



# Genética médica na atenção primária à saúde



**SBGM**  
Sociedade Brasileira  
de Genética Médica  
e Genômica

## Organização:

Angelina Xavier Acosta (UFBA)

Débora Gusmão Melo (EPM/UNIFESP)

Rachel Sayuri Honjo (HCFMUSP)

## Palestrantes:

Bibiana Mello de Oliveira

Dafne Dain Gandelman Horovitz

Erika Santos

Karolyne Raftopoulos

Laércio Moreira Cardoso-Júnior

Simone de Menezes Karam

Thiago Oliveira

Victor Evangelista de Faria Ferraz

# Política Nacional de atenção Integral às pessoas com Doenças Raras

## **Dafne Dain Gandelman Horovitz**

Médica Geneticista. Mestre em Clínica Médica e Doutora em Saúde Coletiva. Médica do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras teve como base o reconhecimento das necessidades assistenciais da população afetada e contou, em sua formulação, com a participação de representantes de organizações de pacientes, membros de sociedades científicas e gestores do SUS, que compuseram o Grupo de Trabalho que definiu o teor da política de saúde. Tal grupo de trabalho foi constituído em 2012 e coordenado pela equipe do Ministério da Saúde. Em 30 de janeiro de 2014 foi publicada a portaria GM/MS no. 199, instituindo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituindo incentivos financeiros de custeio. A portaria foi consolidada no anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação no. 2, em 28 de setembro de 2017.

No escopo da portaria, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. A atenção às doenças raras é subdividida em dois eixos:

## **I – Eixo I: composto pelas doenças raras de origem genética e organizado nos seguintes grupos:**

- a)** anomalias congênitas ou de manifestação tardia;
- b)** deficiência intelectual; e
- c)** erros inatos de metabolismo;

## **II – Eixo II: composto por doenças raras de origem não genética e organizado nos seguintes grupos:**

- a)** infecciosas;
- b)** inflamatórias;
- c)** autoimunes;
- d)** outras raras não genéticas.

Vários pré-requisitos são necessários para que um serviço seja credenciado como serviço de referência ou serviço de atenção especializada em doenças raras. No caso das doenças raras genéticas, o serviço só pode ser credenciado se houver um médico geneticista responsável. A política, tendo como objetivo induzir o credenciamento dos serviços e a atenção integral a esse grupo de doenças, prevê incentivo financeiro, com repasse fixo mensal de verba de custeio para equipes multidisciplinares. Além do incentivo fixo mensal, a remuneração é feita através de APACs (autorização de procedimentos de alta complexidade), que tem como foco o paciente. O valor do repasse inclui os exames para investigação diagnóstica. Vários exames genéticos anteriormente ausentes foram incluídos na lista de procedimentos do SUS (estratégias de investigação molecular como PCR, array-CGH, Southern blot e sequenciamento de nova geração, testes de investigação para erros inatos do metabolismo, dentre outros).

Além disso, foram revisados os valores para exames citogenéticos (cariótipo em sangue e tecidos) e também incluído o aconselhamento genético como procedimento no sistema de informações ambulatoriais.

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras tem como objetivo a organização da rede de atendimento para prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação. Dentro da lógica organizacional do SUS, esse cuidado deve ser feito por meio de avaliações individualizadas das equipes multidisciplinares nos diversos serviços de saúde do país, como unidades de atenção básica, hospitais universitários, centros especializados de reabilitação e atenção domiciliar.

A Política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e oportunizar a melhoria da qualidade de vida das pessoas por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

Atualmente há 37 estabelecimentos habilitados como Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras e Serviços de Referência em Doenças Raras. A publicação da Política em 2014 foi um marco fundamental para a integração definitiva da genética médica no SUS, embora ainda haja muito a ser feito. Mais serviços precisam ser integrados à rede para maior abrangência nacional. Em início de 2024 foi constituída câmara técnica assessora de doenças raras, que vem trabalhando em questões operacionais e certamente auxiliará na expansão e maior efetividade da rede.

Abaixo estão listadas as portarias citadas neste texto. Recomendamos visita ao portal da política de doenças raras, onde podem ser localizados os serviços de referência já credenciados e também os procedimentos incluídos na política (referências 4 e 5).

## Referências

- Brasil, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Portaria N° 199, de 30 de 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. Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)

- Brasil, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Anexo XXXVIII - Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria de consolidação). Disponível em: ☒

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002\\_03\\_10\\_2017.html#ANEXOXXXVIII](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOXXXVIII)

- Brasil, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Portaria GM/MS N° 3.132, de 19 de fevereiro de 2024 Altera o Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS n° 2, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras - CTA de Doenças Raras, no âmbito do Ministério da Saúde. Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2024/prt3132\\_20\\_02\\_2024.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2024/prt3132_20_02_2024.html)

- Brasil, Ministério da Saúde. Portal de Doenças Raras no SUS [Internet]. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>

- Brasil, Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras [Internet]. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude>

# ANOMALIAS CONGÊNITAS



## **Lavínia Schuler-Faccini**

Médica Geneticista. Mestre e Doutora em Genética e Biologia Molecular. Professora do Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **Laércio Moreira Cardoso Júnior**

Médico Geneticista. Médico de Família e Comunidade. Mestre e doutorando em Genética e Biologia Molecular na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médico Geneticista na Santa Casa de Porto Alegre. Professor Assistente na Universidade Feevale.

## **Doenças genéticas**

As doenças ou condições genéticas são causadas por alterações no material genético, sejam nos genes ou nos cromossomos. Estas alterações podem ser herdadas ou ocorrerem de forma esporádica naquele indivíduo. Apesar das condições genéticas estarem presentes desde antes do nascimento (congênitas) elas podem se manifestar mais tarde na vida, mesmo na época adulta.

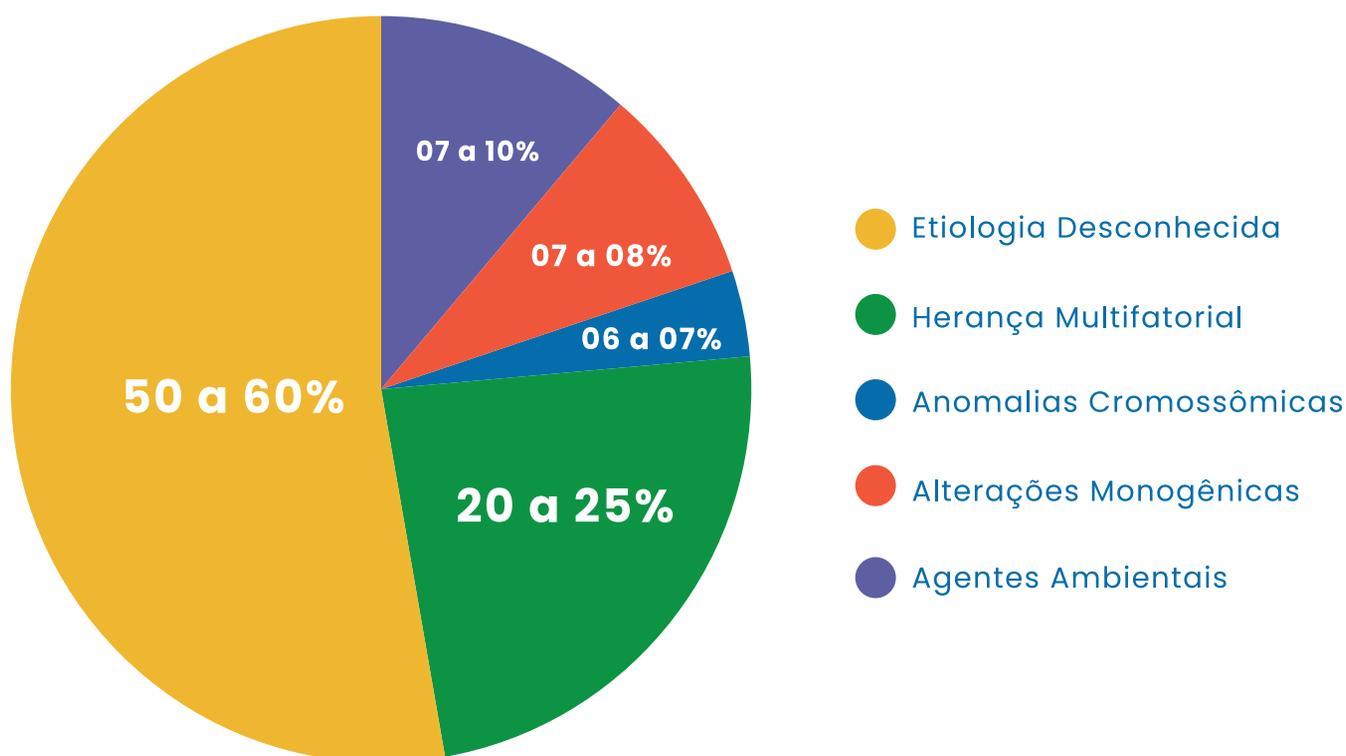
## **O que se sabe sobre anomalias congênitas?**

As anomalias congênitas (AC), também conhecidas por termos antigos como defeitos congênitos, são alterações do desenvolvimento presentes ao nascimento, podendo ser do tipo estrutural, funcional ou metabólico, e resultam em uma série de comprometimentos ou deficiências.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, nascem cerca de 8 milhões de crianças com AC por ano (3 a 6% dos nascimentos), sendo uma importante causa de mortalidade abaixo dos cinco anos em todo o mundo. No Brasil, atualmente é a segunda causa de mortalidade infantil no primeiro ano de vida, de acordo com dados dos sistemas de informação do Ministério da Saúde.

## O que causa uma anomalia congênita?

As causas ou fatores de risco para AC podem ser genéticas, ambientais ou multifatoriais (quando atuam em conjunto fatores de risco ambientais e genéticos). Para muitos deles, a causa ainda não é conhecida, enquanto que outros fatores estão sendo elucidados com o avanço das pesquisas científicas (Figura 1).



**Figura 1.** Etiologia (causas) de anomalias congênitas. Fonte: Moore & Persaude, 2020.

## Alguns exemplos:

### Fatores genéticos:

Alterações cromossômicas, como a trissomia do cromossomo 21, conhecida como síndrome de Down; alterações/variantes em genes (no nível do DNA), como a síndrome do X-frágil, etc.

### Fatores ambientais:

Uso de alguns medicamentos durante a gestação, infecções congênitas, exposição à radiação, cigarro, cafeína em excesso, consumo de álcool, contato com metais pesados, etc. São chamados também de agentes teratogênicos e muitos podem ser prevenidos durante o planejamento da gravidez ou pré-natal (saiba mais na página do SIAT – Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos localizado em Porto Alegre (<https://www.gravidezsegura.org/>) e no SIAT da Bahia (<https://siat.ufba.br>) (Figura 2).



**Figura 2.** Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos em Porto Alegre e na Bahia.  
Fonte: <https://www.gravidezsegura.org/>; <https://siat.ufba.br/>.

## Quais são os tipos de anomalias congênitas?

As AC podem ser classificadas de acordo com sua gravidade em menores (dismorfias, ou seja, alterações sem consequências clínicas ou estéticas graves podendo ser variação normal da população ou mesmo familiar) e maiores, ou seja, que alteram função de órgãos ou causam problemas estéticos graves. São mais raras, e precisam de tratamento. Pode ainda ser uma AC isolada, quando ocorre sem outras anomalias associadas, ou múltipla, com diversas AC associadas. As AC múltiplas geralmente estão associadas a síndromes reconhecidas.

## Quando devo suspeitar de uma anomalia congênita?

Os sinais e sintomas das AC podem já ser detectados durante o período pré-natal ou ao nascimento, principalmente quando as alterações são estruturais, como pé torto congênito, fendas orais, entre outras. Outras podem ser detectadas mais tardiamente na vida, como cardiopatias congênitas e alterações internas não visíveis ao nascimento. É fundamental o exame físico completo do recém-nascido (Figura 3) e todos os testes da triagem neonatal (teste do pezinho, olhinho, coraçãozinho, orelhinha e linguinha), bem como o seguimento clínico e acompanhamento do desenvolvimento. Em todos os casos, é importante também conhecer a história familiar para avaliar o risco. Se houver suspeita de AC, a conduta apropriada é realizar a investigação para a definição do diagnóstico e causas, a fim de orientar a família sobre tratamentos disponíveis e aconselhamento genético.



Figura 2. Exame físico da criança e cuidados de puericultura. Fonte: <https://br.freepik.com/>.

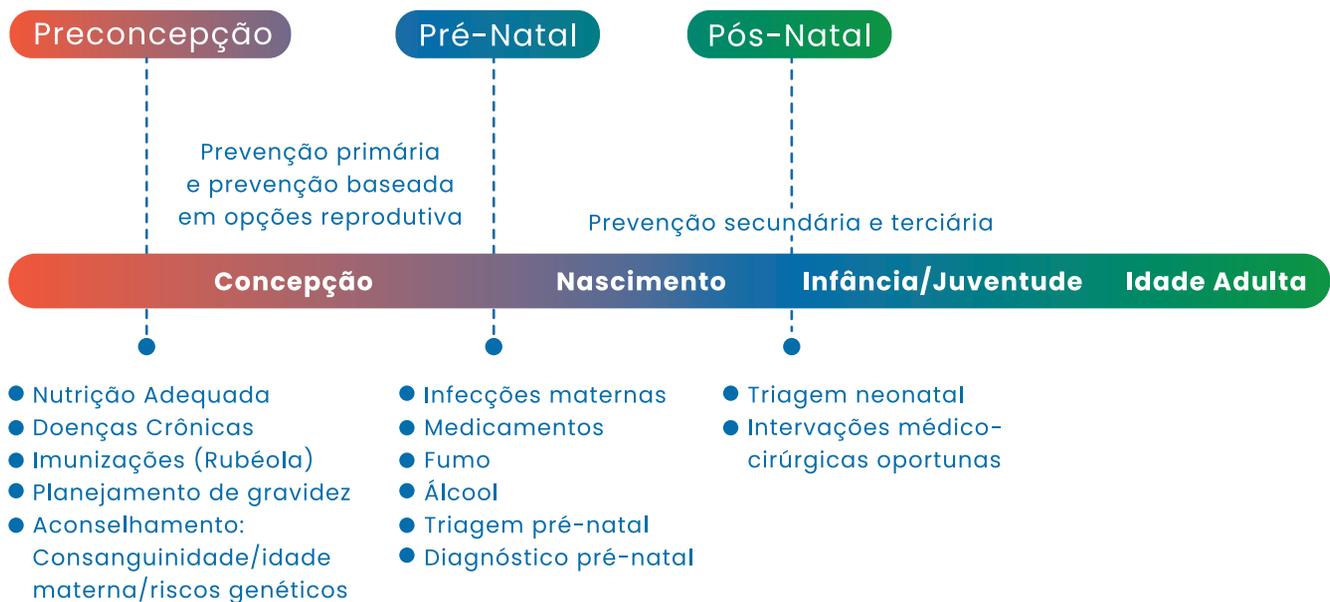
## Como manejar e prevenir as anomalias congênitas?

Após a identificação ou diagnóstico de uma AC, a mesma deve ser notificada nos sistemas de informação. As AC identificáveis ao nascimento devem ser registradas na Declaração de Nascido Vivo (DNV). Em alguns casos, há tratamento médico ou cirúrgico disponível. A maioria dos casos vai necessitar de terapias de reabilitação com equipe multidisciplinar, bem como atenção integral nos serviços de saúde e apoio pedagógico para aprendizado escolar e inclusão social. Além disso, é fundamental encaminhar para avaliação genética e realização do aconselhamento genético.

O aconselhamento genético tem por objetivo orientar os pacientes e familiares, fornecendo informações e apoio às famílias em risco, para permitir que estes compreendam o diagnóstico, o curso provável da condição, as medidas de controle existentes e os riscos de recorrência entre os familiares. Muitas AC podem ser prevenidas em diferentes níveis de atenção ao longo da vida, seja da pré-concepção à vida adulta, devendo os profissionais de saúde estar atentos a essas oportunidades para a garantia de uma melhor qualidade de vida das pessoas e famílias com AC (Figura 4).

## Prevenção de Defeitos Congênitos

Fatores determinantes socioeconômicos, culturais e políticos



**Figura 4.** Ações de prevenção de AC em diferentes níveis de atenção à saúde. Fonte: 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. Brasília, DF: MS, 2021.

# Materiais complementares de apoio:

- A)** Curso de vigilância de anomalias congênicas da plataforma Lúmina - UFRGS:

<https://lumina.ufrgs.br/course/view.php?id=143#section-2>

- B)** Vídeo do exame físico do recém-nascido com foco no diagnóstico de anomalias congênicas:

<http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/video-exame-fisico-recem-nascido.mp4>

- C)** Aplicativo descritivo de anomalias congênicas - Global Birth Defects Description and Coding (GBDDC):

<https://globalbirthdefects.tghn.org/download-birth-defects-surveillance-app/>

- D)** Demais instruções e materiais na plataforma do Ministério da Saúde:

<http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/>

# Referências

- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Crônicas não Transmissíveis. Saúde Brasil 2022: análise da situação de saúde e uma visão integrada sobre os fatores de risco para anomalias congênitas. Brasília, DF: MS, 2023. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saudebrasil\\_2022\\_analise\\_anomalias\\_congenitas.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saudebrasil_2022_analise_anomalias_congenitas.pdf)
- 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. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_brasil\\_anomalias\\_congenitas\\_prioritarias.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_anomalias_congenitas_prioritarias.pdf)
- Melo DG, Félix TM, Kawahira RSH, Maia RE, Acosta AX, Lim, MAFD, Vieira MW, Pinto LLC, Perrone E, Zen PRG, Couto RGT, Oliveira BM, Souza CFM, Artigalas OAP, Ribeiro E. Genética para Profissionais na Atenção Primária à Saúde. SBGM/Interfarma, 2023. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/uploads/cartilha.pdf>
- Moore Keith M, Persaude TVN. Embriologia Clínica. [Rio de Janeiro]: Grupo GEN, 2020.
- SESAB, 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: [https://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/03/20211021-Impresso-Cartilha-doencas-geneticas\\_final-1.pdf](https://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/03/20211021-Impresso-Cartilha-doencas-geneticas_final-1.pdf)
- Vieira, T; Giugliani, R. Manual de Genética Médica para Atenção Primária à Saúde. 1ª ed. Porto Alegre: Grupo A – Artmed, 2013.

# DEFICIÊNCIA INTELECTUAL



## **Bibiana Mello de Oliveira**

Médica Geneticista. Mestre em Genética aplicada à Medicina e Doutora em Genética e Biologia Molecular. Pesquisadora no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e na Rede Nacional de Doenças Raras. Professora de Genética clínica na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

## **Simone de Menezes Karam**

Médica Geneticista. Mestre e Doutora em Saúde da Criança - UFRGS. Professora Associada de Genética Médica e Pediatria na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande do Sul.

## Introdução

Os transtornos de neurodesenvolvimento (TND) são condições não progressivas manifestadas na infância que resultam em problemas no desenvolvimento cerebral/ órgãos sensoriais associados a déficits nas funções do dia-a-dia. Alguns exemplos de TND são paralisia cerebral, epilepsia, autismo, surdez bilateral, cegueira e deficiência intelectual (DI), objeto deste trabalho.

# Definição

A DI é uma condição caracterizada por limitações no funcionamento intelectual, o que inclui raciocínio, resolução de problemas, planejamento, pensamento abstrato e aprendizagem, associada a impedimentos no comportamento adaptativo (comunicação, cuidados pessoais, autonomia, saúde, segurança, lazer). Essas características devem estar presentes desde a infância, antes dos 18 anos de idade, caracterizando-a como uma desordem do desenvolvimento (Schalock et al., 2010).

A DI tem impacto médico, educacional e social (Moeschler e Shevell, 2012). Mas como avaliar objetivamente? Um quociente de inteligência (QI) menor ou igual a 70 e alteração em pelo menos uma área do comportamento adaptativo são diagnósticos de DI (Melo et al., 2023). Um teste neuropsicológico formal para avaliar uma escala de QI nem sempre está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), assim a suspeita clínica precoce seguida de investigação é fundamental.

Geralmente, pessoas com DI levam mais tempo para aprender mesmo informações simples, demoram a se alfabetizar, têm dificuldade para compreender o que os outros falam e costumam apresentar dificuldades escolares em diversas áreas.

Pessoas com DI enfrentam não apenas desafios médicos, mas também podem enfrentar barreiras sociais e culturais, como o estigma, a discriminação e a exclusão social.

# Epidemiologia

A DI acomete 1 a 3% da população mundial (Schalock et al., 2010). No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), isso implica em 1,4% ou 2,6 milhões de pessoas. Um estudo de base populacional no Brasil encontrou 4% de acometidos, sendo a etiologia genética a segunda mais frequente (Karam et al., 2015). Segundo outro estudo, a estimativa é de 800 mil pessoas com DI de etiologia genética (CFM, 2018).

## Classificação

A DI pode ser classificada de acordo com o QI ou conforme o nível de suporte necessário ao indivíduo, como mostram as **Tabelas 1 e 2**.

### Tabela 1.

Classificação da DI conforme o nível de suporte necessário.

<b>Gravidade da DI</b>	<b>Nível de suporte</b>
<b>Leve</b>	Pode viver de forma independente com níveis mínimos de suporte
<b>Moderada</b>	Vida independente pode ser alcançada com níveis moderados de apoio, como aqueles disponíveis em casas de grupo
<b>Grave</b>	Requer assistência diária com atividades de autocuidado e supervisão de segurança
<b>Profunda</b>	Requer cuidados 24 horas por dia

Fonte: Schalock et al., 2010.

## Tabela 2.

Classificação da DI conforme o QI.

Quociente de Inteligência	Grau
Inferior a 20	<b>Profunda</b>
20–34	<b>Grave</b>
35–49	<b>Moderada</b>
50–69	<b>Leve</b>

Fonte: Luckasson et al., 1997.

## Fatores de Risco

A DI pode ser causada por doenças genéticas, doenças do metabolismo, complicações na gravidez e no parto e doenças neurológicas. Exposição a fatores de risco, como baixo nível socioeconômico, aumentam sua chance de ocorrência.

Detectar fatores de risco e rastrear possíveis atrasos no desenvolvimento precocemente por meio dos marcos do desenvolvimento infantil é papel da puericultura ou consulta pediátrica de rotina, realizada pelo pediatra ou pelo médico da atenção primária à saúde (APS). A detecção precoce viabilizará a intervenção também precocemente, levando a um melhor desempenho e melhor qualidade de vida (Brasil, Ministério da Saúde: Diretrizes de Estimulação Precoce, 2016). Os fatores de risco para DI são listados no **Quadro 1**.

## Quadro 1.

### Fatores de risco para DI.

Sexo masculino

Idade materna acima dos 30 anos

Gestações múltiplas

Baixo peso no nascimento

Microcefalia

Prematuridade

Desnutrição

Deficiência/Carência de Ferro

Anóxia/Hipóxia cerebral

Baixa escolaridade dos genitores



## Etiologia

A etiologia da DI pode ser de causa ambiental, genética ou multifatorial, havendo mais de 1.700 patologias relacionadas à DI de causa genética. No entanto, a grande variedade de manifestações clínicas e alterações genéticas, além da dificuldade para identificar o tipo de herança envolvido, pode resultar em atraso no diagnóstico (Patel et al., 2020).

Pode aparecer isoladamente (não sindrômica), ou associada a características dismórficas faciais ou outras anomalias morfológicas ou doenças multissistêmicas (DI sindrômica). Além disso, a DI pode estar associada a múltiplas desordens neuropsiquiátricas e/ou neurocomportamentais, como autismo e epilepsia (Vissers et al., 2016).

Dentre as causas ambientais, destacam-se as originárias de exposição a agentes teratogênicos, substâncias ou fatores que podem causar danos ao embrião ou feto durante a gestação por interferir nos processos de desenvolvimento.

Esses agentes incluem, por exemplo, o uso de álcool, algumas infecções, certos medicamentos e a exposição a substâncias tóxicas durante a gravidez.

Definir a etiologia da DI é fundamental para estabelecer o tratamento, aconselhamento genético, planejamento familiar e suporte, assim como para vigilância e implementação de programas preventivos (Schalock et al., 2010; Moeschler e Shevell, 2014; Parsamanesh e Miri-Moghadam, 2018).

## Como suspeitar de DI?

Existem muitos sinais de alerta para os quais se deve atentar desde o período pré-natal, como apresentado no **Quadro 2**. A história familiar também pode dar muitas informações, devendo sempre ser detalhada, investigando pelo menos três gerações. Além de uma história clínica detalhada, o exame físico atentando para antropometria e características dismórficas (traços físicos fora do padrão habitual de variação humana, como alterações na forma do crânio, orelhas, olhos, mãos ou pés, por exemplo) é essencial.

## Quadro 2.

### Sinais de alerta para DI.

Pré-natal	Perinatal	Pós-natal	História Familiar
<ul style="list-style-type: none"><li>● Gestação não desejada/ planejada;</li><li>● Exposição a teratógenos (ex: álcool, medicações, infecções);</li><li>● Doenças maternas crônicas (ex: diabetes, hipotireoidismo, epilepsia);</li><li>● Desnutrição materna;</li><li>● Falta de acesso a atendimento pré-natal.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Prematuridade;</li><li>● Sofrimento fetal e complicações do parto;</li><li>● Encefalopatia hipóxico-isquêmica;</li><li>● Baixo peso de nascimento;</li><li>● Escore de Apgar baixo;</li><li>● Icterícia;</li><li>● Convulsões.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Infecções do sistema nervoso central;</li><li>● Traumatismo craniano;</li><li>● Convulsões;</li><li>● Hospitalizações;</li><li>● Atraso nos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor;</li><li>● Dificuldades alimentares;</li><li>● Alterações de comportamento ou sensoriais.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Idade dos pais;</li><li>● Consanguinidade;</li><li>● Recorrência familiar;</li><li>● Óbitos neonatais ou infantis sem causa definida na família;</li><li>● História familiar de transtorno de desenvolvimento e/ou de comportamento;</li><li>● Dificuldade de aprendizagem.</li></ul>

Ferramentas simples de triagem, como a avaliação dos marcos do desenvolvimento infantil e escalas comportamentais, podem ser utilizadas para suspeitar de atraso no desenvolvimento e estão disponíveis na caderneta da criança do Ministério da Saúde (<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/caderneta>). A identificação precoce é essencial e deve ser seguida de um plano de encaminhamento para especialistas, quando necessário.

# Tratamento

Não existe um tratamento curativo. O tratamento baseia-se nas seguintes recomendações:

- Abordagem multidisciplinar
- Intervenção precoce
- Estímulo no ambiente familiar
- Tempo ótimo para intervenção: início até os anos pré-escolares
- Educação inclusiva e atendimento educacional especializado

Suporte contínuo às pessoas com DI e suas famílias é essencial. Isso inclui o acompanhamento regular do desenvolvimento, intervenções precoces focadas no estímulo ao ambiente familiar e encaminhamentos para programas de educação especial e inclusão escolar. A APS pode coordenar o cuidado com uma equipe multidisciplinar, garantindo uma abordagem integral e ajustada às necessidades individuais. Este suporte é essencial para melhorar a autonomia e a qualidade de vida das pessoas com DI.

# Prevenção

- Planejamento gestacional;
- Medidas educativas para reduzir ingestão de álcool e demais teratógenos;
- Atendimento pré e perinatal adequados;
- Triagem neonatal (teste do pezinho, orelhinha, olhinho, coraçãozinho, linguinha);
- Imunização, nutrição adequada mãe/bebê, ácido fólico periconcepcional.

O compromisso com o desenvolvimento infantil inclui escuta, observação e ação: Na atenção primária, prevenir, identificar cedo e encaminhar com responsabilidade são pilares do cuidado na deficiência intelectual.

# Referências

- Brasil, IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico [Internet]. 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>
- Brasil, Ministério da Saúde. Primeira Infância. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/primeira-infancia>
- CFM, Conselho Federal de Medicina. Genética médica para não especialistas: o reconhecimento de sinais e sintomas. Conselho Federal de Medicina. – Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2018. Disponível em <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1436683/issue-90306a0237c000d33f4dbd3f8f41ba7c.pdf>
- Flore LA, Milunsky MJ: Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual Disability. Seminar Pediatr Neurol 2012; 19: 173–180.
- Karam SM, Riegel M, Segal SL, Félix TM, Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Giugliani R, Black M. (2015). Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a population-based study. American journal of medical genetics. Part A, 167(6), 1204–1214.
- Luckasson R et al. Mental Retardation: definition. classification and systems of supports. 9a ed. Washington, AAMR, c1992, 1997.
- Melo DG, Félix TM, Kawahira RSH, Maia RE, Acosta AX, Lim, MAFD, Vieira MW, Pinto LLC, Perrone E, Zen PRG, Couto RGT, Oliveira BM, Souza CFM, Artigalas OAP, Ribeiro E. Genética para Profissionais na Atenção Primária à Saúde. SBGM/Interfarma, 2023. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/uploads/cartilha.pdf>
- Moeschler JB, Shevell M: Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. Pediatrics 2014; 134:e903–e918.
- Parsamanesh N, Miri-Moghadam E. Novel Insight in to Intellectual Disability: A review Article. Cell Tissue, 5(4): e84401, 2018.
- Patel DR, Cabral MD, Ho A, Merrick J. A clinical primer on intellectual disability. Transl Pediatr. 2020;9(Suppl 1):S23–35.
- Schalock RL, Borthwick-Duffy SA, Bunthix WHE, Coulter DL, Craig EPM: Intellectual disability: definition, classification, and systems of supports. Washington: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, 2010.
- Schalock RL, Luckasson R, Tassé MJ. Intellectual disability: Definition, diagnosis, classification, and systems of supports (12th ed.). American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, 2021.
- Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. Nat Rev Genet. 2016;17(1):9–18.

# CÂNCER HEREDITÁRIO



## **Rayana Elias Maia**

Médica geneticista. Mestre em Genética. Professora do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba.

## **Victor Evangelista de Faria Ferraz**

Médico geneticista. Mestre e Doutor em Genética. Professor do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo.

## **O que sabemos sobre o Câncer?**

É o conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células. Isso ocorre devido a variações genéticas, ou seja, alterações no DNA da célula, que geram instruções erradas para as suas atividades. E assim, as células se dividem de forma desorganizada, invadem tecidos e órgãos e podem se espalhar para outras regiões do corpo (metástase).

Algumas alterações genéticas relacionadas com a carcinogênese podem ser herdadas, mas dependem de outros fatores para manifestar a doença. O estilo de vida pode contribuir para a ocorrência de câncer, destacando-se o hábito de fumar, uso de álcool, sedentarismo, exposição excessiva ao sol, infecções virais (como HPV, hepatites, etc.), entre outros. O câncer é muito frequente na população: no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, o tipo mais frequente é o câncer de próstata, em homens, e, para mulheres, o câncer de mama.

## Quais os tipos de câncer?

Podem ser classificados de acordo com localização e tipo histológico, mas também quanto à sua causa como familiar/hereditário ou esporádico.

O câncer esporádico é o mais comum e pode atingir cerca de 10% da população geral. Está associado com estilo de vida e fatores de risco ambientais.

O câncer familiar/hereditário é mais raro e acontece em cerca de 5-10% dos casos de câncer em geral. Está associado à predisposição genética por alterações herdadas, representadas normalmente por uma variante genética em um único gene. Pode ter surgimento mais precoce e história familiar de recorrência de tumores.

## O que causa o câncer esporádico?

Este tipo de câncer é normalmente causado pelo acúmulo de mutações genéticas ao longo da vida, associado ao envelhecimento e aos diversos fatores de risco (Figura 1), sem que exista necessariamente história familiar de tumores. Representam cerca de 90% dos casos de câncer que ocorrem em pacientes adultos.

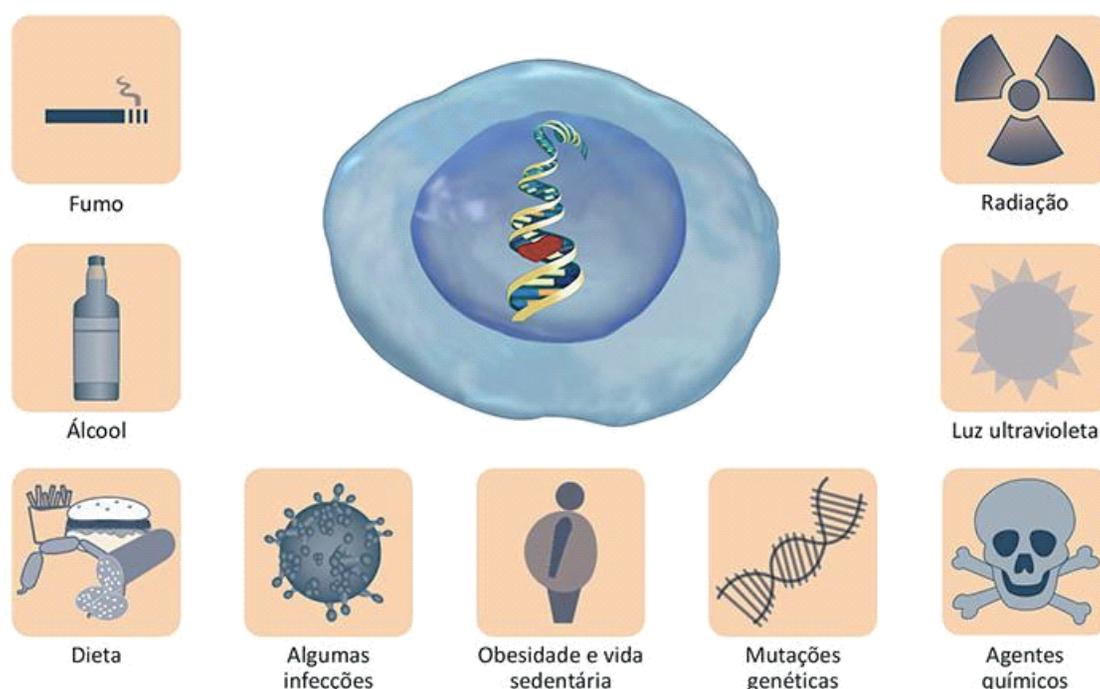


Figura 1. Fatores de risco relevantes para o surgimento de câncer. Fonte: Instituto Vencer o Câncer (<https://vencercancer.org.br/o-que-e-cancer/fatores-de-risco/>).

# O que causa o câncer hereditário/familiar?

Ocorrem em pessoas que já possuem uma variante genética germinativa (presente desde o embrião em todas as células) em um gene importante relacionado direta ou indiretamente ao câncer. Esta alteração pode ter sido herdada da mãe ou do pai e pode ser passada adiante para os filhos.

Quando um indivíduo nasce com alteração em um gene relacionado ao câncer hereditário, a outra cópia normal do gene pode suprir sua função até o momento em que, ao longo da vida, também é afetada e a célula é mais propensa a tornar-se tumoral. Por isso, é comum os tumores ocorrerem em idade mais precoce que o esperado (antes dos 50 anos) e independente da presença de fatores de risco externos ou ambientais. Além disso, podem ocorrer outros casos de câncer na família.

Os tumores mais frequentemente associados a alterações genéticas hereditárias são: câncer de mama, câncer de cólon e reto, câncer de ovário e câncer de tireoide. Importante lembrar, no entanto, que nem todo indivíduo que herda uma predisposição genética irá desenvolver o câncer.

A realização de aconselhamento genético para indicação correta de testes genéticos, assim como para um planejamento de acompanhamento cuidadoso e suporte psicológico adequado é fundamental. A identificação de variantes através de testes genéticos auxilia na indicação mais adequada não apenas de exames complementares, mas também de medidas profiláticas e tratamento diferenciado, tanto naqueles já afetados com tumores e em risco de desenvolvimento de outros, como para familiares assintomáticos (essas medidas atualmente estão preconizadas no Guia da Prática Clínica em Oncologia, disponível em: NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology, disponível em [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)).

# Como identificar a necessidade de avaliação de uma pessoa ou família para predisposição ao câncer hereditário/familiar?

Existem alguns critérios gerais para suspeita de predisposição ao câncer em uma pessoa ou família. A história pessoal e familiar de câncer deve ser explorada cuidadosamente, conforme sugerido na Tabela 1.

## Tabela 1.

### Crítérios gerais para suspeita de predisposição ao câncer em uma pessoa ou família.

Idade precoce de início do câncer (por exemplo, câncer de mama na pré-menopausa, ou intestino antes dos 50 anos).

Vários cânceres primários em um único indivíduo (por exemplo, câncer intestino e útero/endométrio).

Câncer em órgãos pareados ou doença com vários focos (por exemplo, câncer de mama bilateral ou câncer renal multifocal).

Agrupamento do mesmo tipo de câncer em parentes próximos (por exemplo, mãe, filha e irmãs com câncer de mama).

Cânceres que ocorrem em múltiplas gerações de uma família.

Ocorrência de tumores raros (por exemplo, retinoblastoma, carcinoma adrenocortical, tumor de células da granulosa do ovário, melanoma ocular ou câncer duodenal).

Ocorrência de câncer de origem epitelial, como câncer de ovário, câncer de trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário.

Apresentação incomum de câncer (por exemplo, câncer de mama masculino).

Histologia tumoral incomum (por exemplo, carcinoma medular da tireoide).

Cânceres raros associados a anomalias congênitas (por exemplo, tumor de Wilms e anomalias genitourinárias).

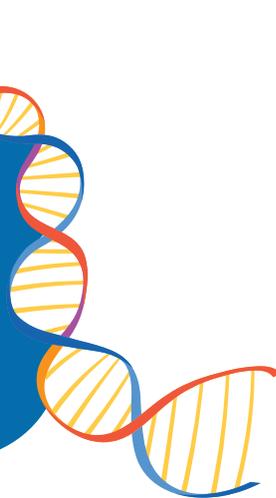
Populações geográficas ou étnicas conhecidas por apresentarem alto risco de câncer hereditário (por exemplo, herança Ashkenazi e variantes patogênicas em BRCA1/BRCA2).

Fonte: National Cancer Institute  
(<https://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/genetics/risk-assessment-hp-pdq>).

## Referências

- Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2009. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//rede-nacional-cancer-familiar-2009.pdf>
- Instituto Oncoguia. [Internet]. Disponível em <http://www.oncoguia.org.br/>
- NCCN, National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. Disponível em: <https://www.nccn.org/>
- NCI, National Cancer Institute. [Internet]. Disponível em : <https://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/genetics/risk-assessment-hp-pdq>
- SESAB, 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: [https://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/03/20211021-Impresso-Cartilha-doencas-geneticas\\_final-1.pdf](https://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/03/20211021-Impresso-Cartilha-doencas-geneticas_final-1.pdf)

# TRIAGEM NEONATAL E ERROS INATOS DO METABOLISMO



## **Bruno Guimarães Marcarini**

Médico Geneticista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## **Tatiana Amorim**

Médica Geneticista. Mestre em Medicina e Doutora em Ciências. Professora do Curso de graduação em Medicina da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, Bahia.

## **O que são erros inatos do metabolismo (EIM)?**

EIM são um grupo de condições genéticas causadas por alterações em genes que codificam proteínas (na maioria das vezes enzimas) envolvidas na produção, degradação, transporte ou armazenamento de moléculas do nosso organismo. Estas alterações podem prejudicar a adequada utilização dos aminoácidos, carboidratos, gorduras e outras substâncias e resultar em danos importantes para as células.

As manifestações clínicas são bastante heterogêneas e dependem dos impactos moleculares e bioquímicos decorrentes do comprometimento na rota metabólica. Os EIM podem ser divididos em três grupos principais:

## Grupo 1:

Para uma parte dos EIM, a falha no processamento de uma dada substância pode resultar em acúmulo tóxico de moléculas intermediárias. Nestes casos, os primeiros sinais e sintomas podem aparecer já no período neonatal com vômitos, coma e falência de órgãos. O reconhecimento precoce é extremamente importante para minimizar os riscos da intoxicação.

## Grupo 2:

Uma outra parcela dos EIM decorre de falha na produção ou utilização de energia pelos tecidos. Aqui as manifestações de fraqueza muscular, perda visual/auditiva e comprometimento cognitivo também costumam ser precoces e de forma característica há um agravamento do quadro após eventos agudos como infecções ou exercícios físicos.

## Grupo 3:

Por fim, o último grupo inclui alterações no metabolismo de moléculas maiores e mais complexas, que geralmente se acumulam lenta e progressivamente em diversos tecidos no organismo. No longo prazo, indivíduos com estas condições passam a manifestar alterações do crescimento e de funções importantes do fígado, rins e coração.

## Os EIM podem acometer mais de um indivíduo na mesma família

Muitas vezes, a alteração genética que resulta em um EIM é transmitida entre gerações de pessoas em uma família e o modo de herança é, na maioria dos casos, autossômico recessivo. Isso significa que os pais geralmente não apresentam manifestações clínicas mas podem ter um ou mais filhos afetados. Este padrão de herança caracteristicamente torna mais frequente a ocorrência de EIM em descendentes de casais consanguíneos ou de casais provenientes de comunidades geograficamente isoladas. Entretanto, filhos de casais sem nenhum parentesco também podem ser acometidos por doenças deste grupo.

Embora sejam exemplos menos frequentes, existem condições metabólicas com herança autossômica dominante (hipercolesterolemia familiar, porfirias), ligada ao cromossomo X (mucopolissacaridose tipo II, alguns tipos de glicogenose e de defeitos do ciclo da uréia) e mitocondrial.

## Quando pensar em EIM?

Cerca de 80% dos casos têm início das manifestações na infância. Os principais sinais clínicos e laboratoriais são:

- Quadro de encefalopatia no recém-nascido que se assemelha aos sinais e sintomas de septicemia, mas um agente infeccioso não é detectado;
- Hepatomegalia com ou sem esplenomegalia;
- Regressão de marcos do neurodesenvolvimento;
- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor;

- Crises epilépticas de difícil tratamento;
- Icterícia prolongada;
- Hipoglicemia recorrente ou persistente;
- Vômitos recorrentes;
- Alcalose ou acidose metabólica;
- Cardiomiopatia;
- Internações recorrentes por sonolência excessiva ou coma.

## O diagnóstico de alguns EIM pode ser feito por meio da triagem neonatal

No Brasil, a triagem neonatal biológica (“teste do pezinho”) é ofertada gratuitamente pelo SUS e é parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). O objetivo deste programa é a detecção e tratamento precoce das doenças investigadas, com o objetivo de reduzir ou mesmo impedir a ocorrência de sintomas e deficiências. Desde 2001, época da sua implementação, este teste tem ampliado o rastreio de doenças potencialmente graves e tratáveis, sendo a maioria EIM. O teste atual inclui o rastreio da fenilcetonúria, deficiência de biotinidase, fibrose cística, hemoglobinopatias, hiperplasia adrenal congênita, fibrose cística, hipotireoidismo congênito e, mais recentemente, toxoplasmose congênita. Em 2021, após aprovação da Lei 14.154, foram estabelecidas etapas para ampliação do PNTN.

- **Etapa I:** doenças já incorporadas ao programa;
- **Etapa II:** galactosemias, aminoacidopatias, distúrbios do ciclo da ureia, distúrbios da beta-oxidação dos ácidos graxos;

- **Etapa III:** doenças lisossômicas;
- **Etapa IV:** imunodeficiências primárias;
- **Etapa V:** atrofia muscular espinhal.

A coleta de sangue para o teste do pezinho deve ser realizada preferencialmente entre o 3º e 5º dia de vida, após passadas 48 horas da primeira amamentação/alimentação do recém-nascido. A partir da coleta, as amostras biológicas devem ser rapidamente enviadas para o laboratório de referência de cada Estado, processadas e analisadas no menor espaço de tempo possível, e os bebês com suspeita de doença devem ser imediatamente localizados através de processo de busca ativa, para confirmação diagnóstica e início precoce de tratamento, idealmente no período que antecede o início dos sintomas. Atualmente, no Brasil, a cobertura do teste abrange cerca de 85% dos nascidos em território nacional.

## Os EIM têm tratamento?

Muitos dos EIM têm sim tratamento. As estratégias utilizadas para tratamento dependem do tipo de EIM e podem envolver restrição dietética, uso de vitaminas, reposição do produto deficiente, terapias de reposição enzimática, transplante de órgãos e terapia gênica. Em todos os casos, deve haver acompanhamento periódico com equipe multidisciplinar, em serviço especializado, associado ao acompanhamento regular com a equipe de atenção básica. A presença de equipe de suporte, em unidade de saúde próxima a residência do paciente, é de fundamental importância para o sucesso do tratamento.

## Referências

- Brasil, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn>
- CFM, Conselho Federal de Medicina. Genética médica para não especialistas: o reconhecimento de sinais e sintomas. Conselho Federal de Medicina. – Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2018. Disponível em <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1436683/issue-90306a0237c000d33f4dbd3f8f41ba7c.pdf>
- Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. Genet Med. 2019;21(1):102-106.

Siga a SBGM nas redes sociais:



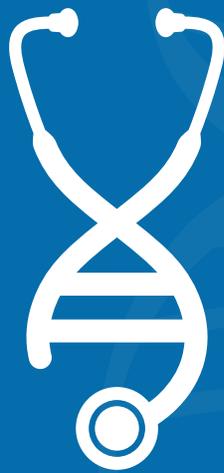
@sbgm\_genetica



/sociedadebrasileirageneticamedica



/sociedade-brasileira-de-genética-médica



# SBGM

Sociedade Brasileira  
de Genética Médica  
e Genômica