registro nacional de isolados populacionais baseado em uma estratégia de rumores, estudando então subpopulações com doenças genéticas ou anomalias congênicas, visando avaliação de suas demandas, prevenção e cuidado. Rumores

são qualquer tipo de relato, oral ou escrito, da ocorrência incomum de um determinado fato, no caso uma suspeita de população isolada, e/ou ocorrência incomum de um distúrbio genético ou de malformação (CASTILLA; SCHULER-FACCINI, 2014).

Em estudo recente do CENISO foram avaliados 279 rumores, com 126 confirmados, dos quais a maioria eram doenças autossômicas recessivas (49,3%) em todas as regiões, mas principalmente na região Nordeste do Brasil, onde estavam localizados 39,7% dos *clusters* autossômicos recessivos (CARDOSO et al., 2019).

A maior prevalência de *clusters* de doenças genéticas na região nordeste, principalmente no Sertão, é provavelmente devido a diversos fatores, incluindo efeito fundador, isolamento geográfico e consanguinidade, como observado desde os primeiros estudos de Freire-Maia (CARDOSO et al., 2019; CASTILLA; SCHULER-FACCINI, 2014; FREIRE-MAIA, 1951, 1957).

A análise de sobrenomes, é uma ferramenta que pode contribuir com estudos populacionais na medida que reflete informações culturais, genealógicas e genéticas. Em estudo realizado com análise de isonímia (repetição de sobrenomes) na região nordeste, observou-se um índice de isonímia de 0,059 e foi encontrada uma correlação positiva entre o índice de isonímia e a frequência de nascidos vivos com anomalias congênitas. Os maiores índices foram observados nos estados de Alagoas, Sergipe e Pernambuco. Dentre os municípios, observou-se que as maiores taxas de isonímia se concentravam na região do Quilombo dos Palmares (CARDOSO-DOS-SANTOS et al., 2020).

Apesar de iniciativas de estudos em Genética Médica Populacional no Brasil, dados epidemiológicos nacionais acerca de doenças genéticas são escassos. Até 2020, esses dados estavam disponíveis apenas através do Programa Nacional de Triagem Neonatal - com banco de dados não amplamente disponível, e dos Serviços de Referência em Doenças Raras - com banco de dados registrado a partir do CID10 por procedimento realizado. Com o objetivo de suprir essa carência de dados epidemiológicos no país, em 2020 foi criada a Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) (FÉLIX et al., 2022).

2. JUSTIFICATIVA

Diante da importância crescente das Doenças Genéticas, Doenças Raras e Anomalias Congênitas, principalmente em países em desenvolvimento, faz-se necessária a realização de estudos epidemiológicos e registros dessas condições, de modo a caracterizar, determinar a prevalência e o impacto na saúde da população, orientando políticas públicas mais adequadas.

De modo a suprir a escassez de dados epidemiológicos nacionais acerca de doenças genéticas, a rede RARAS foi criada com o objetivo principal de realizar um inquérito sobre epidemiologia, achados clínicos, recursos diagnósticos e terapêuticos e custos das DRs no Brasil, cerca de 40 instituições foram incluídas, porém nenhum serviço de saúde do Estado do Maranhão é participante (ALVES et al., 2021; FÉLIX et al., 2022).

No Maranhão, considerando a prevalência clássica estimada das doenças raras como 8%, seriam esperados cerca de meio milhão de indivíduos afetados. Em 2012, foi realizada avaliação clínico-epidemiológica de 156 crianças e adolescentes com atraso global de desenvolvimento atendidos em serviço especializado, no entanto na época não havia amplo acesso a exames complementares para investigação diagnóstica, sendo um importante fator limitante do estudo (DORIQUEI, 2012). Este trabalho, portanto, visa a descrição do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos ambulatorialmente no SUS no estado do Maranhão, principalmente após a maior disponibilidade de acesso aos exames genéticos moleculares, identificando as doenças genéticas mais prevalentes, e sua distribuição geográfica no estado.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Realizar o levantamento de informações clínicas, epidemiológicas e geográficas dos pacientes portadores de condições genéticas no Maranhão no âmbito de atendimentos do SUS entre janeiro de 2019 a janeiro de 2021.

3.2 Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes encaminhados para avaliação de médico geneticista no âmbito do SUS no Maranhão.
- Estimar a prevalência e as categorias das condições genéticas diagnosticadas no Estado.
- Observar a ocorrência não usual de uma condição genética na população, bem como sua distribuição geográfica, procurando identificar possíveis *clusters*.

5. RESULTADO

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION AND SPATIAL ANALYSIS OF GENETIC DISORDERS IN A LOW RESOURCE REGION OF BRAZIL – THE STATE OF MARANHÃO

Manuscrito a ser submetido ao Journal of Community Genetics

Autores: Elis Vanessa de Lima Silva, Maria Juliana Rodvalho Doriqui, Stefany Brito de Azambuja, Thaylenne Vanessa Pinheiro da Silva, Airi Carvalho Mendonça, Emilly de Jesus Garcia Ataide, Jessica Cavalcante dos Santos de Paiva, Thayanne Christine Costa Araújo, Vinícios Olegario Mesquita Arraes, Lysandra Cristina Ferreira Santos, Silma Regina Ferreira Pereira, Lavínia Schüler-Faccini.

6. CONCLUSÃO

Conhecer dados epidemiológicos e moleculares sobre doenças raras e condições genéticas que afetam uma população é essencial para melhor atender às necessidades dos indivíduos afetados e promover estratégias de saúde pública para prevenção, diagnóstico e tratamento adequados.

A partir dos resultados obtidos, foi possível alcançar os objetivos do estudo de realização de levantamento de informações clínicas, epidemiológicas e geográficas dos pacientes portadores de doenças genéticas no Maranhão no âmbito de atendimentos do SUS, descrever o perfil epidemiológico dos pacientes encaminhados para avaliação de médico geneticista, estimar a prevalência e as categorias das doenças genéticas diagnosticadas no Estado, observar a ocorrência não usual de uma condição genética na população, bem como sua distribuição geográfica, procurando identificar possíveis clusters.

Foram observadas frequências mais baixas de desordens genéticas diagnosticadas em comparação com as estimativas da população global, indicando um subdiagnóstico de condições genéticas provavelmente devido a insuficiência de serviços especializados oferecidos pelo SUS no Estado. O estudo também mostra a influência da localização geográfica no acesso aos serviços de genética, com notável concentração de encaminhamentos da macrorregião Norte, principalmente da Ilha de São Luís, indicando potenciais barreiras de acesso aos serviços de genética tanto devido a fatores geográficos, como possivelmente fatores socioeconômicos e culturais.

Além disso, o estudo fornece informações sobre a frequência de consanguinidade, as condições genéticas com maior demanda ambulatorial, tipos de avaliações diagnósticas realizadas e rendimentos diagnósticos dos exames solicitados.

As limitações do estudo incluem viés de referenciamento das condições mais conhecidas e de manifestação da infância, com destaque para Trissomia do Cromossomo 21, outras condições com alterações dismórficas, Distrofia Muscular de Duchenne; bem como os resultados não representam os pacientes com condições graves (como Trissomia do 18 ou 13 e Erros Inatos do Metabolismo que se manifestam com intoxicação) avaliados durante internações e que geralmente evoluem com óbito precoce.

Adicionalmente, o acesso a exames moleculares e citogenéticos, que se tornaram mais acessíveis a partir de 2018 no estado após um processo de licitação para laboratório privado, tem sido fundamental para a obtenção de diagnósticos precisos e para um aconselhamento genético eficaz. O estudo atual permitiu ainda a formação de um banco de dados com os principais resultados obtidos, e pode assim orientar um direcionamento mais racional dos exames em contratos futuros.

Este estudo representa um marco importante por ser o primeiro a descrever o perfil genético-clínico-epidemiológico de uma amostra expressiva de pacientes submetidos à avaliação genética especializada no Maranhão.

7. PERSPECTIVAS

Esse estudo contribui para a compreensão do diagnóstico situacional das doenças raras e genéticas no Estado do Maranhão e destaca a necessidade de ampliação dos serviços de referência em Genética Médica para atender às necessidades de saúde da população maranhense, bem como fornece dados para orientar a formação de políticas públicas específicas, a exemplo da política de Epidermólise Bolhosa no Estado (ESTADO DO MARANHÃO, 2016), criada após um rumor sobre um *cluster* de Epidermólise Bolhosa Distrófica Autossômica Recessiva em 2016 (5 novos pacientes em 1 ano), a política pública e mobilização social, levou ainda a conscientização dos profissionais de saúde sobre essa condição e, com a disponibilidade de exames moleculares via pesquisa, foi possível uma melhor caracterização dessa população (MARIATH et al., 2019).

Tendo em vista a disparidade no acesso aos Serviços de Genética Estaduais, é esperado que a partir desse estudo, sejam organizadas estratégias para ampliar o acesso dos pacientes do interior do Estado, a esses serviços utilizando de estratégias como matriciamento e educação médica continuada para propiciar maior suspeição diagnóstica, otimizar a investigação inicial e ampliar o acesso a investigação e aconselhamento genético.

No mais, o investimento em recursos locais de diagnóstico, a exemplo do Laboratório de Citogenética do DeBio-UFMA, descontinuado em virtude de obstáculos na gestão política-administrativa, pode contribuir para redução de custos e formação de recursos humanos na área.

A formação de um registro prospectivo incluindo todos os centros especializados em genética do Estado, incluindo a avaliação de pacientes internados por condições genéticas, é essencial para obtenção mais acurada de dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes com Doenças Raras e Genéticas, de modo a estimar de forma mais acurada o tempo de atraso diagnóstico e o impacto destas condições na qualidade de vida do paciente e no sistema de saúde.

8. REFERÊNCIAS

ALVES, D. et al. Mapping , Infrastructure , and Data Analysis for the Brazilian Network of Rare Diseases: Protocol for the RARASnet Observational Cohort Study Corresponding Author : v. 10, n. January, 2021.

BERNARDINO, F. B. S. et al. Tendências da mortalidade neonatal no Brasil de 2007 a 2017. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 27, n. 2, p. 567–578, 2022.

BLENCOWE, H. et al. Rare single gene disorders: estimating baseline prevalence and outcomes worldwide. **Journal of Community Genetics**, v. 9, n. 4, p. 397–406, 1 out. 2018.

BORGES, G. M. A transição da saúde no Brasil: Variações regionais e divergência/convergência na mortalidade. **Cadernos de Saude Publica**, v. 33, n. 8, 2017.

BRASIL. **PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014 Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>.

BRASIL. **Saúde Brasil 2022 Análise da Situação de Saúde e uma Visão Integrada sobre os Fatores de Risco para Anomalias Congênitas**. [s.l: s.n.].

BRASIL. **Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde - Habilitações - 3507-Serviço de Referência**. Disponível em: <http://cnes2.datasus.gov.br/Mod_Ind_Habilitacoes_Listar.asp?VTipo=3507&VListar=1&VEstado=00&VMun=&VComp=&VContador=17&VTitulo=H>. Acesso em: 27 ago. 2023b.

BRASIL. **Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde - Habilitações - 3501-Atenção Especializada**. Disponível em: <http://cnes2.datasus.gov.br/Mod_Ind_Habilitacoes_Listar.asp?VTipo=3501&VListar=1&VEstado=00&VMun=&VComp=&VContador=2&VTitulo=H>. Acesso em: 29 ago. 2023c.

BRASIL. **Apresentação SINASC**. Disponível em: <<https://svs.aids.gov.br/daent/cgiae/sinasc/apresentacao/>>. Acesso em: 2 set. 2023.

BRONBERG, R. et al. Spatial and temporal analysis of infant mortality from congenital malformations in Brazil (1996-2010). **Journal of Community Genetics**, v. 5, n. 3, p. 269–282, 2013.

CARDOSO, G. C. et al. Clusters of genetic diseases in Brazil. **Journal of Community Genetics**, v. 10, n. 1, p. 121–128, 2019.

CARDOSO-DOS-SANTOS, A. C. et al. An invincible memory : what surname analysis tells us about history , health and population medical genetics in the Brazilian Northeast. **Journal of Biosocial Science**, p. 1–16, 2020.

CASTILLA, E. E.; SCHULER-FACCINI, L. From rumors to genetic isolates. **Genetics and Molecular Biology**, v. 1, p. 186–193, 2014.

CHAKRAVARTI, A. Magnitude of Mendelian versus complex inheritance of rare disorders. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 185, n. 11, p. 3287–3293, 1 nov. 2021.

CHRISTIANSON, A.; MODELL, B. Medical genetics in developing countries. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 5, p. 219–265, 2004.

COSTA, T. et al. Grebe Syndrome: Clinical and Radiographic Findings in Affected Individuals and Heterozygous Carriers. **American Journal of Medical Genetics**, v. 75, p. 523–529, 1998.

DORIQUEI, M. J. R. **Avaliação clínico-epidemiológica de crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos em serviço especializado de genética médica, São Luís-MA**. São Luís: Universidade Federal do Maranhão, 2012.

DRAGOJLOVIC, N. et al. The cost trajectory of the diagnostic care pathway for children with suspected genetic disorders. **Genetics in Medicine**, v. 22, n. 2, p. 292–300, 2020.

ESTADO DO MARANHÃO. **RESOLUÇÃO N° 74/2016 - CIB/MA**. **Diário Oficial Poder Executivo**, 22 jun. 2016.

EUROPEAN COMMISSION, D.-G. FOR R. AND I. **Collaboration : a key to unlock the challenges of rare diseases research**. Publications Office, , 2021.

FÉLIX, T. M. et al. Epidemiology of rare diseases in Brazil : protocol of the Brazilian Rare Diseases Network (RARAS - BRDN). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 4, p. 1–13, 2022.

FERREIRA, C. R. The burden of rare diseases. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 179, n. 6, p. 885–892, 18 jun. 2019.

FRANÇA, E. B. et al. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: Estimates from the Global Burden of Disease study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 46–60, 2017.

FREIRE-MAIA, A. Genetics of acheiropodia (" the handless and footless families of Brazil "). **Clinical Genetics**, v. 7, p. 98–102, 1975.

FREIRE-MAIA, A. Historical Note: The Extraordinary Handless and Footless Families of Brazil - 50 Years of Acheiropodia. **American Journal of Medical Genetics**, v. 9, p. 31–41, 1981.

FREIRE-MAIA, N. Frequencies of Consanguineous Marriages in Brazilian Populations. **American journal of human genetics J Hum Genet**, p. 194–203, 1951.

FREIRE-MAIA, N. Inbreeding in Brazil. **American journal of human genetics**, v. 9, n. 4, p. 284–298, 1957.

FREIRE-MAIA, N. Effects of Consanguineous Marriages on Morbidity and Precocious Mortality: Genetic Counseling. **American Journal of Medical Genetics**, v. 18, p. 401–406, 1984.

FREIRE-MAIA, N.; FREIRE-MAIA, A. Estimate of the Human Load of Mutations from Heterogeneous Consanguineous Samples. **Science**, v. 132, n. 3436, p. 1317, 1960.

GENETIC ALLIANCE; THE NEW YORK-MID-ATLANTIC CONSORTIUM FOR GENETIC AND NEWBORN SCREENING. **Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals**. Genetic AI ed. Washington (DC): [s.n.].

GIUGLIANI, L. et al. Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, n. 1 suppl 1, p. 305–311, 2019a.

GIUGLIANI, R. et al. Population medical genetics: translating science to the community. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, n. 1, p. 312–320, 2019b.

GONZALUDO, N. et al. Estimating the burden and economic impact of pediatric genetic disease. **Genetics in Medicine**, v. 21, n. 8, p. 1781–1789, 2019.

HOROVITZ, D. D. G. et al. Genetic services and testing in Brazil. **Journal of Community Genetics**, v. 4, n. 3, p. 355–375, 2013.

IBGE. **IBGE** | **Cidades**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/panorama>>. Acesso em: 19 jul. 2023.

KATE, L. P. et al. Community genetics . Its definition 2010. **J Community Genet**, v. 1, p. 19–22, 2010.

LAPPALAINEN, T.; MACARTHUR, D. G. From variant to function in human disease genetics. **Science**, v. 373, p. 1464–1468, 2021.

MARANHÃO. **Macrorregião de Saúde. Diário Oficial do Estado do Maranhão** Secretaria de Estado da Saúde, , 2018. Disponível em: <https://www.mpma.mp.br/arquivos/CAOPSAUDE/Anexo_Resolucao_CIBMA_nº_64-2018.pdf>

MARIATH, L. M. et al. An overview of the genetic basis of epidermolysis bullosa in Brazil : discovery of novel and recurrent disease-causing variants. n. April, p. 189–198, 2019.

MCCANDLESS, S. E.; BRUNGER, J. W.; CASSIDY, S. B. The Burden of Genetic Disease on Inpatient Care in a Children’s Hospital. **American Journal of Human Genetics**, v. 74, n. 1, p. 121–127, 2004.

MELO, D. G. et al. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). **Interface: Communication, Health, Education**, v. 21, n. Supl.1, p. 1205–1216, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SINASC-Sistema de Informações de Nascidos Vivos**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702>>.

MOURA, E. C. et al. Mortality in children under five years old in Brazil: evolution from 2017 to 2020 and the influence of COVID-19 in 2020. **Jornal de Pediatria**, v. 98, n. 6, p. 626–634, 1 nov. 2022.

N. FREIRE-MAIA; I. J. CAVALLI. Genetic Investigation in a Northern Brazilian Island I Population Structure. **Hum. Hered**, v. 28, p. 386–396, 1978.

NGUENGANG WAKAP, S. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 2, p. 165–173, 16 fev. 2020.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson Genetics in Medicine**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: History, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778–1797, 2011.

PASSOS-BUENO, M. R. et al. Genetics and genomics in Brazil: a promising future. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 2, n. 4, p. 280–291, 2014.

PROWS, C. A. et al. An Update of Childhood Genetic Disorders New Developments in a Well-Known. **Journal of Nursing Scholarship**, v. 45, n. 1, p. 34–42, 2013.

QUELCE-SALGADO, A. A New Type of Dwarfism with Various Bone Aplasias and Hypoplasias of the Extremities. **Acta genetica et statistica medica**, v. 14, p. 63–66, 1964.

RARE DISEASES INTERNATIONAL. **Operational Description of Rare Diseases**. Disponível em: <<https://www.rarediseasesinternational.org/description-for-rd/>>. Acesso em: 19 mar. 2023.

SCHEFFER, M. et al. **Demografia Médica no Brasil 2023**. São Paulo, SP: FMUSP, AMB, 2023.

SZWARCWALD, C. L. et al. Inequalities in infant mortality in Brazil at subnational levels in Brazil, 1990 to 2015. **Population Health Metrics**, v. 18, 30 set. 2020.

VIACAVA, F. et al. Desigualdades regionais e sociais em saúde segundo inquéritos domiciliares (Brasil, 1998-2013). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 7, p. 2745–2760, 2019.

VISSCHER, P. M. et al. Discovery and implications of polygenicity of common diseases. **Science**, v. 373, p. 1468–1473, 2021.

WHO. **Community genetics services: Report of a WHO Consultation on community genetics in low- and middle-income countries**. [s.l.] WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Community, 2011.

WOJCIK, M. H. et al. Infant mortality: the contribution of genetic disorders. **Journal of Perinatology**, v. 39, n. 12, p. 1611–1619, 2019.

WOJCIK, M. H. et al. The unrecognized mortality burden of genetic disorders in infancy. **American Journal of Public Health**, v. 111, n. S2, p. S156–S162, 2021.

8. ANEXOS

8.1 Anexo 1. Instrumento de Coleta

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS EM REGISTROS MÉDICOS

Coletante: _____ N°

Ficha:

Data da coleta: ____/____/____

1. IDENTIFICAÇÃO

a) Nome: _____ b) Prontuário:

c) Data de Nascimento ____/____/____ d) Idade na 1ª consulta:

e) Hospital []

[1] HIJM | [2] MACMA

f) Sexo []

[1] Feminino | [2] Masculino | [3] Indeterminado | [99] Ignorado

g) Cor/Etnia []

[1] Preto | [2] Branco | [3] Pardo | [4] Indígena | [99] Ignorado

h) Nacionalidade []

[1] Brasileira | [2] Exterior | [99] Ignorado

i) Naturalidade []

[1] MA | [2] Outro Estado,

Especificar: _____ | [99] Ignorado

j) Cidade _____

k) Procedência da família []

[1] São Luís | [2] Interior MA,

Especificar: _____ | [3] Outro Estado,

Especificar: _____ | [4] Exterior | [99] Ignorado

l) Especialidade que encaminhou: _____

m) Data da 1ª consulta ____/____/____

n) Escolaridade: []

[1] Analfabeto | [2] Fundamental Incompleto | [3] Fundamental Completo | [4] Ensino Médio Incompleto | [5] Ensino Médio Completo | [6] Superior Completo ou Incompleto | [99] Ignorado

2. DESENVOLVIMENTO (meses)

Sorriso Social:_____ | Sustento Cefálico:_____ | Sentou (apoio) :_____ | Sentou (sozinho) :_____ | Palavras:_____ | Andou:_____ | Formou Frases:_____

3. ANTECEDENTES GESTAÇÃO/HISTÓRIA PERINATAL

a) Gesta [] b) Para [] c) Aborto []

d) Uso de substâncias

[] Etilismo [] Tabagismo [] Drogas [] (se sim:_____)

[1] Sim | [2] Não | [99] Ignorado

e) Medicamentos []

[1] Nega | [2] Vitaminas | [8] Outro | [99] Ignorado

Sempre

especificar:

f) Intercorrências []

[1] Ausentes | [2] Hemorragia | [3] ITU | [4] Hiperêmese | [5] Convulsão | [6] DHEG | [7] Diabetes gestacional |

[8] Doença Infecto-Contagiosa, especificar_____ |

[9] Outra, especificar _____ | [99] Ignorado

g) Tipo de Parto []

[1] Vaginal | [2] Cesárea | [3] Fórceps | [99] Ignorado

h) Comprimento (cm):_____ i) Peso (g):_____ j) Perímetro Cefálico (cm):_____

k) APGAR 1º min: _____ l) APGAR 5º min: _____

m) Idade Gestacional: _____s _____d

n) Óbito neonatal prévio []

[1] Sim | [2] Não | [99] Ignorado

o) Necessidade de Reanimação []

[1] Sim | [2] Não | [99] Ignorado

p) Tempo de permanência na Maternidade (dias): _____

4. HISTÓRIA FAMILIAR

a) Consanguinidade parental [] b) Consanguinidade familiar []

c) Casos semelhantes []

[1] Ausente | [2] Irmãos | [3] Pai | [4] Mãe | [5] Primos | [6] Tios | [7] Avós | [8]

Outros: _____ | [99] Ignorado

d) Idade da mãe ao nascimento: _____ e) Idade do pai ao nascimento: _____

5. EXAME FÍSICO

a) Comprimento (cm): _____ b) Peso (g): _____ c) Perímetro Cefálico (cm): _____

d) Crânio/Face: []

[1] Anencefalia [2] Hidrocefalia [3] Encefalocele [4] Microtia [5] Macrocefalia

[6] Microcefalia [7] Micrognatia [8] Fenda palatina [9] Fenda labial [10] Fenda labial e palatina [11] Outros: _____ [99] Ignorado

b) Coluna: []

[1] Espinha bífida [2] Cifose [3] Lordose [4] Outros: _____ [99]

Ignorado

c) Tórax: []

[1] Pectus carinatum [2] Pectus excavatum [3] Hipertelorismo mamário [4]

Outro: _____ [99] Ignorado

d) Abdome: []

[1] Atresia anal [2] Onfalocele [3] Gastroquise [4] Prune Belly [5] Hérnia

Abdominal [6] Hepatomegalia [7] Esplenomegalia [8] Hérnia Inguinal [9] Outros: _____ [99] Ignorado

e) Membros: []

[1] Pés tortos congênitos [2] Banda de constrição congênita [3] Polidactilia pré-axial [4] Polidactilia pós-axial [5] Polidactilia – não especificada [6] Sindactilia [7] Defeitos de redução do(s) membro(s) [8] Geno varo [9] Geno valgo [10] Artrogripose [11] Frouxidão ligamentar [12] Outros: _____ [99] Ignorado

f) Pele: []

[1] Ictiose [2] Hiperelasticidade [3] Bolhas [4] Outros: _____ [99] Ignorado

f) Genitália: []

[1] DDS [2] Hipospadia [3] Epispádia [4] Criptorquidia [5] Outros: _____ [99] Ignorado

6. EXAMES COMPLEMENTARES

a) Triagem neonatal []

[1] Normal | [2] PKU | [3] HAC | [4] HbS | [5] Hipotireoidismo | [6] Fibrose Cística | [7] Deficiência de Biotinidase | [8] Não fez | [9] Outros: _____ [99] Ignorado

b) Triagem auditiva []

[1] Normal | [2] Alterada, _____ | [3] Não fez | [99] Ignorado

c) Teste do Olhinho/Reflexo vermelho []

[1] Normal | [2] Alterada, _____ | [3] Não fez | [99] Ignorado

d) Teste do coraçãozinho []

[1] Normal | [2] Alterada, _____ | [3] Não fez | [99] Ignorado

- e) Ecocardiograma []
 [1] Normal | [2] Alterado, _____
 | [3] Não fez | [99] Ignorado
- f) TC/RNM de crânio []
 [1] Normal | [2] Alterada, _____
 | [3] Não fez | [99] Ignorado
- g) Cariótipo []
 [1] Normal | [2] Alterado, _____
 | [3] Não fez | [99] Ignorado
- h) Array-CGH []
 [1] Normal | [2] Alterado, _____
 | [3] Não fez | [99] Ignorado
- i) MLPA [] _____
 [1] Normal | [2] Alterado, _____
 | [3] Não fez | [99] Ignorado
- j) Pannel [] _____
 [1] Normal | [2] Alterado, _____
 | [3] Não fez | [99] Ignorado
- k) Exoma []
 [1] Normal | [2] Alterado, _____
 | [3] Não fez | [99] Ignorado
- l) Outro teste molecular (_____) []
]
 [1] Normal | [2] Alterado, _____
 | [3] Não fez | [99] Ignorado
- m) Triagem EIM []
 [1] Triagem básica de MPS (Dosagem e Eletroforese de GAGs) | [2] Ácidos Orgânicos em Urina | [3] Dosagem de aminoácidos (HPLC) (Especificar material sangue/líquor/urina) | [4] Acilcarnitinas em tandem | [5] Aminoácidos em Tandem | [6] Cromatografia de Oligossacarídeos | [7] Cromatografia de Sialo-oligossacarídeos | [8]

Oxisteróis | [9] Very long chain fatty acids (VLCFA) | [10] Homocisteína | [11] Gb3 |
[12] Ensaio Enzimático, especificar _____ | [13]
Isoeletrofocalização de transferrina | [14] Quitotriosidase | [15]
Outro(s) _____ | [99] Ignorado

Se _____ alterados,
especificar: _____

**7. DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO/HIPÓTESE DIAGNÓSTICA/RESUMO
DOS ACHADOS:**

8. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO:

Data:

_____/_____/_____

9. GRANDE ÁREA []

[1] EIM | [2] Dismorfologia | [3] Oncogenética | [4] Neurogenética | [5]
Medicina reprodutiva | [6] Outro | [99] Ignorado

10. BASE GENÉTICA/ PADRÃO DE HERANÇA []

[1] Autossômica dominante | [2] Autossômica recessiva | [3] Ligada ao X | [3]
Mitocondrial | [4] Cromossômica | [5] Multifatorial | [6] Não se aplica | [99] Ignorado