



UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS - UNIMES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

LUCAS JARDEL DO NASCIMENTO CARVALHO

**Investigação de alterações cromossômicas em neonatos:
correlação genótipo-fenótipo e aconselhamento genético
na Baixada Santista**

SANTOS

2024

LUCAS JARDEL DO NASCIMENTO CARVALHO

**Investigação de alterações cromossômicas em neonatos:
correlação genótipo-fenótipo e aconselhamento genético
na Baixada Santista**

Dissertação do Mestrado Profissional apresentada
ao Programa de *Stricto Sensu* de Saúde e Meio
Ambiente da Universidade Metropolitana de
Santos, para obtenção de título de Mestre.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a Mileny Esbravatti Stephano Colovati

SANTOS

2024

FICHA CATALOGRÁFICA - BIBLIOTECA DA UNIMES

Bibliotecário: xxxxxxxxxxxx – CRB-xxxxxxx

Carvalho, LJV

Investigação de alterações cromossômicas em neonatos: correlação genótipo-fenótipo e aconselhamento genético na Baixada Santista [s.n.], 2023.

Orientador: Profa. Dr^a Mileny Esbravatti Stephano Colovati

Dissertação: PROGRAMA DE *STRICTO SENSU* EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS

1. Cromossopatias. 2. Neonatos. 3. Cariótipo. 4. Baixada Santista
- I. *COLOVATI STEPHANO ESBRAVATTI, MILENY*. II. Universidade Metropolitana de Santos. III. Importância do diagnóstico genético em recém nascidos na UTI Infantil do Hospital Santo Amaro Guarujá - SP Título.

Título em inglês: Investigation of chromosomal alterations in neonates: genotype-phenotype correlation and genetic counseling in Baixada Santista

Keywords: 1. Chromosopathies;

2. Neonates;

3. Karyotype;

4. Santos.

Titulação: Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente

Banca examinadora:

Profa. Dra. Mileny Esbravatti Stephano Colovati

Profa. Dra. Miriam Aparecida Boim

Prof. Dr. Eduardo Perrone

Data da defesa: **27/03/2023**

Universidade Metropolitana de Santos
Mantida pelo Centro de Estudos Unificados Bandeirante

FUNDADORA

Prof^ª. Rosinha Garcia de Siqueira Viegas

MANTENEDOR

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas Júnior

REITORIA

Prof^ª. Renata Garcia de Siqueira Viegas

PRÓ-REITORA ACADÊMICA

Prof^ª. Elaine Marcílio Santos

DIREÇÃO ACADÊMICA

COORDENADOR DO PROGRAMA DE MESTRADO DE SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Prof. Gustavo Duarte Mendes

**PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA
UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS**

FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO E DOS PRODUTOS

Título da dissertação: “Investigação de alterações cromossômicas em neonatos: correlação genótipo-fenótipo e aconselhamento genético na Baixada Santista”

Linha de Pesquisa: “Vigilância Epidemiológica, Sanitária e Doenças em Cidades Litorâneas com atividade portuária e petroquímica”

Classificação da dissertação:

Critério	Justificar
Inserção social e econômico:	Avaliação cromossômica dos recém-nascidos síndrômicos da maternidade do Hospital Santo Amaro no Guarujá, realizando aconselhamento genético aos pais
Impacto–realizado:	Estabelecer a incidência de síndromes cromossômicas conhecidas no Guarujá e conscientizar o sistema único de saúde e autoridades sobre medidas de políticas públicas na Baixada. Santista, enfatizando a importância de equipe multiprofissional capacitada no atendimento aos pacientes com suspeita de doenças genéticas/doenças raras.
Impacto–potencial:	Alto.
Aplicabilidade-Abrangência realizada:	Abrangência nacional.
Aplicabilidade-Abrangência potencial:	Alta abrangência, com informações relevantes para melhoria no atendimento multiprofissional e qualidade de vida dos neonatos síndrômicos provenientes da Baixada Santista.
Aplicabilidade–Replicabilidade:	Facilmente reproduzível.
Inovação:	Alta
Complexidade:	Alta complexidade.

Produto(s) gerado(s):

Produto I: Capítulo do e-book: “A IMPORTÂNCIA DO CARIÓTIPO NA CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM RECÉM-NASCIDOS SINDRÔMICOS DA BAIXADA SANTISTA: RELATO DE CASO”

Classificação do Produto I

Critério	Justificar
Inserção social e econômico:	Ebook realizado sobre abordagem a síndromes genéticas neonatais.
Impacto–realizado:	Desenvolvimento profissional para diagnóstico e tratamento precoces e manejo clínico dos pacientes com síndromes genéticas.
Impacto–potencial:	Alto.
Aplicabilidade-Abrangência realizada:	Abrangência nacional.
Aplicabilidade-Abrangência potencial:	Alta abrangência, com informações relevantes sobre os neonatos síndrômicos da Baixada Santista
Aplicabilidade–Replicabilidade:	Facilmente reprodutível.
Inovação:	Alta
Complexidade:	Produção de alta complexidade.

Produto II: Capítulo do e-book : “PERFIL DOS ATENDIMENTOS EM GENÉTICA MÉDICA NO AMBULATÓRIO DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS: MODELO PARA A BAIXADA SANTISTA”.

Classificação do Produto II

Critério	Justificar
Inserção social e econômico:	Ebook realizado sobre abordagem a síndromes genéticas neonatais.
Impacto–realizado:	Desenvolvimento profissional para diagnóstico e tratamento precoces e manejo clínico dos pacientes com síndromes genéticas.
Impacto–potencial:	Alto.
Aplicabilidade-Abrangência realizada:	Abrangência nacional.
Aplicabilidade-Abrangência potencial:	Alta abrangência, com informações relevantes sobre os neonatos sindrômicos da Baixada Santista
Aplicabilidade–Replicabilidade:	Facilmente reprodutível.
Inovação:	Produção com método inovador.
Complexidade:	Produção de alta complexidade.

Produto III: Organização e palestrante do simpósio: ACONSELHAMENTO GENÉTICO MULTIDISCIPLINAR: ATUAÇÃO E PERSPECTIVAS NA BAIXADA SANTISTA – HOSPITAL SANTO AMARO E UNIMES.

Classificação do Produto III

Critério	Justificar
Inserção social e econômico:	Simpósio multidisciplinar em genética que se realizará no Hospital Santo Amaro para profissionais da saúde da Baixada Santista
Impacto–realizado:	Este simpósio terá alto impacto, oferecendo informações atualizadas relevantes para profissionais de saúde sobre a abordagem genética adequada no âmbito hospitalar.
Impacto–potencial:	Alto. Repercutirá diretamente no diagnóstico precoce e

	triagem neonatal de síndromes genéticas
Aplicabilidade-Abrangênciarealizada:	Alta abrangência.
Aplicabilidade-Abrangênciapotencial:	Alta abrangência.
Aplicabilidade–Replicabilidade:	Alta. Profissionais de saúde no Brasil e Baixada Santista
Inovação:	Produção com método inovador
Complexidade:	Produção de média complexidade.

Produto IV: Implantação do protocolo institucional no Hospital Santo Amaro do Guarujá: “ENFERMEIRO NA TRIAGEM NEONATAL E ACONSELHAMENTO GENÉTICO”.

Classificação do Produto IV

Critério	Justificar
Inserção social e econômico prevista:	Protocolo interno descrevendo as atividades do enfermeiro em genética.
Impacto – potencial:	Alto potencial. Protocolo para profissionais de saúde sobre a abordagem genética em enfermagem no âmbito hospitalar.
Aplicabilidade - Abrangência potencial:	Alta abrangência.
Aplicabilidade – Replicabilidade:	Alta. Profissionais de saúde no Brasil e Baixada Santista
Inovação:	Produção com teor inovador.
Complexidade:	Média.

Produto V: Medidas de políticas públicas - CARTA SOBRE A IMPORTÂNCIA DA REALIZAÇÃO DO EXAME DE CARIÓTIPO EM RECÉM-NASCIDOS SINDRÔMICOS EM TODA BAIXADA SANTISTA - Protocolada na diretoria regional de saúde de Santos– SANTOS (DRS IV).

Classificação do Produto V

Critério	Justificar
Inserção social e econômico prevista:	Demonstração às autoridades regionais da Baixada Santista sobre os impactos do estudo levantado, mostrando a carência da realização do exame cariótipo, visando, possível, financiamento do diagnóstico clínico-laboratorial pré-natal e pós-natal nos hospitais públicos e discussão de políticas publicas de saúde com linhas de atendimento a saúde e triagem neonatal para doenças genéticas.
Impacto – potencial:	Alto potencial. Carência de diagnóstico precoce das cromossomopatias.
Aplicabilidade - Abrangência potencial:	Alta abrangência.
Aplicabilidade – Replicabilidade:	Facilmente reproduzível.
Inovação:	Produção com teor inovador.
Complexidade:	Média.

DEDICATÓRIA

Ao grande autor do Universo, Deus

A minha esposa Ruane Carvalho e meu filho Murilo Carvalho

Aos meus pais Janete e Flávio

A minha irmã, Livia Carvalho

Aos meus sogros Marcos Régis e Maria Cristina,

Aos meus amigos e todos que sempre estiveram torcendo pelo meu sucesso...

AGRADECIMENTOS

Expresso neste texto toda minha gratidão ao bom e eterno Deus, que já me conhecia antes que existisse, que tirou aquele menino periférico, sem muita expectativa de vida para realizar grandes coisas em minha vida.

A minha amada esposa que não soltou minha mão, que me encorajava nos dias em que já não havia mais forças, que acreditou até mais que eu nos meus sonhos. Ao meu lindo filho, Murilo Augusto pois sua chegada me trouxe forças para continuar lutando e não desistir.

A minha amada irmã, que sempre buscou me ajudar, aos meus pais e meus avós que me sustentaram em oração, aos meus sogros que sempre estiveram ali presentes nos momentos em que precisei.

À minha orientadora Prof. Mileny Colovati, que acreditou em mim e lutou com todas as forças para que eu chegasse até aqui, com muita paciência tolerou todo o meu cansaço e compreendeu meus plantões e rotinas diárias, onde sempre se mostrou disponível e acessível para sanar minhas dúvidas e indagações.

Ao Hospital Santo Amaro que já é minha casa há quase 10 anos, onde me abriu as portas para realização deste grande projeto, me concedeu a realização buscando ajustar a minha carga horária, minha gratidão aos meus diretores Dr. Urbano e Sr. José Diógenes / Michele Castro e minha gerente de enfermagem Sra. Adriana Farias, que ombreou junto comigo este nobre desafio.

Dedico este trabalho a todos que confiam no meu trabalho, as minhas equipes e colegas de trabalho, motivem-se a acreditar nos seus sonhos, busquem crescer, se aperfeiçoar naquilo que amam, a escalada sempre será árdua, mas aquele que perseverar, alcançará a vista mais fantástica.

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	14
LISTA DE FIGURAS	15
LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS.....	16
RESUMO	17
ABSTRACT	18
1. INTRODUÇÃO.....	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1. O genoma humano	20
2.2. Doenças genéticas	21
2.3 Alterações cromossômicas	21
2.4 Mecanismos de formação das trissomias cromossômicas.....	22
<i>Não-disjunção meiótica na gametogênese parental.....</i>	<i>22</i>
<i>Idade materna e risco de prole trissômica</i>	<i>23</i>
<i>Alterações cromossômicas estruturais.....</i>	<i>24</i>
<i>Mosaicismo</i>	<i>25</i>
2.5 Manifestações clínicas das síndromes de Down, Edwards e Patau.....	26
<i>Trissomia do cromossomo 21 – Síndrome de Down</i>	<i>27</i>
<i>Trissomia do cromossomo 18 – Síndrome de Edwards.....</i>	<i>28</i>
<i>Trissomia do cromossomo 13 – Síndrome de Patau</i>	<i>29</i>
2.6 Enfermagem em genética.....	30
2.7 Aconselhamento genético.....	31
3. OBJETIVOS.....	33
3.1. Objetivo Geral:.....	33
3.2. Objetivos específicos:	33
4. MÉTODOS	34
4.1 ÉTICA	34
4.2 CASUÍSTICA	34
<i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>34</i>
<i>Critérios de exclusão</i>	<i>35</i>
4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES.....	35
4.4 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	36
4.5 DIAGNÓSTICO GENÉTICO LABORATORIAL – CARIÓTIPO.....	37
PROCEDIMENTO PARA CARIÓTIPO COM BANDAS G DE SANGUE PERIFÉRICO.....	37
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	39

5. RESULTADOS.....	40
5.1 CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO DOS NEONATOS.....	40
6. DESCRIÇÃO DOS PRODUTOS DESENVOLVIDOS.....	45
7. DISCUSSÃO.....	48
8. CONCLUSÕES.....	51
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
10. ANEXOS.....	55

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AG – Aconselhamento genético
CEP – Comitê de Ética e Pesquisa
CIA – Comunicação interatrial
CIV – Comunicação interventricular
COFEN – Conselho Federal de Enfermagem
CRPI – Centro de Reabilitação e Paralisia Infantil
DCC - Doença Cardíaca Congênita
DNA - Ácido Desoxirribonucléico
DNV – Declaração de nascidos vivos
H₂O – fórmula da água
HSA – Hospital Santo Amaro
ISCN – *Internacional System for Human Cytogenetic*
KCl– fórmula Cloreto de potássio
LAB – Laboratório
NSGC – Sociedade Nacional de Aconselhamento genético
POP – Protocolo Operacional Padrão
RN – Recém-nascido
SUS – Sistema Único de Saúde
TAI – Termo de Anuência Institucional
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo
UNIMES -Universidade Metropolitana de Santos
UTI – Unidade de terapia intensiva
UTIN – Unidade de terapia intensiva neonatal

Figura 1. Cariótipo humano. Cromossomos visualizados em banda Giemsa (banda G).

Figura 2. Mecanismo de divisões meióticas I e II normais (A). Mecanismos de não-disjunções meióticas I (B) e II (C) durante gametogênese parental.

Figura 3. Fertilização normal, diploide ($2n$) (A). Fertilização após o mecanismo de não-disjunção meiótica formando zigoto monossômico (B) ou zigotos trissômicos (C e D).

Figura 4. Esquema de translocação robertsoniana entre os cromossomos 13 e 14 (A) e 14 e 21 (B) em portadores saudáveis e indivíduos trissômicos.

Figura 5. Esquema do mecanismo de mosaicismo (linhagem celular trissômica e diploide).

Figura 6. Imagem mostra a genitália ambígua do paciente (publicação autorizada pelos responsáveis).

Figura 7. Análise dos cromossomos da probanda, mostrando trissomia livre do cromossomo 18.

Figura 8. Recém-nascido com características fenóticas da síndrome de Down ao nascimento no HSA.

Figura 9. Imagem externa do Hospital Santo Amaro no Guarujá. (Fonte: Hsamaro.org.br)

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1. Principais características clínicas e incidência de nativos para as síndromes de Patau, Edwards e Down⁶.

Tabela 2. Perfil dos recém-nascidos com suspeita de doença cromossômica, nascidos entre janeiro de 2023 e dezembro de 2023 na maternidade do HSA.

INTRODUÇÃO: Um dos maiores desafios dos profissionais de saúde é a compreensão da base genética das doenças humanas com importantes implicações clínicas, as quais resultam em constantes admissões hospitalares e, muitas vezes são letais. Cerca de 70% das doenças genéticas são exclusivamente pediátricas e 30% dessas crianças não sobrevivem até os 5 anos de idade. Considerando a Baixada Santista, o cenário é precário em profissionais geneticistas, onde observamos a carência no diagnóstico clínico-laboratorial no serviço único de saúde para as diferentes doenças genéticas e síndromes conhecidas, que resultam, na maioria das vezes, em complicações neonatais importantes. **OBJETIVO:** Identificar alterações cromossômicas em recém-nascidos (RN) sindrômicos provenientes do Hospital Santo Amaro Guarujá (HSA) para correlação genótipo-fenótipo e aconselhamento genético na Baixada Santista. **MÉTODOS:** Na maternidade do Hospital Santo Amaro foram avaliados clinicamente 12/2273 pacientes com suspeita das principais trissomias cromossômicas no período de janeiro 2023 a janeiro de 2024. Dois desses pacientes rastreados no CRPI na retrospectiva dos casos de janeiro de 2023 a maio de 2023. E os outros dez bebês foram submetidos a coleta de sangue periférico para análise citogenética, de maio de 2023 a janeiro de 2024. **RESULTADOS:** Dos 12 RNs avaliados, 9 confirmaram a hipótese clínica de síndrome de Down pelo cariótipo ou clínica. Em um deles a confirmação genótipo-fenótipo foi da síndrome de Edwards, e outro sexo biológico masculino (46,XY) para genitália ambígua. A faixa etária das mães desses bebês variou entre 14 a 25 anos de idade em 5 dos casos (42%) e de 26 a 35 anos em 2 casos (16%), 5 mães apresentavam idade acima de 36 anos (42%). **DISCUSSÃO:** Enfatizamos neste trabalho que, em todos os casos de síndromes cromossômicas diagnosticadas pela clínica neonatal e/ou exame cariótipo foi fundamental o encaminhamento dos indivíduos afetados e familiares ao aconselhamento genético para informar o risco de recorrência da doença genética na família, origem hereditária, tratamentos, terapias, cuidados gerais e planejamento reprodutivo. Ressaltamos a importância de equipe. **CONCLUSÃO:** Concluímos a necessidade de implantação, nos serviços de saúde da Baixada Santista, de fluxogramas de atendimento genético multiprofissional, com a inserção de profissionais especialistas em genética e a realização dos exames pré-natais e pós-natais necessários para adequada correlação genótipo-fenótipo, manejo clínico e aconselhamento genético de recém-nascidos sindrômicos.

Palavras-chave: Cromossomopatias, Neonatos, Cariótipo, Baixada Santista

INTRODUCTION: One of the biggest challenges for healthcare professionals is understanding the genetic basis of human diseases with important clinical implications, which result in constant hospital admissions and are often lethal. About 70% of genetic diseases are exclusively pediatric and 30% of these children do not survive to 5 years of age. Considering Baixada Santista, the scenario is precarious in geneticist professionals, where we observe the lack of clinical-laboratory diagnosis in the exclusive health service for different known genetic diseases and syndromes, which result, in most cases, in important neonatal complications. **OBJECTIVE:** to identify chromosomal changes in syndromic newborns (NB) from Hospital Santo Amaro Guarujá (HSA) for genotype-phenotype splendor and genetic counseling in Baixada Santista. **METHODS:** In the Hospital Santo Amaro maternity, 12/2273 patients with suspected of the main chromosomal trisomies were clinically evaluated from January 2023 to January 2024. Two of these patients were screened at the CRPI in the retrospective of cases from January 2023 to May 2023. **RESULTS:** Of the 12 newborns evaluated, 9 confirmed the clinical hypothesis of Down syndrome by karyotype or clinic. In one of them the genotype-phenotype confirmation was Edwards syndrome, and another male biological sex (46,XY) for ambiguous genitalia. The age range of the mothers of these babies ranged from 14 to 25 years old in 5 of the cases (42%) from 26 to 35 years old in 2 cases (16%) 5 mothers were over 36 years old (42%). **DISCUSSION:** We emphasize in this work that, in all cases of chromosomal syndromes, which are required by the neonatal clinic and/or karyotype examination, it was essential to refer affected individuals and family members to genetic counseling to inform the risk of recurrence of the genetic disease in the family, origin hereditary, treatments, therapies, general care and reproductive planning. We emphasize the importance of team **CONCLUSION:** We concluded the need to implement, in the health services of Baixada Santista, multidisciplinary genetic care flowcharts, with the inclusion of professionals specialized in genetics and the carrying out of the necessary prenatal and postnatal exams to adequate genotype-phenotype observation, clinical management and genetic counseling of syndromic newborns.

Keywords: Chromosopathies, Neonates, Karyotype, Baixada Santista

1. INTRODUÇÃO

Um dos maiores desafios dos profissionais de saúde é a compreensão da base genética das doenças humanas com importantes implicações fenotípicas, as quais resultam em constantes admissões hospitalares e, muitas vezes são letais ¹.

Por décadas, as alterações cromossômicas, por exemplo, são reconhecidas como a maior causa de mortalidade e morbidade em humanos. Neste contexto, observamos que as doenças cromossômicas, como as aneuploidias, representam um impacto significativo na saúde pública mundial, sendo de extrema importância que o sistema único de saúde (SUS) e os profissionais de saúde conheçam os métodos e protocolos internacionais pré-natais e pós-natais utilizados na identificação de alterações genéticas para a conduta clínica, diagnóstica e tratamentos disponíveis aos pacientes afetados ^{2,3}.

Considerando a Baixada Santista, o cenário é precário em profissionais geneticistas e laboratórios no diagnóstico clínico-genético, incluindo o básico cariótipo e, muitas vezes a população fica sem conclusão para a hipótese médica para as diferentes doenças genéticas e síndromes congênitas conhecidas, que resultam em complicações neonatais importantes, como as síndromes de Down, Patau e Edwards ^{4,5}.

Neste trabalho iremos dissertar sobre os fatores genéticos que influenciam o desenvolvimento de alterações cromossômicas numéricas e o acompanhamento clínico, diagnóstico e prognóstico de neonatos com síndromes cromossômicas conhecidas, provenientes da Baixada Santista. Assim como, o aconselhamento genético familiar.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O genoma humano

A completa informação para o desenvolvimento do ser humano está inserida nos dois metros do ácido desoxirribonucléico (DNA), constituído por 3 bilhões de pares de base de nucleotídeos, o genoma humano. A maioria desse DNA está presente no núcleo celular no formato de 46 cromossomos e é denominado genoma nuclear, mas existe uma pequena porção de material genético na mitocôndria, denominado genoma mitocondrial ⁶.

O complemento cromossômico diploide do ser humano é chamado cariótipo, que é representado nos 23 pares de cromossomos dentro do núcleo celular, sendo 22 pares de cromossomos autossomos e 1 par de cromossomos sexuais (XX no sexo feminino ou XY no sexo masculino) (Figura 1); portanto, a informação contida no DNA se apresenta em duas cópias, materna e paterna. Este genoma humano nuclear codifica, aproximadamente 100.000 proteínas, a partir da informação de pares de bases de nucleotídeos dos 20.000 genes, que são as unidades básicas da hereditariedade ^{6,7,8}.

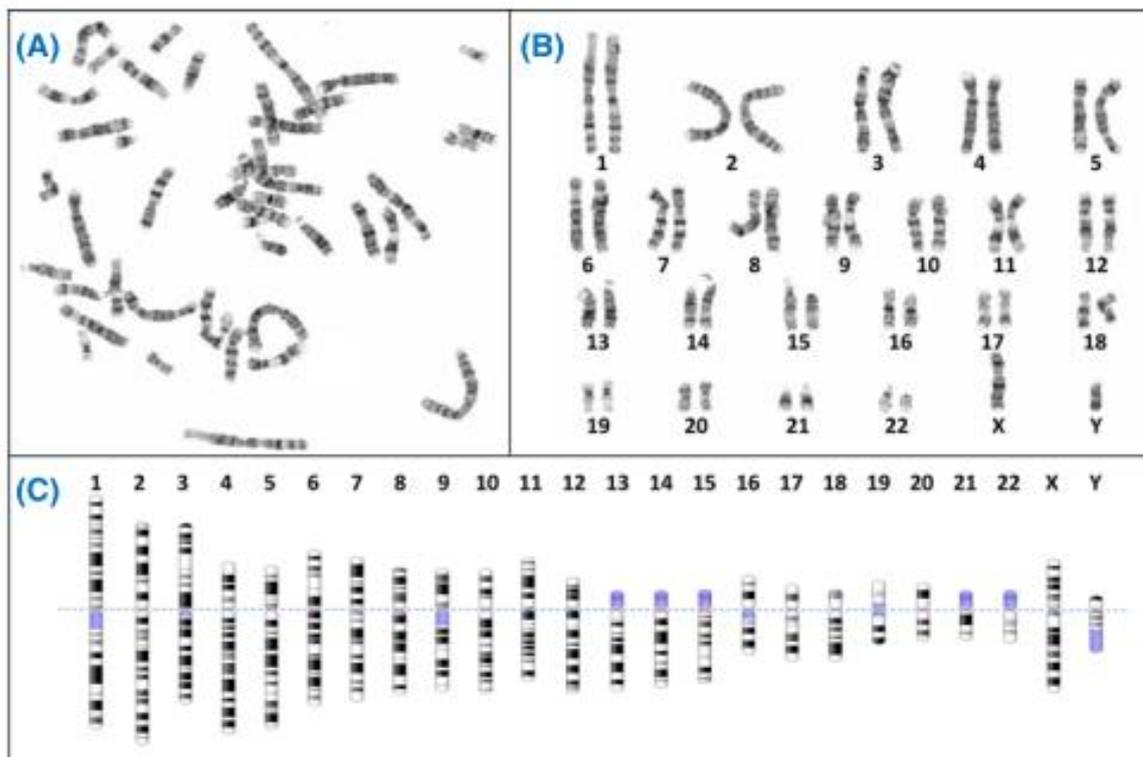


Figura 1. Cariótipo humano. Cromossomos visualizados em banda Giemsa (banda G)⁶.

2.2. Doenças genéticas

As doenças genéticas podem ser causadas por alteração permanente na sequência de DNA humano em nível gênico ou cromossômico, alterando a codificação de proteínas essenciais para o desenvolvimento e/ou funcionamento do ser humano, e muitas vezes, acarretam anomalias congênitas no recém-nascido, com importantes impactos pediátricos^{3,7,8}.

As doenças genéticas e anomalias congênitas são reconhecidas como um problema de saúde pública, já que estão associadas à morbidade e mortalidade. No mundo, aproximadamente, 303.000 neonatos por ano não sobrevivem e 7,9 milhões de crianças são acometidas com graves anomalias ao nascimento. Muitas dessas anomalias ao nascimento podem ser resultantes de anomalias cromossômicas e mutações em genes únicos e/ou influência de fatores ambientais durante o desenvolvimento embrionário. No entanto, essas etiologias corroboram com menos de um quarto das anomalias ao nascimento, para a grande maioria delas, a causa ainda é desconhecida^{3,9}.

2.3 Alterações cromossômicas

Todas as células nucleadas humanas possuem um genoma diploide, constituído por 46 cromossomos. As exceções são as células anucleadas, como os eritrócitos (células vermelhas do sangue) e fragmentos celulares (plaquetas), e as células germinativas (espermatozoide e oócitos), que contém 23 cromossomos parentais no total. Durante a divisão celular, as células filhas podem não herdar o genoma “normal”, por mecanismos pouco esclarecidos. Este erro celular pode originar células com alterações cromossômicas numéricas (aneuploidias ou euploidias), quando, por exemplo, a célula filha contém cromossomos adicionais ou a menos no conjunto cromossômico; e também, alterações cromossômicas estruturais (translocações, duplicações ou inversões), resultantes de rearranjos complexos que alteram a estrutura e morfologia dos cromossomos^{6,7,8}.

Em humanos, as alterações cromossômicas, envolvendo número ou estrutura dos cromossomos são responsáveis por abortos, atraso no desenvolvimento, alterações no desenvolvimento sexual, deficiência intelectual e malformações congênitas. Aproximadamente, 60% dos abortamentos de primeiro trimestre tem um cariótipo alterado, envolvendo alterações numéricas, indicando que são a principal causa de perda gestacional^{10,11}.

A trissomia autossômica é uma condição genômica, na qual observamos uma cópia extra de um cromossomo autossomo, resultando em três cópias ao invés de duas cópias do par cromossômico no complemento genômico final. As trissomias autossômicas mais frequentes nos nascidos vivos são a trissomia do 21, trissomia do 18 e trissomia do 13, nomeadas como síndrome de Down, síndrome de Edwards e síndrome de Patau, respectivamente, sendo compatíveis com sobrevivência ao nascimento. As outras trissomias autossômicas são raramente reportadas em recém-nascidos vivos, resultando, na maioria das vezes, em abortamento ou morte pré-natal^{3,10,11}.

Na investigação laboratorial das alterações cromossômicas, responsáveis por várias doenças genéticas é imprescindível a utilização de diferentes técnicas genômicas para a precisão diagnóstica clínica-laboratorial e, possível, conclusão da hipótese diagnóstica. No entanto, a análise cromossômica pelo cariótipo é considerada o exame ouro para identificação de trissomias. Este analisa morfológicamente e numericamente todos os cromossomos do paciente e conclui sua composição genômica, investigando as aneuploidias, grandes deleções e duplicações, translocações, inserções e inversões acima de 5-10Mb no genoma nuclear ^{3,4,10}.

2.4 Mecanismos de formação das trissomias cromossômicas

Não-disjunção meiótica na gametogênese parental

A aneuploidia ocorre quando o gameta formado contém cromossomos a mais ou a menos que o complemento normal. A maioria, 94% dos casos, é resultante, principalmente, de um fenômeno chamado não-disjunção, onde os cromossomos replicados não se separam proporcionalmente na divisão celular durante a maturação das células germinativas, nas fases da meiose I (não-disjunção dos pares de cromossomos) ou meiose II (não-disjunção das cromátides irmãs) na gametogênese materna ou paterna (Figura 2). A não-disjunção forma células germinativas com uma cópia extra ou a menos de cromossomos, que quando fecundadas resultam na formação de um zigoto trissômico ou monossômico, respectivamente (Figura 3) ^{6,8,10,12}.

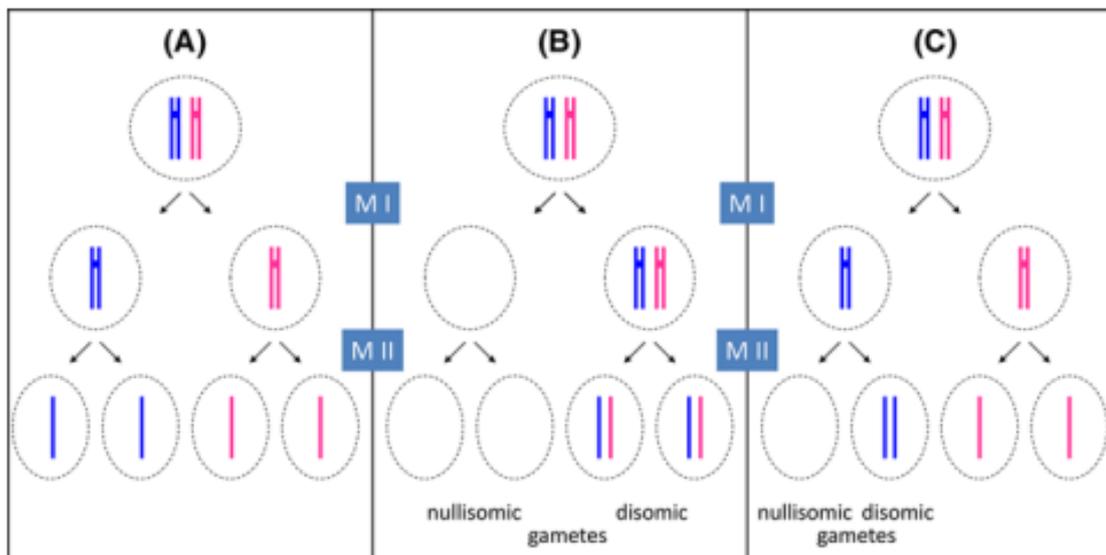


Figura 2. Mecanismo de divisões meióticas I e II normais (A). Mecanismos de não-disjunções meióticas I (B) e II (C) durante gametogênese parental ⁶.

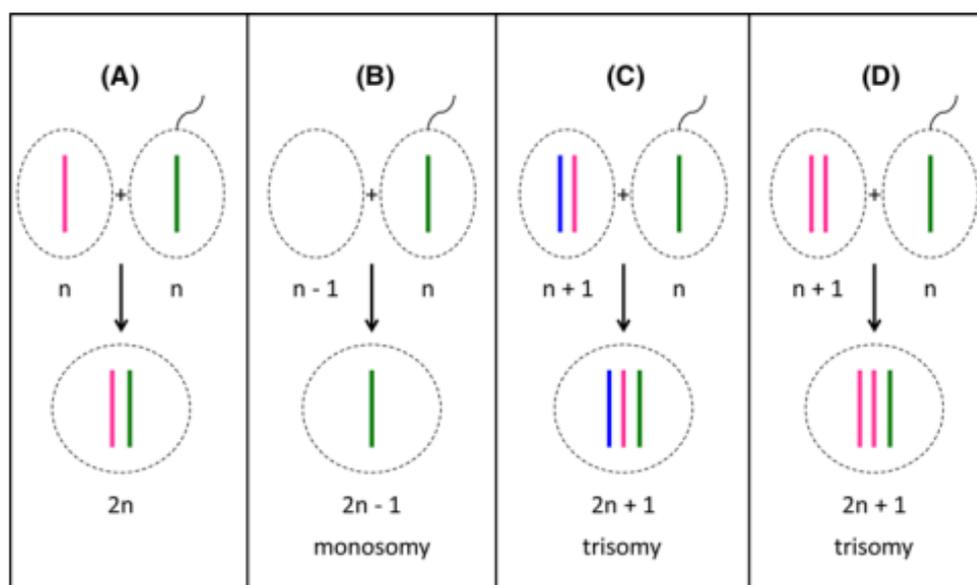


Figura 3. Fertilização normal, diploide ($2n$) (A). Fertilização após o mecanismo de não-disjunção meiótica formando zigoto monossômico (B) ou zigotos trissômicos (C e D)⁶

Idade materna e risco de prole trissômica

A história da gametogênese e da formação gonadal específica do sexo inicia com a origem das células germinativas primordiais pluripotentes no tecido extraembrionário, seguida por sua migração em direção à crista gonadal, o que envolve diferentes vias de sinalizações. O tipo de células germinativas que atingem essas gônadas primordiais determina o desenvolvimento específico do gênero. No sexo feminino, as células germinativas sofrem divisão e diferenciação celular mitótica para formar oogônias que proliferam de forma síncrona, mas sem citocinese adequada, formando aglomerados de células chamados ninhos de células germinativas ou sincícios^{13,14}. Dentro desses ninhos, a mitose é interrompida e as oogônias se diferenciam em oócitos, marcando o início da meiose. No entanto, a meiose não prossegue além da fase diplóteno da prófase I. A parada na prófase I é uma consequência de processos de sinalizações complexos, que são retomados após a puberdade sob a influência de gonadotrofinas e outras moléculas de sinalização^{14,15}.

Portanto, um dos principais fatores de risco para as trissomias cromossômicas é a idade materna, considerando o fato de que os oócitos humanos podem permanecer na fase prófase I do ciclo celular por muitas décadas. A partir daí, na maturação dos oócitos para ovulação, as células germinativas progridem a divisão celular, que é fortemente influenciada pela idade materna e outros fatores ambientais. Sendo assim, em mulheres com idade acima de 35 anos, o risco de não-disjunção, que ocorre mais comumente na meiose I materna, é alto. O erro de não-disjunção na meiose I durante a divisão meiótica ocorre três vezes mais do que os erros na meiose II durante a gametogênese materna^{6,10}.

O risco de formar um feto trissômico aumenta de 1,9% em mulheres com idade de 25-29 anos de idade para 19% em mulheres com 39 anos de idade ou mais ^{6,10}.

De fato, o número de mulheres que engravidam após 35 anos aumentou exponencialmente de 1/100 para 1/12 de 1970 a 2006, isso reafirma que estamos numa sociedade contemporânea, que cada vez mais estão postergando a reprodução. Conseqüentemente, a infertilidade relacionada ao envelhecimento tem sido fator que assola as famílias em países desenvolvidos, sendo importante o aconselhamento genético pré-implantacional e pré-natal em mulheres acima de 35 anos ^{10,16}.

Alterações cromossômicas estruturais

Uma pequena proporção da etiologia das trissomias (~3%), observadas nos recém-nascidos sindrômicos, pode ser decorrente de alterações cromossômicas estruturais não balanceadas, como as translocações robertsonianas, que envolvem a união de dois cromossomos acrocêntricos pelo centrômero, resultando em trissomias livres, principalmente dos cromossomos 13 ou 21 (Figura 4), ou as translocações entre cromossomos não homólogos, envolvendo troca de segmentos cromossômicos entre eles, que também podem resultar em trissomias totais ou parciais dos cromossomos 13, 18 e 21 ^{6,8,12}.

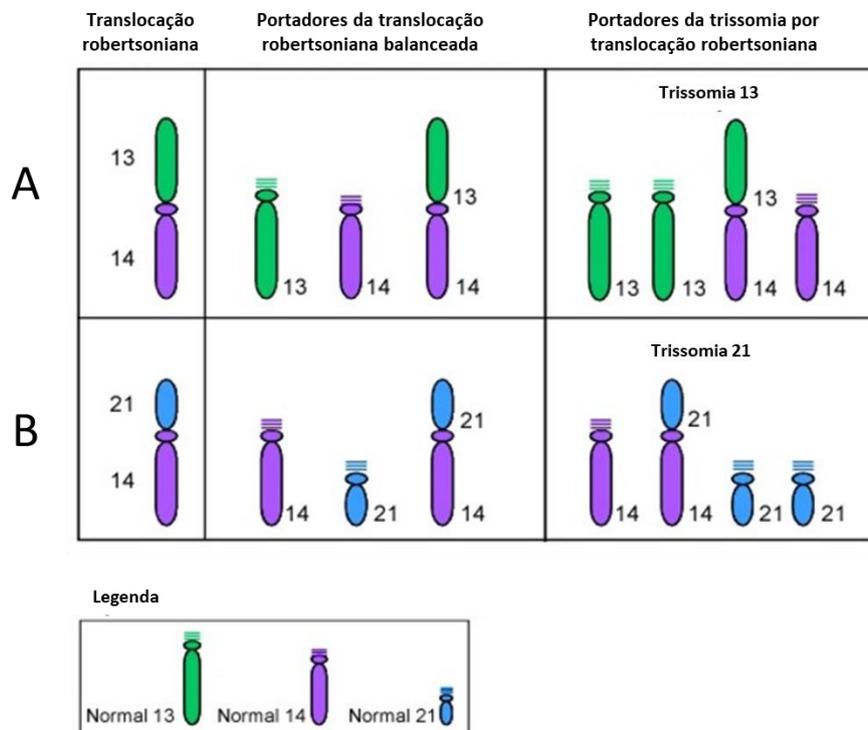


Figura 4. Esquema de translocação robertsoniana entre os cromossomos 13 e 14 (A) e 14 e 21 (B) em portadores saudáveis e indivíduos trissômicos.

Portanto, a presença de translocações envolvendo os cromossomos 13, 18 ou 21 nos recém-nascidos trissômicos é uma indicação para a triagem pelo cariótipo de ambos os pais saudáveis, para identificação de portadores de translocações balanceadas (figura 4) ou inversões envolvendo tais cromossomos, auxiliando o aconselhamento genético reprodutivo e familiar¹⁰.

Mosaicismo

Além disso, existem casos de trissomias em mosaico nos recém-nascidos sindrômicos (~3%), ou seja, o paciente apresenta duas linhagens celulares, uma diploide e outra trissômica. Este mecanismo é resultante do resgate trissômico nas primeiras divisões mitóticas, após formação de zigoto trissômico, no qual uma célula-filha permanece trissômica e a outra célula-filha expulsa o exemplar de cromossomo adicional, sendo corrigida com complemento cromossômico normal (2 cópias para cada par de cromossomos autossomos). As células-filhas continuam as divisões mitóticas subsequentes formando um embrião com linhagens em mosaico, ou seja, uma trissômica e outra diploide (Figura 5)^{6,8,12}

A variabilidade fenotípica depende da distribuição tecidual, tipo da alteração numérica ou estrutural; ou a razão de células normais e células alteradas¹⁷.

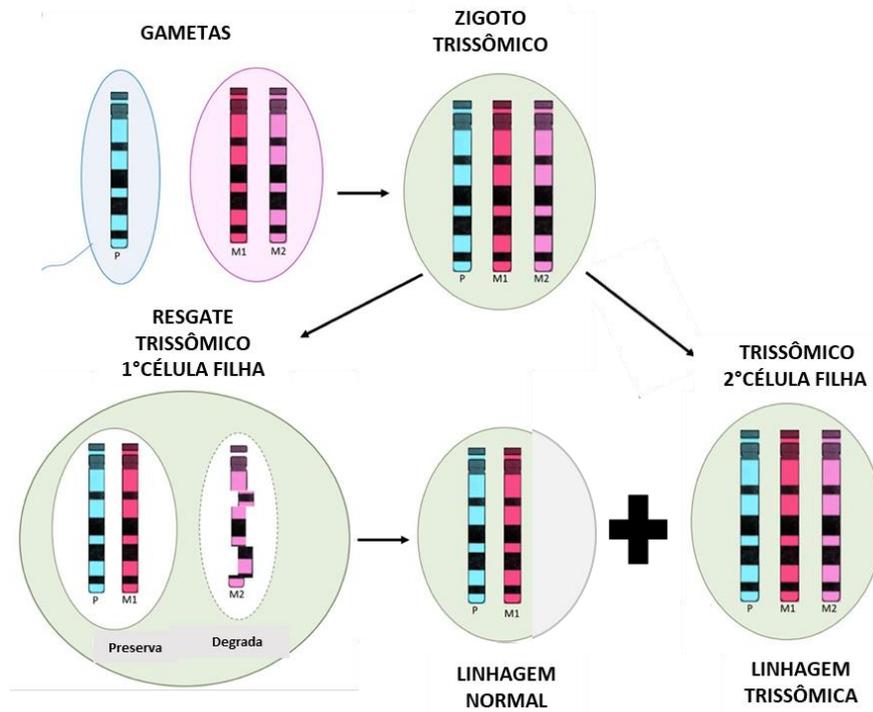


Figura 5. Esquema do mecanismo de mosaicismo (linhagem celular trissômica e diploide).

2.5 Manifestações clínicas das síndromes de Down, Edwards e Patau

A maioria das trissomias dos cromossomos autossomos são letais. Entretanto, aquelas que manifestam alterações congênicas fenotípicas ao nascimento e viáveis, ou seja, compatíveis com a vida são as síndromes de Down, Edwards e Patau (Tabela 1)⁶.

A presença de um cromossomo autossomo extra, geralmente, leva a severas alterações no desenvolvimento, mas as trissomias de cromossomos pequenos e pobres em genes parecem ser toleradas e embriologicamente viáveis. As alterações no desenvolvimento observadas em recém-nascidos trissômicos são resultantes dos níveis de produtos codificados por genes críticos, presentes nos cromossomos adicionais ou faltantes envolvidos. De acordo com O'Connor (2008), uma cópia extra do cromossomo 21 parece impactar menos na função normal das células, do que uma cópia extra de outro autossomo. Portanto, os fetos com trissomia do 13 ou 18 podem sobreviver alguns dias ou poucos meses após o nascimento, enquanto indivíduos com trissomia do 21 sobrevivem, aproximadamente, até os 58 anos de idade^{6,10,18}.

No entanto, a síndrome de Down é a única anomalia genética onde o pré-diagnóstico clínico, sem cariótipo é aceitável. Nas outras anomalias cromossômicas, Edwards, Patau, e outras, é indispensável a comprovação citogenômica. Portanto, salientamos a importância da avaliação cromossômica em neonatos com suspeita de síndrome genética e/ou anomalias congênicas ao nascimento, a partir do exame cariótipo, possibilitando adequada correlação genótipo-fenótipo, diagnóstico e manejo dos recém-nascidos com anomalias congênicas, além do aconselhamento genético familiar^{8,10,19}.

Tabela 1. Principais características clínicas e incidência mundial de nativos para as síndromes de Patau, Edwards e Down ^{6,17,20,21,22,23,25}.

Alteração cromossômica	Síndrome	Incidência estimada entre nascidos vivos	Principais características clínicas
Trissomia 13	Síndrome de Patau	1:16000	Retardo de crescimento intrauterino, deficiência intelectual grave, microcefalia, microftalmia, fenda labial/palatina, malformações cardíacas e outros órgãos, polidactilia, holoprocéfalos e hipotonia, entre outros.
Trissomia 18	Síndrome de Edwards	1:5000	Retardo de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, deficiência intelectual grave, occipital proeminente, malformações cardíacas, craniofaciais, fendas orofaciais, microftalmia, punhos cerrados, sobreposição dos dedos das mãos, onfalocele, espinha bífida, rim em ferradura, entre outros
Trissomia 21	Síndrome de Down	1:800	Deficiência intelectual, olhos oblíquos, ponte nasal plana, micrognatia, língua grande, prega palmar única na mão, padrão anormal de impressão digital e dedos curtos, baixa estatura, hipotonia, alterações cardiovasculares, gastrointestinais, hipotireoidismo, alterações de audição e/ou visão, leucemia, doença de Alzheimer.

Trissomia do cromossomo 21 – Síndrome de Down

A trissomia do cromossomo 21 ou síndrome de Down (SD) é a mais prevalente em nascidos-vivos no mundo e a primeira causa genética de deficiência intelectual em humanos. A expectativa de vida e prevalência da SD têm aumentado substancialmente com o crescimento populacional. A incidência global é de 1:800 indivíduos afetados. E a estimativa de vida passou de 26 anos de idade em 1950 para 58 anos em 2010^{11,20}.

A trissomia completa ou parcial do cromossomo 21 é a causa genômica de síndrome de Down. A trissomia livre está presente em 95% dos indivíduos com SD e resulta do erro na meiose I materna (~66%) ou meiose II materna (~21%); meiose I paterna (~3%) ou meiose II paterna (5%); ou mitose, após formação do zigoto na fertilização, resultando em mosaïcismo (~3%)^{20,21}.

A translocação robertsoniana cromossômica que resulta em trissomia do 21 afeta ~2-4% dos indivíduos, usualmente as translocações t(14;21) ou t(21;21)^{46,47}. O mosaïcismo para a trissomia do 21 ocorre em ~2% dos indivíduos com SD^{20,21}.

As manifestações fenotípicas da SD afetam múltiplos sistemas corpóreos, principalmente, os sistemas musculoesquelético, neurológico e cardiovascular. Os indivíduos com SD apresentam olhos oblíquos, ponte nasal plana, micrognatia, língua grande, prega palmar única na mão, padrão anormal de impressão digital e dedos curtos, baixa estatura, hipotonia muscular, instabilidade atlantoaxial, densidade neuronal reduzida, hipoplasia cerebelar, deficiência intelectual e alterações cardíacas congênitas em 50% dos casos, particularmente alteração do septo atrioventricular^{6,20,21}.

Os portadores de SD são mais propensos a desenvolver algumas doenças, como hipotireoidismo, doenças autoimunes, apneia do sono obstrutiva, epilepsia, alterações de visão e audição, doenças hematológicas, incluindo leucemia, infecções recorrentes, ansiedade e doença de Alzheimer precoce^{6,20}.

Trissomia do cromossomo 18 – Síndrome de Edwards

A trissomia do cromossomo 18 ou síndrome de Edwards (SE) é a segunda mais comum síndrome autossômica trissômica. A incidência global estimada em nascidos vivos é 1/6.000^{6,22}.

O fenótipo da SE resulta da trissomia completa ou total do cromossomo 18 em 94% dos casos, mosaicismos (4%) ou trissomia parcial 18q (2%)^{22,23}.

Na trissomia parcial, o segmento do braço longo do cromossomo 18 está em triplicata no paciente com SE, resultante de translocação balanceada ou inversão, presente em um dos pais. A localização e a extensão do segmento triplicado e a associação com deleção de material genômico, devido a translocação balanceada, podem explicar a variabilidade fenotípica nestes casos^{22,23}.

Em diversos estudos a análise parental do cromossomo 18 extra revelou que o erro ocorreu durante a segregação cromossômica na meiose materna ou mitose pós-zigótica. Diferente das outras principais trissomias humanas, em que o erro de segregação ocorre mais frequentemente na meiose I, em 50% dos casos com SE o erro de não-disjunção na oogênese ocorre na meiose II. Na minoria dos casos o cromossomo 18 adicional tem origem paterna^{22,23}.

O padrão clínico da síndrome de Edwards compreende alterações maiores e menores com risco pré-natal e neonatal aumentado cursando com mortalidade infantil, com importante atraso do desenvolvimento intrauterino, baixo peso ao nascer, atraso psicomotor e deficiência cognitiva. Além das características congênitas visíveis (fendas orofaciais, microftalmia, punhos cerrados, sobreposição dos dedos das mãos), as alterações estruturais mais comuns são as alterações cardíacas (>75%), incluindo defeitos do septo cardíaco, persistência do canal arterial e doença polivalvar e presença de rim em ferradura (25-75%), além de outras menos frequentes, como alterações gastrointestinais,

alterações no sistema nervoso central, craniofaciais, oculares e membros, incluindo: onfalocele, atresia esofágica com fístula traqueo-esofágica, estenose pilórica, *Meckel diverticulum*, hipoplasia cerebelar, agenesia de corpo caloso, polimicrogiria, espinha bífida, coloboma, catarata, opacidade corneal e hipoplasia/aplasia radial^{6, 22,23}.

Aproximadamente 50% dos bebês com trissomia do cromossomo 18 sobrevivem mais de uma semana e 5-10% das crianças sobrevivem até o primeiro ano de vida. As principais causas de morte são apnéia central, insuficiência cardíaca por malformações cardíacas e insuficiência respiratória por hipoventilação, aspiração, obstrução de vias aéreas superiores ou, provavelmente, a combinação destes e de outros fatores^{22,24}.

Trissomia do cromossomo 13 – Síndrome de Patau

A síndrome de Patau (SP) em prevalência de 1:16.000 nascidos vivos. Sua principal etiologia genética é a trissomia total do cromossomo 13 (90%), resultante principalmente da não-disjunção na meiose I materna. Além disso, podemos observar no genoma dos pacientes a trissomia parcial ou em mosaico (5%) do cromossomo 13, associadas ou não à translocação cromossômica^{6,17,25,26}.

O espectro clínico da SP inclui restrição do crescimento intrauterino, atraso psicomotor e deficiência intelectual, testa proeminente, microcefalia, holoprosencefalia, microftalmia, Coloboma de íris e displasia de retina, fenda labial/palatina, orelhas pequenas e malformadas, alterações cardíacas congênitas, incluindo defeito auricular ou septo ventricular, alterações de membros, principalmente, polidactilia pós-axial e pés em balanço. Como alterações genitourinárias observamos doença do rim policístico, rim em ferradura, hidronefrose, criptorquidismo e hipospádia no sexo masculino ou hipoplasia dos pequenos lábios e útero bicorno no sexo feminino. Outros dados clínicos que podem estar presentes são aplasia cutânea ou defeitos do couro cabeludo, onfalocele, artéria umbilical única, hérnia inguinal ou umbilical e hipotonia/hipertonia^{6,17,25,26}.

Os pacientes com SP sobrevivem até sete dias de vida em 48% dos casos, 87% até o primeiro ano de vida e 7%, aproximadamente 5 anos de vida^{17,25,26}.

O manejo perinatal e neonatal de fetos e recém-nascidos com diagnóstico de trissomia 13 ou 18 é uma questão multifacetada por vários motivos: a complexidade e gravidade da apresentação clínica ao nascimento, intervenções clínicas e cirúrgicas urgentes, as inevitáveis implicações éticas devido à elevada mortalidade neonatal e infantil, e o grave atraso no desenvolvimento das crianças sindrômicas²⁴.

2.6 Enfermagem em genética

A atuação do enfermeiro na área de genética vem sendo amplamente difundida, tais ações são respaldadas pela Resolução 0468/2014 do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN). O papel do enfermeiro em genética no ambiente hospitalar, se diferencia pela possibilidade de mudar desfechos, haja vista a sua capacidade de reconhecimento precoce de síndromes genéticas e triagem neonatal específica, realizando aconselhamento genético responsável, padronizando condutas específicas de abordagem e manejo desses casos ²⁷.

Não somente para um diagnóstico definitivo, o enfermeiro habilitado em genética é essencial no manejo da família do neonato, uma vez que as internações em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) tendem a ser prolongadas, já que os pacientes com alterações genéticas apresentam diversas anomalias congênitas, desencadeando cuidados extensivos pela equipe de enfermagem. As alterações podem ser evidenciadas desde a consulta de pré-natal de baixo risco conduzido pelo enfermeiro na atenção básica, junto ao obstetra. Entretanto muitas das alterações fenotípicas, que levem a suspeita de síndrome genética, somente serão percebidas após o nascimento, de forma que se os pais não foram previamente informados quanto a suspeita, podendo sofrer grande impacto psicológico. Assim, o enfermeiro e equipe multidisciplinar auxiliam na triagem neonatal e orientam/acolhem os pais para os cuidados pós alta ²⁷.

Segundo a resolução 0468/2014 do COFEN²⁷, são atribuições gerais do enfermeiro na área da genética:

- Estabelecer uma relação empática com o paciente e familiares, procurando saber quais as suas preocupações e expectativas, proporcionando um ambiente confortável e de confiança para que se sintam à vontade para falar, exprimir as suas emoções, necessidades e dúvidas;
- Identificar os casos que merecem investigação e encaminhar aos especialistas, conforme os fluxos estabelecidos pelo serviço;
- Calcular de forma apropriada o risco genético através da coleta de uma história familiar pormenorizada com suficiente informação médica, pessoal e familiar, tentando compreender os padrões de hereditariedade;
- Reconhecer indivíduos sob risco;
- Acompanhar os indivíduos sob risco de sua área de abrangência, ainda que encaminhados aos especialistas, sendo capaz de compreender as condutas adotadas na atenção secundária e/ou terciária;
- Transmitir informações clínicas e informações gerais apropriadas às necessidades individuais do paciente, explicando as opções existentes, incluindo os riscos, benefícios e limitações;
- Avaliar a compreensão do paciente relativamente aos tópicos que estão sendo discutidos e dar a conhecer as implicações das experiências pessoais, familiares, crenças, valores e cultura, para o processo de aconselhamento genético;

- Utilizar as competências adquiridas sobre aconselhamento genético para apoiar os pacientes na sua tomada de decisões, de forma ajustada e adequada a cada situação individualmente;
- Desenvolver a promoção da saúde, vigilância, gestão de redução de riscos e planos que promovam comportamentos saudáveis e melhor bem-estar para indivíduos, famílias, grupos ou comunidades em risco de, diagnosticado com, ou afetados por condições/doenças genéticas ou hereditárias;
- Documentar adequadamente toda a informação, todas as notas, correspondências, garantindo que a coleta de dados, armazenamento e gestão são coerentes com padrões de privacidade e confidencialidade;
- Praticar a profissão de acordo com uma conduta ética apropriada;
- Reconhecer e manter relações profissionais tendo consciência das limitações da prática do Enfermeiro.

Tais ações respaldam o enfermeiro em genética para uma assistência de saúde livre de imprudência, imperícia e negligência.

2.7 Aconselhamento genético

O termo Aconselhamento Genético (AG), inicialmente foi conduzido e explorado em meados de 1947 por Reed, o descreveu como um novo campo a ser explorado por geneticistas. Atualmente, a Sociedade Nacional de Aconselhamento Genético (NSGC) dos Estados Unidos, regulamentou suas etapas, e pode-se definir AG, resumidamente, como um processo de auxílio as pessoas que necessitam compreender e se adaptar as condutas e implicações médicas, psicológicas e familiares decorrentes da acurácia clínica para uma determinada doença genética²⁸. A finalidade dos programas de triagem/aconselhamento genético compreendem em fazer diagnóstico populacional visando prevenir e detectar anomalias populacionais. Autores afirmam que o AG se faz urgentemente necessário em países que estão em desenvolvimento, cuja prole pode estar enfrentando riscos de alguma doença genética ou anomalia relacionado à história familiar positiva, consanguinidade, idade materna avançada (acima de 35 anos), casais que já experienciaram gestações com filhos natimortos e/ou malformados, ou duas ou mais perdas gestacionais sem causa aparente, casais que estão sob terapia para infertilidade ou pertencentes a etnia onde doenças monogênicas podem apresentar maior incidência ou prevalência. O AG é um campo que está em expansão na era da medicina genômica, mas também se torna uma importante ferramenta de saúde pública, evidenciando caminhos para as famílias seguirem, tornando o processo mais claro e respeitoso ^{28,29}.

O aconselhamento genético consiste em um processo de comunicação de riscos de ocorrência ou recorrência de anomalias genéticas nas famílias. Pode ser conduzido por um ou mais profissionais

qualificados e treinados, que irão auxiliar nas orientações aos indivíduos afetados e/ou familiares. Pode ser dividido em fases:²⁹

- (a) Compreender amplamente as implicações relacionadas às doenças genéticas;
- (b) Conhecer as opções que a medicina atual oferece para uma terapêutica adequada, visando minimizar e/ou diminuir os riscos de ocorrência ou recorrência de uma síndrome genética na família;
- (c) Fornecer apoio familiar nos processos de enfrentamento geral, através do auxílio psicoterápico e multiprofissional.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral:

Investigar alterações cromossômicas em recém-nascidos (RNs) síndrômicos provenientes do Hospital Santo Amaro Guarujá (HSA), realizando correlação genótipo-fenótipo.

3.2. Objetivos específicos:

- Avaliar citogeneticamente os recém-nascidos com alterações congênitas e suspeita de síndrome genética conhecida com o intuito de identificar alterações cromossômicas que resultam em trissomias dos cromossomos 13, 18 ou 21, correlacionando-as ao quadro fenotípico dos pacientes;
- Estabelecer o protocolo no atendimento de enfermagem em genética dos neonatos síndrômicos no Hospital Santo Amaro;
- Realizar o aconselhamento genético familiar;

4. MÉTODOS

4.1 ÉTICA

O projeto teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMES, sob número do CAAE 68434723.1.0000.5509 (Anexo 1). Os pacientes somente foram incluídos no estudo após ciência, autorização e assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2) do responsável legal.

A Instituição Hospital Santo Amaro Guarujá concordou colaborar com o projeto, conforme o Termo de Anuência (Anexo 3).

4.2 CASUÍSTICA

Foram registrados 2273 nascimentos na maternidade do Hospital Santo Amaro no município de Guarujá – SP no período de janeiro de 2023 a dezembro de 2023, sendo que 10 desses recém-nascidos vivos com alterações congênitas e hipótese de doença cromossômica foram avaliados clinicamente e laboratorialmente no período de maio de 2023 a dezembro de 2023. Além disso, rastreamos nos prontuários dos RNs a idade materna, histórico genético pré-natal, evolução clínica durante internação neonatal.

Também, foi realizado o levantamento de 42 prontuários no Centro de Reabilitação Paralisia Infantil (CRPI) dos nativos com histórico de alterações congênitas e hipótese de síndrome genética, provenientes da maternidade do Hospital Santo Amaro no município de Guarujá – SP, no período de de janeiro de 2023 a maio de 2023. Destes, extraímos 2 RNs com suspeita de doença cromossômica para análise dos prontuários (histórico clínico, exames realizados, resultado do cariótipo, suspeita genética, idade materna, evolução clínica durante internação neonatal, histórico de pré-natal).

Critérios de inclusão

Os seguintes critérios de inclusão foram considerados para participação no estudo:

1. Capacidade dos responsáveis compreenderem a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e intenção de cooperar com a pesquisa, confirmado ciência após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
2. Recém-nascidos com anomalias congênitas e hipótese diagnóstica clinicamente sugestiva de síndromes cromossômicas conhecidas, principalmente, síndrome de Down, síndrome de Edwards e síndrome de Patau.

3. Outras suspeitas de cromossomopatias, possivelmente, diagnosticadas pelo cariótipo foram consideradas após correlação com a hipótese clínica (genitália ambígua).

Critérios de exclusão

Casos com suspeita de outras alterações cromossômicas ou síndromes clinicamente não identificáveis pelo cariótipo foram excluídos do estudo.

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES

Após o nascimento o recém-nascido foi avaliado ainda na sala de parto pelo pediatra responsável, e encaminhado a UTI Neonatal ou para a Unidade de Cuidados Intermediários (UCI). Na admissão é feita avaliação geral minuciosa das condições clínicas e hemodinâmicas, bem como é observado pelo profissional médico e enfermeiro as características fenotípicas do RN, buscando evidenciar possíveis doenças cromossômicas. A avaliação consiste em um exame físico detalhado, analisando na sequência céfalo-podálico, cada sistema do organismo.

A descrição do procedimento operacional padrão sobre a atuação do enfermeiro na genética foi instituído no Hospital Santo Amaro para avaliação clínica do recém-nascido sindrômico (Anexo 4), como a seguir:

- Realizar a higienização das mãos conforme protocolo de higienização das mãos;
- Realizar a consulta de enfermagem com suspeita de síndrome genética, fazendo uma triagem neonatal detalhada e coletando a história familiar.
- Acompanhar à primeira consulta com o neonatologista/pediatra na unidade solicitante.
- Realizar a mensuração do peso, altura e perímetro cefálico;
- Auxiliar o profissional médico durante o exame físico do paciente, sempre que necessário;
- Observar tabela auxiliar e correlacionar:
- Realizar a higienização das mãos conforme protocolo;
- Realizar evolução de enfermagem utilizando a Sistematização da Assistência de Enfermagem
- Fornecer orientações básicas sobre a hipótese diagnóstica, sua etiologia e os exames genéticos realizados;
- Realizar avaliação dos dados clínicos e exames laboratoriais do paciente;
- Realizar o aconselhamento genético adequado para o paciente e/ou família.

Responsabilidades e indicações

- Estabelecer uma relação empática com o paciente e familiares, procurando saber quais as suas preocupações e expectativas, proporcionando um ambiente confortável e de confiança para que se sintam à vontade para falar, exprimir as suas emoções, necessidades e dúvidas;
- Identificar os casos que merecem investigação e encaminhar aos especialistas, conforme os fluxos estabelecidos pelo serviço;
- Calcular de forma apropriada o risco genético através da coleta de uma história familiar pormenorizada com suficiente informação médica, pessoal e familiar, tentando compreender os padrões de hereditariedade;
- Reconhecer indivíduos sob risco;
- Acompanhar os indivíduos sob risco de sua área de abrangência, ainda que encaminhados aos especialistas, sendo capaz de compreender as condutas adotadas na atenção secundária e/ou terciária;
- Transmitir informações clínicas e informações gerais apropriadas às necessidades individuais do paciente, explicando as opções existentes, incluindo os riscos, benefícios e limitações;
- Avaliar a compreensão do paciente relativamente aos tópicos que estão sendo discutidos e dar a conhecer as implicações das experiências pessoais, familiares, crenças, valores e cultura, para o processo de aconselhamento genético;
- Utilizar as competências adquiridas sobre aconselhamento genético para apoiar os pacientes na sua tomada de decisões, de forma ajustada e adequada a cada situação individualmente;
- Desenvolver a promoção da saúde, vigilância, gestão de redução de riscos e planos que promovam comportamentos saudáveis e melhor bem-estar para indivíduos, famílias, grupos ou comunidades em risco de, diagnosticado com, ou afetados por condições/doenças genéticas ou hereditárias;
- Documentar adequadamente toda a informação, todas as notas, correspondências, garantindo que a coleta de dados, armazenamento e gestão são coerentes com padrões de privacidade e confidencialidade;
- Praticar a profissão de acordo com uma conduta ética apropriada;
- Reconhecer e manter relações profissionais tendo consciência das limitações da prática do Enfermeiro.

4.4 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Buscando a sensibilização dos pais, a equipe médica e de enfermagem neonatal utilizaram técnicas de comunicação claras e objetivas que elucidam a real importância do diagnóstico clínico-genético no recém-nascido e suas implicações para o paciente e/ou família, informando todas as etapas, desde as coletas de dados e amostras biológicas até a conclusão da pesquisa com aconselhamento genético.

Foi realizada a coleta de dados dos prontuários dos RNs, incluindo as seguintes informações: hipótese diagnóstica, evolução clínica neonatal, idade materna, exames realizados e solicitados, intercorrências neonatais, alterações congênitas observadas, entre outras.

Para realização do exame genético foi coletado 3 mL de sangue periférico dos recém-nascidos, após 1-3 dias do nascimento e transferido para tubo de coleta contendo heparina sódica. As amostras biológicas foram transportadas, acondicionadas sob refrigeração até o laboratório de execução do exame, considerando estabilidade de 7 dias.

A conclusão diagnóstica e os relatórios médicos com orientações para todos os casos incluídos foram revisados, considerando as características clínicas, idade parental, indicação do teste e o resultado do cariótipo.

4.5 DIAGNÓSTICO GENÉTICO LABORATORIAL – CARIÓTIPO

O exame citogenético cariótipo foi realizado no Laboratório de Genética da UNIMES, com padronização em colaboração com o Laboratório de Patologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Foi coletado sangue periférico dos recém-nascidos incluídos no estudo e a análise citogenética do estudo foi realizada utilizando o protocolo padronizado internacionalmente ³⁰, com modificações, como a seguir:

PROCEDIMENTO PARA CARIÓTIPO COM BANDAS G DE SANGUE PERIFÉRICO ³⁰

- Amostra é recepcionada em seringa ou tubo contendo heparina sódica;
- Conferir etiqueta da amostra com os dados do paciente e solicitação médica e/ou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Descongelar 1 meio de cultura previamente, identificando com o nome do paciente, data de coleta e número LAB;
- Em fluxo laminar estéril, adicionar 500 µL da amostra de sangue periférico no meio de cultura;
- Homogeneizar delicadamente e incubar em estufa à 37°C por 72 horas;
- Armazenar em geladeira o restante da amostra até 7 dias;
- Após 72h horas de incubação, adicionar 60 µL de Colchicina no meio de cultura e retornar o material para a estufa por mais 50 minutos;
- Retirar o meio de cultura da estufa e transferir para tubo cônico 15 mL e centrifugar por 10 minutos à 1700 rpm;
- Retirar o sobrenadante com pipeta Pasteur e adicionar ao sedimento aproximadamente 10 mL de solução hipotônica (KCl) * pré-aquecida a 37°C. **Essa etapa deverá ser dividida em três vezes, até completar o volume final (4, 7 e 10 mL); homogeneizar todos os volumes,**

exceto o último, por aproximadamente por 10 segundos com o auxílio do agitador automático (vórtex). Homogeneizar por inversão 3 vezes o último volume;

- Colocar o tubo em banho-maria ou em estufa a 37°C por 30 minutos;
- Acrescentar até 1 mL de fixador (3:1 – metanol-ácido acético * previamente refrigerado à -20°C) para inativar ação da hipotônica;
- Homogeneizar por inversão e centrifugar por 10 minutos a 1700 rpm;
- Retirar o sobrenadante e adicionar 5 mL de fixador gelado 3:1 (metanol-ácido acético * previamente refrigerado a -20°C). Homogeneizar bem por 10 segundos em vórtex; completar para 10 mL com fixador e, novamente, homogeneizar em vórtex por 10 segundos;
- Repetir o passo anterior duas vezes;
- Retirar o sobrenadante deixando aproximadamente 1,5 a 3,0 mL do fixador para diluir com o sedimento (conforme o tamanho do pellet);
- Após a avaliação e aprovação da cultura coletada, pingar 2 a 4 gotas do material fixado em 4 a 8 lâminas (conforme o índice mitótico) e realizar o bandamento dos cromossomos como a seguir;
- As lâminas são envelhecidas por 24h (*overnight*) em temperatura ambiente e cerca de 6h a uma temperatura média de 60 - 70°C em estufa;
- Após esse período as lâminas são mergulhadas em Tripsina (10 ml +40 ml H₂O) por 2 segundos, logo após, em Tampão Fosfato 0,06M por 2 segundos;
- As lâminas são coradas com Wright (3:1) – 3ml tampão fosfato 0,06M e 1 ml de corante Wright - por 1 minuto e 10 segundos;
- Analisar 20 metáfases em banda G, considerando o número e morfologia dos cromossomos do paciente. A resolução da banda G foi em torno de 450-500 pares de bases;
- Elaborar o laudo de acordo com o Sistema de Nomenclatura Internacional - *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN)³¹.
- Atualizar a planilha do laboratório, preencher folha de trabalho e caderno de registro do laboratório correspondente ao paciente analisado;
- Após finalizar o caso, arquivar as culturas em refrigerador e as lâminas no laminário por tempo indeterminado.

Os resultados dos cariótipos dos pacientes incluídos foram correlacionados com os achados médicos/clínicos neonatais e, após a identificação da alteração cromossômica a equipe neonatal e de enfermagem realizaram o aconselhamento genético familiar.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Trata-se de um estudo retrospectivo e qualitativo de coleta de dados. As variáveis categóricas foram avaliadas nos termos de sua frequência.

4.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Número amostral;
- Padronização do exame cariótipo na UNIMES;
- Qualidade da amostra biológica do recém-nascido em condições medicamentosas e intervenções na UTI neonatal;
- Informações pré-natais e pós-natais incompletas nos prontuários dos recém-nascidos.

5 RESULTADOS

5.1 CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO DOS NEONATOS

Dos 2273 vivos no Hospital Santo Amaro do Guarujá no período de janeiro de 2023 a dezembro de 2023, 12 bebês (0,5%) foram avaliados clinicamente pelo pediatra e neonatologista com suspeita de anomalia congênita ou síndromes genéticas cromossômicas a esclarecer, logo após o nascimento (Tabela 2).

Não obtivemos acesso às informações pré-natais nos prontuários dos pacientes incluídos. Porém, as mães dos recém-nascidos mencionaram que, durante o pré-natal, não foi mencionada suspeita de síndrome cromossômica nos exames realizados nos fetos.

Dos 12 pacientes incluídos, dez coletaram sangue periférico para a realização do cariótipo, a partir de maio de 2023. Porém, obtivemos resultado do exame em 5/10 casos coletados (Tabela 2).

Os neonatos com suspeita de síndrome cromossômica que nasceram de janeiro de 2023 a maio de 2023 na maternidade do Hospital Santo Amaro não realizaram o exame cariótipo para triagem neonatal das alterações cromossômicas, devido ao custo elevado de implantação para os hospitais públicos da Baixada Santista. No entanto, na triagem desses casos no CRPI identificamos duas crianças com resultado de cariótipo posterior ao nascimento e a análise dos prontuários estão descritas na Tabela 2.

A maioria dos dez RNs do HSA avaliados pelo cariótipo estavam em suspeita clínica de síndrome de Down (8), onde três destes pacientes confirmaram a hipótese médica da síndrome com resultado de trissomia livre do cromossomo 21 e um caso confirmou trissomia do 18 para síndrome de Edwards (relato de caso 3). Desses oito casos coletados, quatro obtiveram conclusão diagnóstica de síndrome de Down pela clínica, devido às interferências biológicas e farmacológicas durante a internação do recém-nascido, que prejudicaram o crescimento celular *in vitro* para a análise citogenética. Um paciente com genitália ambígua de etiologia a esclarecer (relato de caso 2), obteve confirmação do sexo biológico masculino com resultado do cariótipo 46,XY. E outro paciente, que nasceu com suspeita de síndrome de Edwards, veio à óbito sem conclusão diagnóstica por coagulação da amostra de sangue para cariótipo (Tabela 2).

A faixa etária das mães desses bebês variou entre 14 a 25 anos de idade em 5 dos casos (42%) de 26 a 35 anos em 2 casos (16%) e 5 mães apresentavam idade acima de 36 anos (42%).

Considerando as malformações congênitas evidentes nos recém-nascidos sindrômicos incluídos neste trabalho, destacam-se como características clínicas: face sindrômica (67%), alterações

cardíacas, principalmente, tetralogia de Fallot, sopro holossistólico, comunicação interatrial (CIA) e comunicação interventricular (CIV) (60%), outras alterações observadas foram displasia de quadril bilateral, micrognatia, genitália ambígua, hipospadia e encurtamento de ossos longos (33%) Sendo que, alguns desses pacientes apresentaram mais de uma das características descritas durante a evolução médica na UTI neonatal.

Sabendo que, o Hospital Santo Amaro atende toda a população do município do Guarujá, consideramos com os dados obtidos, que a incidência de nascidos-vivos com suspeita de síndrome cromossômica conhecida na região foi de, aproximadamente, 0,5 % no ano de 2023.

Tabela 2. Perfil dos recém-nascidos com suspeita de doença cromossômica, nascidos entre janeiro de 2023 e dezembro de 2023 na maternidade do HSA.

Caso	Hipótese diagnóstica	Cariótipo	Conclusão genótipo-fenótipo	Idade materna	Intercorrências neonatais	Alterações neonatais evidentes
1	síndrome de Down	47,XY,+21	síndrome de Down (trissomia do Cromossomo 21)	22	Alta com seguimento ambulatorial	Face síndrômica característica
2	Genitália ambígua	46,XY	Sexo masculino	37	Alta com seguimento ambulatorial	Genitália ambígua; Hipospadia
3	síndrome de Down	47,XX,+18	síndrome de Edwards (trissomia do Cromossomo 18)	28	Óbito neonatal	Face síndrômica característica; Tetralogia de Fallot; Sopro holossistólico; Encurtamento de ossos longos;
4	síndrome de Down	47,XY,+21	síndrome de Down (trissomia do Cromossomo 21)	37	Alta com seguimento ambulatorial	Face síndrômica característica; Displasia de quadril bilateral; CIA
5	síndrome de Down	Falha de cultura celular	síndrome de Down Conclusão clínica	36	Alta com seguimento ambulatorial	Face síndrômica característica
6	síndrome de Down	47,XX,+21	síndrome de Down (trissomia do Cromossomo 21)	29	Alta com seguimento ambulatorial	Face síndrômica característica

7	síndrome de Down	Falha de cultura celular	síndrome de Down Conclusão clínica	23	Internado	Face sindrômica característica; CIA
8	Síndrome de Edwards	Coagulação da amostra	Não se aplica	23	Óbito neonatal	Características duvidosas; CIA + CIV
9	síndrome de Down	Falha de cultura celular	síndrome de Down Conclusão clínica	14	Alta com seguimento ambulatorial	Face sindrômica característica
10	síndrome de Down	Falha de cultura celular	síndrome de Down Conclusão clínica	22	Alta com seguimento ambulatorial	Face sindrômica característica; micrognatia
11 CRPI	síndrome de Down	47,XX,+21	síndrome de Down (trissomia do Cromossomo 21)	39	Alta com seguimento ambulatorial	Face sindrômica característica
12 CRPI	síndrome de Down	47,XX,+21	síndrome de Down (trissomia do Cromossomo 21)	40	Alta com seguimento ambulatorial	Face sindrômica característica; CIA

CRPI - Centro de Reabilitação e Paralisia Infantil, CIA - comunicação interatrial, CIV- comunicação interventricular.

RELATO DO CASO 2: GENITÁLIA AMBIGUA

Paciente recém-nascido, 2º gemelar, nascido pré-termo 32 semanas, pesando 1320g, a mãe apresentava 37 anos de idade. Evoluiu em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) com prematuridade associada a sepse tardia e genitália ambígua, onde após 45 de vida ainda não se sabia o sexo biológico do menor. Após avaliação cromossômica pelo exame cariótipo na Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES) foi possível elucidar o sexo biológico masculino, e legalmente foi registrado pelos responsáveis (Figura 6). Disgenesia gonadal não avaliada. Não houve acompanhamento de outras especialidades como por exemplo, urologia e endocrinologia

A análise citogenética pelo cariótipo revelou: 46, XY; sexo biológico masculino.



Figura 6. Imagem mostra a genitália ambígua do paciente (publicação autorizada pelos responsáveis).

RELATO DE CASO 3: SÍNDROME DE EDWARDS

Paciente recém-nascida, filha de pais não consanguíneos, nascida a termo com 37 semanas e 1 dia, pesando 2400g. A mãe apresentava 37 anos de idade. Encaminhada após nascimento no Hospital Santo Amaro Guarujá com suspeita clínica de síndrome de Down para avaliação cromossômica pelo exame cariótipo na Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

A paciente evoluiu com internação da Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) neonatal e veio a óbito após 2 meses de vida. As principais intercorrências clínicas observadas foram: alterações cardiovasculares (tetralogia de Fallot e sopro holossistólico), alterações respiratórias com ventilação mecânica, alterações abdominais (abdômen flácido e globoso) e face sindrômica sugestiva de síndrome de Down.

A análise genética pelo cariótipo revelou trissomia livre do cromossomo 18 em todas as metáfases analisadas, como a seguir: 47, XX, +18 (Figura 7). Resultado compatível com a síndrome de Edwards.

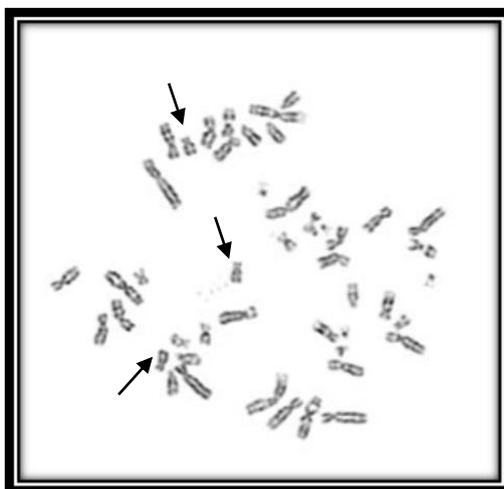


Figura 7. Análise dos cromossomos da probanda, mostrando trissomia livre do cromossomo 18.

Os pacientes com hipótese de síndrome de Down (Figura 8) e conclusão pelo cariótipo e clínica evoluíram com alta hospitalar e acompanhamento ambulatorial para terapias e manejo clínico.



Figura 8. Recém-nascido com características fenotípicas da síndrome de Down ao nascimento no HSA (publicação autorizada pelos responsáveis).

Enfatizamos que, a equipe multiprofissional, médica e de enfermagem orientaram os familiares responsáveis pelos recém-nascidos sobre as informações clínicas, diagnósticas, terapêuticas e aconselhamento genético relevantes no seguimento da internação, admissão ou pós óbito do neonato.

6 DESCRIÇÃO DOS PRODUTOS DESENVOLVIDOS

Produto 1 (Anexo 5): **Capítulo do e-book: “A IMPORTÂNCIA DO CARIÓTIPO NA CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM RECÉM-NASCIDOS SINDRÔMICOS DA BAIXADA SANTISTA: RELATO DE CASO”.**

Relevância/Utilidade: **Guia prático para manejo de cromossomopatias.**

Aderência (critério obrigatório): Alta (Profissionais da saúde na Baixada Santista)

Projeto de Pesquisa Vinculada: Fatores Ambientais e Saúde

Impacto: Alto.

Demanda: Espontânea.

Área impactada pela produção: Saúde.

Aplicabilidade: Alta replicabilidade

Abrangência potência: Nacional

Replicabilidade: Facilmente reprodutível.

Inovação: Média

Complexidade: Alta

Produto 2 (Anexo 6): **Capítulo do e-book: “PERFIL DOS ATENDIMENTOS EM GENÉTICA MÉDICA NO AMBULATÓRIO DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS: MODELO PARA A BAIXADA SANTISTA”.** Colaboração em outro projeto de mestrado profissional da UNIMES.

Relevância/Utilidade: **Guia prático para manejo de pacientes com doenças genéticas**

Aderência (critério obrigatório): Alta ((Profissionais da saúde na Baixada Santista)

Projeto de Pesquisa Vinculada: Fatores Ambientais e Saúde

Impacto: Alto.

Demanda: Espontânea.

Área impactada pela produção: Saúde.

Aplicabilidade: Alta replicabilidade

Abrangência potência: Nacional

Replicabilidade: Facilmente reprodutível.

Inovação: Média

Complexidade: Alta

Produto 3 (Anexo 7): **Organização e palestrante do simpósio: aconselhamento genético multidisciplinar: ATUAÇÃO E PERSPECTIVAS NA BAIXADA SANTISTA – HOSPITAL SANTO AMARO E UNIMES.**

Relevância/Utilidade: **Atualização sobre genética para profissionais da saúde na Baixada Santista**

Aderência (critério obrigatório): Alta (Profissionais da saúde na Baixada Santista)

Projeto de Pesquisa Vinculada: Fatores Ambientais e Saúde

Impacto: Alto.

Demanda: Espontânea.

Área impactada pela produção: Saúde.

Aplicabilidade: Alta replicabilidade

Abrangência potência: Nacional

Replicabilidade: Facilmente reprodutível.

Inovação: Média

Complexidade: Alta

Produto 4 (Anexo 4): **Implantação do protocolo institucional no Hospital Santo Amaro do Guarujá: “ENFERMEIRO NA TRIAGEM NEONATAL E ACONSELHAMENTO GENÉTICO”.**

Relevância/Utilidade: Alta relevância. Protocolo de orientação para a atuação multiprofissional em genética no âmbito hospitalar.

Aderência (critério obrigatório): Alta (Profissionais da saúde na Baixada Santista)

Projeto de Pesquisa Vinculado: Fatores Ambientais e Saúde

Impacto: Alto. (Profissionais da saúde na Baixada Santista)

Demanda: Espontânea.

Área impactada pela produção: Saúde.

Aplicabilidade: Alta replicabilidade

Abrangência potencia: Nacional

Replicabilidade: Facilmente reprodutível.

Inovação: Média

Complexidade: Alta

Produto 5 (Anexo 8): Medidas de políticas públicas - CARTA SOBRE A IMPORTÂNCIA DA REALIZAÇÃO DO EXAME DE CARIÓTIPO EM RECÉM-NASCIDOS SINDRÔMICOS EM TODA BAIXADA SANTISTA - Protocolada na diretoria regional de saúde de Santos– SANTOS (DRS IV).

Relevância/Utilidade: Alta relevância. Solicitação de financiamento do exame cariótipo nos hospitais públicos e discussão de políticas públicas de saúde com linhas de atendimento a saúde e triagem neonatal pré-natal e pós-natal de cromossomopatias.

Aderência (critério obrigatório): Alta (Hospitais da rede pública na Baixada Santista)

Projeto de Pesquisa Vinculado: Fatores Ambientais e Saúde

Impacto: Alto.

Demanda: Espontânea.

Área impactada pela produção: Saúde.

Aplicabilidade: Alta replicabilidade

Abrangência potencial: Nacional

Replicabilidade: Facilmente reprodutível.

Inovação: Média

Complexidade: Alta

7 DISCUSSÃO

O Hospital Santo Amaro no Guarujá é financiado 100% pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que possibilita um atendimento de qualidade a população do município do Guarujá e região (Figura 9).



Figura 9. Imagem externa do Hospital Santo Amaro no Guarujá. (Fonte: Hsamaro.org.br)

No complexo materno infantil deste Hospital, onde desenvolvemos a pesquisa, o recém-nascido é atendido por uma equipe multidisciplinar completa, abrangendo médico neonatologista, pediatra, enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogos, nutricionistas e técnicos de enfermagem. No entanto, foi evidenciada na Instituição a carência de profissionais especialistas em genética e a realização de exames genéticos, como por exemplo, o cariótipo para identificação das principais aneuploidias em neonatos.

Podemos observar que, a maioria dos recém-nascidos incluídos foram diagnosticados com suspeita de síndrome de Down. De fato, muitos desses pacientes avaliados tiveram o diagnóstico das principais características clínicas (alterações faciais e cardíacas congênitas características da síndrome) concluído pelo cariótipo, mostrando a trissomia livre do cromossomo 21. Entretanto, uma dessas pacientes com suspeita de SD teve confirmação de trissomia livre do cromossomo 18, após correlação fenótipo-genótipo, mostrando a importância de triagem clínica e laboratorial para síndromes conhecidas.

O diagnóstico clínico-genético precoce nos casos em que existe a suspeita de síndrome cromossômica é fundamental, não só para indicar o risco de recorrência familiar, mas para o acompanhamento clínico especializado e personalizado. Os portadores da síndrome de Down, por exemplo, têm um risco 15 vezes maior de desenvolver patologias malignas quando comparados às crianças da mesma idade, sendo a leucemia mais frequente. Também, a deficiência intelectual associada a neuropatologias, como Alzheimer tem risco maior de manifestação nesses pacientes, com idade de início mais precoce do que na população em geral. Embasada no resultado do cariótipo, a família do paciente afetado pode ser submetida ao aconselhamento genético, traçando escolhas futuras, elucidando a suscetibilidade as doenças, sendo precocemente acompanhada e melhorando a expectativa e qualidade de vida do probando e familiares ^{6,10}.

Clinicamente, algumas características fenotípicas das principais síndromes cromossômicas são semelhantes na avaliação neonatal inicial do paciente e intervenções hospitalares de urgência dificultam a suspeita diagnóstica, tornando-se necessário o acompanhamento da evolução clínica e exames confirmatórios das anomalias congênitas³². Este fato pode ter contribuído para o relato do caso 3, de recém-nascida com suspeita clínica de síndrome de Down após o nascimento, por apresentar face sugestiva da síndrome. Porém, a paciente evoluiu para um quadro grave na UTI neonatal, vindo a óbito com dois meses de vida devido às complicações cardíacas e outras alterações, corroborando com as alterações genômica e fenotípicas observadas na síndrome de Edwards.

O prognóstico evolutivo dos casos de trissomia do 18 é letal e a mortalidade infantil é bem caracterizada. Com grave atraso no crescimento e desenvolvimento 50% dos portadores da trissomia do 18 vão a óbito na primeira semana de vida e 90% das crianças com trissomia 18 morrem antes do primeiro ano de vida ³³. Esta síndrome caracteriza-se por um quadro clínico amplo, com acometimento de múltiplos órgãos e sistemas; incluindo achados neurológicos, anormalidades de crescimento, crânio e face, tórax e abdômen, órgãos genitais, além de malformações faciais e de membros ^{32,33}.

A proporção de casos de aneuploidias correlaciona-se com o aumento da idade materna. Em nosso estudo verificamos alta porcentagem de mães acima de 35 anos de idade, fator importante para a ocorrência de não-disjunção meiótica e prole afetada com doença cromossômica. Portanto, se existe o risco alto para alteração no genoma das células germinativas, é essencial a orientação reprodutiva às famílias em questão, comunicando as possibilidades de recorrência de síndromes na futura prole do casal ^{6,10}. De fato, todas as famílias incluídas no estudo foram submetidas ao aconselhamento genético e reprodutivo.

Adicionalmente, pelo cariótipo um paciente com genitália ambígua ao nascimento (relato de caso 2) teve confirmação do sexo biológico masculino. Após a emissão do laudo do cariótipo e abordagem multidisciplinar, o médico/hospital emitiu a declaração de nascidos vivos (DNV) e os

responsáveis registraram o seu filho com todos os direitos que são concedidos por lei, sendo a definição do sexo biológico importante nestes casos.

A genitália ambígua (GA) constitui-se como uma emergência pediátrica decorrente de um distúrbio de diferenciação sexual. A abordagem a essa patologia deve ser multidisciplinar, uma vez que o impacto biopsicossocial é demasiado, denotando uma avaliação clínica adequada para o conhecimento correto de sua etiologia e terapêutica ou intervenções adequadas^{34,35}. Do ponto de vista legal, o Conselho Federal de Medicina pela Resolução CFM N° 1.664/2003 determina no artigo 4º que ***“Para a definição final e adoção do sexo dos pacientes com anomalias de diferenciação faz-se obrigatória a existência de uma equipe multidisciplinar que assegure conhecimentos nas seguintes áreas: clínica geral e/ou pediátrica, endocrinologia, endocrinologia-pediátrica, cirurgia, genética, psiquiatria, psiquiatria infantil”***³⁶.

Enfatizamos neste trabalho que, em todos os casos de síndromes cromossômicas diagnosticadas pela clínica neonatal e/ou exame cariótipo foi fundamental o encaminhamento das famílias ao aconselhamento genético para informar aos indivíduos afetados e familiares o risco de recorrência da doença genética na família, fornecendo detalhes sobre a origem hereditária, possíveis riscos, tratamentos, terapias, cuidados gerais e planejamento reprodutivo^{10,37}.

As alterações cromossômicas são reconhecidas como as maiores causas de morbimortalidade humana. O rastreio pré-natal das síndromes fundamenta-se em diagnosticar as aneuploidias mais comuns, como as trissomias dos cromossomos 21 (síndrome de Down), 18 (síndrome de Edwards) e 13 (síndrome de Patau). Na expansão global o objetivo dos sistemas de saúde no mundo é promover a melhoria contínua e atendimento humanizado à população, através dos métodos de triagem pré-natal das principais anomalias genéticas, acompanhando as gestantes até o final da gestação e pós-parto com o respaldo de terapias, condutas clínicas e atendimento multidisciplinar³. Entretanto, no desenvolvimento da pesquisa ficou evidente a dificuldade da triagem pré-natal de cromossomopatias no município de Guarujá, haja vista que, nenhum dos participantes da pesquisa foi diagnosticado ainda no período pré-natal com suspeita de síndrome cromossômica, mostrando a fragilidade na execução do rastreamento pré-natal efetivo das doenças genéticas na rede municipal do SUS da Baixada Santista.

Portanto, ressaltamos a importância de equipe multiprofissional e avaliação laboratorial em genética dos recém-nascidos síndrômicos, considerando a carência no diagnóstico genético em pacientes da Baixada Santista, desde o período pré-natal até o nascimento. Estas medidas são imprescindíveis para a conclusão clínica-laboratorial das cromossomopatias, condutas terapêuticas, intervenções hospitalares, tratamentos e aconselhamento genético familiar das cromossomopatias em neonatos síndrômicos com graves implicações hospitalares e pediátricas^{6,10,37}

8 CONCLUSÕES

Concluimos neste trabalho sobre a necessidade de implantação, nos serviços de saúde da Baixada Santista, de fluxogramas de atendimento genético multiprofissional, incluindo a inserção de profissionais especialistas em genética humana e a realização dos exames genéticos pré-natais e pós-natais necessários para adequada correlação genótipo-fenótipo, manejo clínico e aconselhamento genético de recém-nascidos sindrômicos e familiares.

Entretanto, o aconselhamento genético às famílias deve estar atrelado às medidas de políticas públicas em saúde, essenciais para prevenção, diagnóstico e/ou tratamentos precoces das doenças genéticas e qualidade de vida da população na Baixada Santista.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):885-892. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.61124> doi: 10.1002/ajmg.a.61124
2. Palomaki GE, Lee JE, Canick JA, McDowell GA, Donnemfeld AE. Technical standards and guidelines: prenatal screening for Down syndrome that includes first-trimester biochemistry and/or ultrasound measurements. *Genet Med*. 2009;11(9):669-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19690509/> doi: 10.1097/GIM.0b013e3181ad5246
3. Junior AS, Gregor V, Sipek A, Klaschka J, Maly M, Calda. The reduced use of invasive procedures leads to a change of frequencies of prenatally detected chromosomal aberrations: population data from the years 2012–2016. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022;35(22):4326-4331. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849113> doi: 10.1080/14767058.2020.1849113
4. Manning M, Hudgins L. Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2010;12(11):742-5. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f8baad.
5. Cardoso AC, Alves RS, Medeiros AC, Bremm JM, Gomes JA, Alves RFS, et al. Registros nacionais de anomalias congênitas no mundo: aspectos históricos e operacionais. *Epidemiol. Serv Saúde*. 2021;30(4):e2021075. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1679-497420201000400015>
6. Jackson M, Marks L, Gerhard HW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays in Biochemistry*. 2018; 62(5): 643–723. Available from: <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
7. ALBERTS B, JOHNSON A, LEWIS J et al. *Biologia Molecular da Célula*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
8. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF; tradução Ana Julia Perroni Garcia. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 8. ed. Rio de Janeiro : Elsevier; 2016.
9. Ogamba CF, Babah OA, Roberts AA, Nwanaji-Enwerem JC, Nwanaji-Enwerem P, Ikwuegbuenyi CA, Ologunja OJ. Knowledge, attitudes, and decision making towards prenatal testing among antenatal clinic attendees in Lagos University Teaching Hospital: an institution-based cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2021;39:106. doi: 1pe0.11604/pamj.2021.39.106.23667.
10. Ankathil R, Zakaria WNA, Rostenberghe HV, Ibrahim NR et al. Karyotype patterns, clinical features, and parental ages of three predominant live born autosomal trisomies of Northeast Malaysia. *Malays J Pathol*. 2022;44(2):235-244.
11. Wang J-CC. Aneuploidia autossômica. *Princípios de Citogenética Clínica*, Gersen SV. e Keagle MB (eds), Nova Jersey, Human Press, Inc., 1999.

12. Mot YY, Zakaria Z, Ramli SF, et al. Comprehensive cytogenetic analysis of cases referred for suspected chromosomal abnormalities: A five-year study at Advanced Medical and Dental Institute (AMDI), Universiti Sains Malaysia, Penang, Malaysia. *JBCS*. 2017;2: 27-32.
13. Motta VM, Martelli LR, Bassi CL, Lemos CGC, Bernardes TA, Pereira Martins SR, Machado ML, Coelho JR, Arruda M, Scatena L. Síndrome da trissomia 8 por mosaïcismo. *Genetics and Molecular Biology*. 1999; 22(3).
14. Pepling ME, Spradling AC. Female mouse germ cells form synchronously dividing cysts, *Development*. 1998;125(17):3323–3328. Available from: <https://doi.org/10.1242/dev.125.17.3323>
15. Priya K, Setty M, Babu UV, Pai KSR. Implications of environmental toxicants on ovarian follicles: how it can adversely affect the female fertility? *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(48):67925-67939. Available from: <https://doi: 10.1007/s11356-021-16489-4>.
16. Mahmoud A, Kaykhaei M, Moghadam H, Dabiri S, Salimi S, Jahantigh D, Mohammad D, Tamandani K, Rasouli A, Narooie-Nejad M. Association of CTLA4 (rs4553808) and PTPN22 (rs2476601) gene polymorphisms with Hashimoto's thyroiditis disease: A case-control study and an In-silico analysis, *Meta Gene*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100693>.
17. Morán-Barroso VF, Cervantes A, Rivera-Vega MDR, Del Castillo-Moreno A, Moreno-Chacón A, Mejía-Cauich E, Contreras-Ortiz LE, Fernández-Ramírez F. Mosaic proximal trisomy 13q and regular trisomy 13 in a female patient with long survival: Involvement of an incomplete trisomic rescue and a chromothripsis event. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(9):e1762. doi: 10.1002/mgg3.1762.
18. O'Connor C. Chromosomal abnormalities: Aneuploidies. *Nature Education*. 2008;1(1):172.
19. Pereira TM, Oliveira ARCP, Teixeira ACZ, Jesus AN, Rodrigues MG, Agostinho MAB, Rodini ESO. Frequência das Anormalidades Cromossômicas: Importância para o diagnóstico citogenético. *Arq. Ciênc. Saúde*. 2009;16(1):31-33.
20. Antonarakis SE, Skotko BG, Ruffi MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7.
21. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. "Down syndrome: an insight of the disease". *J Biomed Sci*. 2015;22(1):41. doi: 10.1186/s12929-015-0138-y.
22. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:81. doi: 10.1186/1750-1172-7-81.
23. Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S: Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child* 1996, 75:38–41.

24. Carey JC. Perspectives on the care and management of infants with trisomy 18 and trisomy 13: striving for balance. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(6):672-8. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283595031.
25. Kepple JW, Fishler KP, Peeples ES. Surveillance guidelines for children with trisomy 13. *Am J Med Genet A.* 2021;185(5):1631-1637. doi: 10.1002/ajmg.a.62133.
26. Williams, G. M., & Brady, R. (2020). Patau Syndrome. 2020. In: *StatPearls* [Internet].
27. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução N° 468/2014. Brasília-DF,2014.
28. Oduncu FS The role of non-directiveness in genetic counseling. *Med Health Care Philos.* 2002; 5: 53-63
29. Bertollo, Eny Maria Goloni *et al.* O processo de Aconselhamento Genético: genetic counseling process. *Arq Ciênc Saúde: Arq Ciênc Saúde.* 2013;20(1) 30-6.
30. Moorhead PS, Nowell P, Mellman WJ, Battips DT, Hungerford D. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960; 20: 613-6.
31. Liehr T. International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts. *Cytogenet Genome Res.* 2021;161(5):223-224. doi: 10.1159/000516654.
32. Naguib K, Al-Awadi S, Moussa M, et al. Trisomy 18 in Kuwait. *Int J Epidemiol.* 1999; 28: 711-6.
33. Rosa R.F.M., Rosa R.C.M., Zen P.R.G., Graziadio C., Paskulin G.A. Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos. *Rev. Paul. Pediatr.* 2013; 31(1): 111-20, <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000100018>.
34. Vieira ILS, *et al.* Genitália Ambígua: Relato de Caso e Revisão de Literatura: Ambiguous genitalia: case report and literature review. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília: Relato de Caso.* 2020; 9:4-16.
35. Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna TD, Dichtchekenian V. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2001;45(1):37-47. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302001000100007>.
36. Conselho Federal de Medicina. RESOLUÇÃO CFM n° 1.664/2003. Brasília, 2003.
37. Raskin S. Sociedade brasileira de pediatria. Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com Síndrome de Down. 2020.

10. ANEXOS

ANEXO 1. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE
METROPOLITANA DE SANTOS
- UNIMES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM NEONATOS DO HOSPITAL ASSOCIAÇÃO SANTAMARENSE DE BENEFICIÊNCIA DO GUARUJÁ: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO-GENÉTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO FAMILIAR

Pesquisador: LUCAS JARDEL DO NASCIMENTO CARVALHO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 68434723.1.0000.5509

Instituição Proponente: CENTRO DE ESTUDOS UNIFICADOS BANDEIRANTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.019.293

Apresentação do Projeto:

Informações extraídas do documento PB_informações_basicasdoprojeto_2094486.pdf de 13/03/2023.

Resumo:

Um dos maiores desafios dos profissionais de saúde é a compreensão da base genética das doenças humanas com importantes implicações fenotípicas, as quais resultam em constantes admissões hospitalares e, muitas vezes são letais. As doenças genéticas raras representam um impacto significativo na saúde pública mundial, incluindo a região da Baixada Santista, onde a população, muitas vezes, não tem acesso ao diagnóstico genético para conclusão da hipótese médica para as diferentes doenças genéticas e síndromes conhecidas, como síndrome de Down, Patau e Edwards, que resultam, na maioria das vezes, em complicações neonatais importantes. Considerando a carência do diagnóstico genético laboratorial em pacientes da Baixada Santista, será realizado o exame cariótipo em recém-nascidos com suspeita de doença cromossômica provenientes do Hospital Associação Santamarense de Beneficiência do Guarujá (Hospital Santo Amaro Guarujá) para melhor definição diagnóstica clínica-laboratorial nos neonatos e

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536

Bairro: Encruzilhada

CEP: 11.045-002

UF: SP

Município: SANTOS

Telefone: (13)3228-3400

Fax: (13)3226-3400

E-mail: fernanda.agnelli@unimes.br

Continuação do Parecer: 6.019.293

aconselhamento genético familiar das anomalias genéticas.

Hipótese:

O presente trabalho é de extrema importância para o rastreamento, diagnóstico clínico-laboratorial e prevalência das síndromes cromossômicas em recém-nascidos da Baixada Santista. Os resultados obtidos neste estudo, com a realização da técnica de cariótipo na UNIMES permitirão um melhor entendimento da etiologia dos diferentes quadros clínicos, do papel dos genes envolvidos na variabilidade fenotípica e dos mecanismos moleculares

e biológicos envolvidos na formação das alterações cromossômicas observadas nos pacientes estudados. Portanto, possibilitará uma correlação genótipo-fenótipo precisa no diagnóstico dos pacientes, uma possível conduta de tratamento e o aconselhamento genético familiar adequado.

Metodologia Proposta:

MÉTODOS Avaliação clínica Todos os recém-nascidos provenientes do Hospital Santo Amaro Guarujá, no período de 2023 a 2024, avaliados clinicamente e com suspeita de síndrome genética cromossômica serão avaliados laboratorialmente pelo exame cariótipo, por indicação médica. Adicionalmente, pretendemos avaliar a prevalência da hipótese de doença cromossômica, a partir da análise dos prontuários/ cadastros dos pacientes com tal hipótese nascidos no período de 2020 a 2022 no Hospital Santo Amaro Guarujá. A avaliação clínica e coleta de amostras biológicas dos pacientes serão realizadas pela equipe de profissionais do Hospital Santo Amaro Guarujá.

Ética O projeto só será iniciado após

colaboração formalizada entre a Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES) e Hospital Santo Amaro Guarujá (Anexo 1) e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMES. Os pacientes serão incluídos no estudo após autorização e assinatura do responsável legal no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

Diagnóstico genético laboratorial - cariótipo A investigação laboratorial das alterações cromossômicas, responsáveis por várias doenças genéticas conhecidas, como síndrome de Down, Patau e Edwards, auxilia no diagnóstico genético e, possivelmente, conclusão da hipótese clínica. Na UNIMES realizaremos no Laboratório de Genética a análise cromossômica, a partir da realização do exame cariótipo nas amostras biológicas dos pacientes encaminhados pelo Hospital Santo Amaro Guarujá. A técnica de cariótipo será padronizada pela profa. Dra. Mileny Colovati, considerando sua experiência profissional e alunos de pós-graduação e graduação em Saúde da

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536
Bairro: Encruzilhada **CEP:** 11.045-002
UF: SP **Município:** SANTOS
Telefone: (13)3228-3400 **Fax:** (13)3226-3400 **E-mail:** fernanda.agnelli@unimes.br

Continuação do Parecer: 6.019.293

UNIMES.

Critério de Inclusão:

Recém-nascidos com hipótese médica de alteração cromossômica

Critério de Exclusão:

Recém-nascidos sem suspeita de alterações cromossômicas

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Objetivos principais

- Investigar as alterações cromossômicas em neonatos do Hospital Associação Santamarense de Beneficência do Guarujá com suspeita de síndrome genética, a partir do exame cariótipo;
- Realizar a correlação clínica-laboratorial para conclusão do quadro fenotípico dos pacientes;
- Realizar o aconselhamento genético das famílias.

Objetivo Secundário:

Objetivos secundários

- Padronização da técnica cromossômica cariótipo no laboratório da UNIMES;
- Implantação do serviço de Aconselhamento Genético no Hospital Santo Amaro Guarujá

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco nesta pesquisa será o desconforto durante a avaliação médica completa e coleta de sangue do recém-nascido, a serem realizadas por profissionais altamente capacitados no Hospital Santo Amaro do Guarujá. Para o bebê, o risco é ter desconforto do tipo dor no momento da punção, e eventuais hematomas no local do procedimento. Para os pais, poderá ocorrer o constrangimento por estar passando por uma avaliação específica para suspeita de síndromes genéticas.

Benefícios:

A sua participação contribuirá com o diagnóstico cromossômico laboratorial de recém-nascidos com suspeita de síndrome genética do Hospital Santo Amaro Guarujá. Além disso, futuramente, os resultados desta pesquisa serão de extrema importância para a implantação do exame cariótipo nos setores de saúde da Baixada Santista

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de extrema importância para o rastreamento, diagnóstico clínico-laboratorial e

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536

Bairro: Encruzilhada

CEP: 11.045-002

UF: SP

Município: SANTOS

Telefone: (13)3228-3400

Fax: (13)3226-3400

E-mail: fernanda.agnelli@unimes.br

Continuação do Parecer: 6.019.293

prevalência das síndromes cromossômicas em recém-nascidos da Baixada Santista.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram enviados e estão de acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2094486.pdf	13/03/2023 19:31:09		Aceito
Folha de Rosto	folharostomestrado.pdf	12/03/2023 18:27:29	LUCAS JARDEL DO NASCIMENTO CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/03/2023 16:10:29	MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI	Aceito
Declaração de concordância	TAI.pdf	01/03/2023 16:10:20	MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopesquisa.pdf	01/03/2023 16:05:55	MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536

Bairro: Encruzilhada

CEP: 11.045-002

UF: SP

Município: SANTOS

Telefone: (13)3228-3400

Fax: (13)3226-3400

E-mail: fernanda.agnelli@unimes.br

UNIVERSIDADE
METROPOLITANA DE SANTOS
- UNIMES



Continuação do Parecer: 6.019.293

SANTOS, 24 de Abril de 2023

Assinado por:
Marcela Leticia Leal Gonçalves
(Coordenador(a))

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536
Bairro: Encruzilhada **CEP:** 11.045-002
UF: SP **Município:** SANTOS
Telefone: (13)3228-3400 **Fax:** (13)3226-3400 **E-mail:** fernanda.agnelli@unimes.br

Página 05 de 05

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM NEONATOS DO HOSPITAL ASSOCIAÇÃO SANTAMARENSE DE BENEFICIÊNCIA DO GUARUJÁ: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO-GENÉTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO FAMILIAR

Número do CAAE: 68434723.10000.5509

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa cujo título é **“Investigação de alterações cromossômicas em neonatos do Hospital Associação Santamarense de Beneficiência do Guarujá: a importância do diagnóstico clínico-genético e aconselhamento genético familiar”**. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

O presente projeto tem como principal objetivo investigar as alterações nos cromossomos de neonatos do Hospital Associação Santamarense de Beneficiência do Guarujá (Hospital Santo Amaro Guarujá) com suspeita de síndrome genética.

Após a realização do exame físico-clínico no recém-nascido e suspeita de síndrome genética cromossômica, o médico indica a realização do exame cariótipo. Este tipo de exame laboratorial identifica alterações cromossômicas (cromossomos a mais ou a menos) no sangue do bebê, permitindo a conclusão e conduta clínica- diagnóstica do recém-nascido e aconselhamento genético familiar, na maioria dos casos.

É importante ressaltar que, o exame cariótipo não identifica alterações menores no cromossomo/DNA do paciente, como pequenas mutações em genes ou microduplicações e microdeleções nos cromossomos, entre outras. Tal exame somente identifica as alterações maiores presentes nos cromossomos, as aneuploidias conhecidas como, trissomias e monossomias, deleções, duplicações e translocações cromossômicas, que são visíveis ao microscópio.

Procedimentos:

O recém-nascido com suspeita de síndrome cromossômica, quando é indicado o exame cariótipo, será avaliado clinicamente pelos profissionais do setor de Neonatologia do Hospital Santo Amaro no Guarujá. Após avaliação clínica neonatal e hipótese de doença genética, o médico irá solicitar a coleta de 3 a 5 ml de sangue periférico do bebê para realização do exame cariótipo no

Laboratório de Genética da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES. Caso seja necessário, para confirmação da herança da alteração cromossômica identificada no bebê, posteriormente, poderemos solicitar a coleta de 5 ml do sangue periférico de ambos os pais, para complementação do resultado do exame cariótipo.

Desconfortos e riscos:

O risco nesta pesquisa será o desconforto durante a avaliação médica completa e coleta de sangue do recém-nascido, a serem realizadas por profissionais altamente capacitados no Hospital Santo Amaro do Guarujá. Para o bebê, o risco é ter desconforto do tipo dor no momento da punção, e eventuais hematomas no local do procedimento. Para os pais, poderá ocorrer o constrangimento por estar passando por uma avaliação específica para suspeita de síndromes genéticas.

Caso a coleta do sangue do bebê não seja possível, por diversos motivos ou intercorrências; como por exemplo, transfusão sanguínea, alterações metabólicas neonatais, não consentimento dos responsáveis ou dificuldade de coleta do sangue, os profissionais e responsáveis envolvidos na pesquisa poderão comunicar o pesquisador responsável pelo projeto sobre a possibilidade de próxima coleta de amostra biológica.

Se necessária a coleta de sangue periférico dos pais do bebê, o desconforto será a picada da agulha e punção ou hematomas, minimizados pela prática do profissional envolvido, preparado para prestar os socorros, caso ocorram intercorrências durante a coleta, como mal-estar, medo, entre outras.

Compreenderemos caso queira deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Benefícios:

A sua participação contribuirá com o diagnóstico cromossômico laboratorial de recém-nascidos com suspeita de síndrome genética do Hospital Santo Amaro Guarujá. Além disso, futuramente, os resultados desta pesquisa serão de extrema importância para a implantação do exame cariótipo nos setores de saúde da Baixada Santista.

Acompanhamento e assistência:

A qualquer momento, antes, durante ou até o término da pesquisa, nos colocamos a disposição para o esclarecimento de qualquer dúvida sobre a pesquisa.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo. Os dados coletados serão utilizados exclusivamente para fins da pesquisa, e que poderão ser apresentados em eventos de natureza científica e/ou publicados, sem revelar a identidade dos participantes.

Custos ou ressarcimentos:

O Hospital Santo Amaro Guarujá e os participantes (pais, responsáveis e recém-nascidos) não terão custo nenhum para a realização do exame cariótipo dos recém-nascidos ou pais, caso solicitado.

Considerando, o momento após a coleta do sangue periférico, entrega da amostra para o pesquisador responsável, realização do exame cariótipo no laboratório de Genética da UNIMES e laudo com resultado final. Bem como, não haverá bônus ou ressarcimentos de outros procedimentos médicos ou pessoais, anteriormente, durante ou posteriormente ao exame cariótipo para os envolvidos na pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, se precisar consultar esse registro de consentimento ou quaisquer outras questões, você poderá entrar em contato com os pesquisadores:

Nome do pesquisador responsável: Profa. Dra. Mileny Esbravatti Stephano Colovati

CRBM 9655

CPF:28301394889

Endereço: Av. Conselheiro Nebias, 536 – Encruzilhada – Santos, SP.

Telefone: 11-989519846

E-mail: mileny.colovati@unimes.br

Nome do discente pesquisador: Lucas Jardel do Nascimento Carvalho

Endereço: Rua Graúna, nº130 BLB 25

Telefone: 13 996384600

E-mail: enflucasjardel@outlook.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metropolitana de Santos (das 08h30 às 11h30 e das 13h00 às 17h) na Avenida Conselheiro Nébias, 536 - 2. andar. Santos- SP. E-mail: cpq@unimes.br

Consentimento Livre e Esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, procedimentos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que este estudo pode acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante/responsável legal pelo paciente:

RG _____ CPF _____

Nome do paciente/recém-nascido: _____

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador responsável)

ANEXO 3. TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL



TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL (TAI)

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado "Investigação de alterações cromossômicas em neonatos do Hospital Associação Santamarense de Beneficência do Guarujá: a importância do diagnóstico clínico-genético e aconselhamento genético familiar", sob a coordenação e a responsabilidade do(a) pesquisador(a) Profa. Dra. Mileny Esbravatti Stephano Colovati e assumimos o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada nessa instituição, no período de 16/01/2023 a 16/01/2024, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP.

Guarujá, 23 de fevereiro de 2023.

Erika M. Suzigan
Médica Pediatra
CRM 127028 - CRO 12042
CNS 8907628071913

Dra Erika Magalhães Suzigan

CRM 127028
Diretora de Ensino do
Hospital Santo Amaro
(carimbo)

ANEXO 4. Protocolo institucional no Hospital Santo Amaro do Guarujá: “ENFERMEIRO NA TRIAGEM NEONATAL E ACONSELHAMENTO GENÉTICO”.

		Associação Santamarense de Beneficência do Guarujá Hospital Santo Amaro "Obra Social Dom Doménico"			
UBRASAM - Rua Quinto Setembro, 40 - Vila Maria - Guarujá/SP - CEP: 11415-008 - Tel: (13) 3389-1519					
PROTOCOLO HSA					
Identificação			Setor		
ENFERMEIRO NA TRIAGEM NEONATAL E ACONSELHAMENTO GENÉTICO			ALOJAMENTO CONJUNTO, UCI, UTIN		
Conceito					
A enfermagem em genética vem sendo amplamente difundida, respaldado pela resolução 0468/2014 do conselho federal de Enfermagem. O Hospital Santo Amaro visa prestar uma assistência de enfermagem humanizada aos portadores de cromossomopatias e padronizar a assistência na abordagem aos recém-nascidos, facilitando o reconhecimento precoce e encaminhamentos necessários.					
Finalidade					
Realizar triagem e acolhimento aos neonatos internados que estão em investigação e/ou diagnosticados com doenças genéticas e/ou raras proporcionando um atendimento individualizado e acolhedor, também para familiares.					
Indicação					
Atribuições Gerais do Enfermeiro no atendimento as síndromes cromossômicas: <ul style="list-style-type: none"> • Reconhecer indivíduos sob risco; • Estabelecer uma relação empática com o paciente e familiares, procurando saber quais as suas preocupações e expectativas, proporcionando um ambiente confortável e de confiança para que se sintam à vontade para falar, exprimir as suas emoções, necessidades e dúvidas; • Identificar os casos que merecem investigação e encaminhar aos especialistas, conforme os fluxos estabelecidos pelo serviço; • Orientar os familiares com alta estruturada, fornecendo encaminhamento para CRPI. • Transmitir informações clínicas básicas e informações gerais apropriadas às necessidades individuais do paciente, explicando as opções existentes, incluindo os riscos, benefícios e limitações; • Avaliar a compreensão do paciente relativamente aos tópicos que estão sendo discutidos e 					
CNPJ: 48.687.338/0001-70			CNAS: 75041-59-40		
Rua Quinto Setembro, 40 – Vila Maria – Guarujá/SP CEP: 11415-008 – Tel: (13) 3389-1519					
Página 1 de 4					

Scanned with CamScanner



dar a conhecer as implicações das experiências pessoais, familiares, crenças, valores e cultura, para o processo de aconselhamento genético;

- Utilizar as competências adquiridas sobre aconselhamento genético para apoiar os familiares na sua tomada de decisões, de forma ajustada e adequada a cada situação particularmente;
- Documentar adequadamente toda a informação em prontuário, garantindo que a coleta de dados, armazenamento e gestão de dados coerentes com padrões de privacidade e confidencialidade dentro das diretrizes de LGPD (lei geral de proteção de dados);
- Praticar a profissão de acordo com uma conduta ética apropriada;
- Reconhecer e manter relações profissionais tendo consciência das limitações da prática do Enfermeiro.
- Segue quadro indicativo para auxiliar na triagem neonatal:

QUANDO DEVO SUSPEITAR?	
I. Alterações fenotípicas que sugiram cromossomopatia:	
Genal	Assimétrica de uma porção corporal, hidropisia.
Face	Conformação diferente: triangular, elíptica, achatada, sem expressão, etc.
Cabeça	Fontanela ampla, ossa frontal ou occipital proeminente, anormalidades na forma.
Olhos	Íris de estrutura alterada, colobomas, hipotelorismo ou hipertelorismo, ptose, fenda oblíqua.
Orelhas	Implantação baixa, defeitos na formação uni ou bilateral, grau de rotação aumentado.
Nariz	Proeminente, nasal localizado, deformado, semente.
Pescoco	Carotídeo grosso, prega redundante.
Cabelos	Distribuição inadequada, falhas, escorço de pelos.
Pele	Agenesia, pequenos buracos (túnel).
Tórax	Supernú, mamilos acessórios, opora.
Abdômen	Artéria umbilical única, defeitos de parede ou musculatura, prune belly, má-formações renais.
TGU	Hipoplasias, genitália anômala, criptorquidia bilateral, micropênis, híeis imperforada.
Ossos	Má-formação na coluna, ausência de ossos de extremidades, encurtamento, curvatura inadequada de ossos.
Mãos e pés	Polidactilia, aracnodactilia, sindactilia, clinodactilia, contracturas, atragripes, sobreposição, etc.

Figura 1.

Contra indicação

- Pacientes sem alterações fenotípicas que justifiquem uma síndrome genética.

Competência

Enfermeiro



Material
<ul style="list-style-type: none">• Computador e impressora;• Caneta;• Régua Antropométrica;• Balança;• Fita Métrica;• Água e sabão/liquido ou álcool à 70%;• Luvas de procedimento;• Material para coleta de amostra de sangue periférico em tubo heparinizado, para exame genético molecular, (Quando solicitado)
Descrição do Procedimento
<ul style="list-style-type: none">• Realizar a higienização das mãos conforme protocolo de higienização das mãos;• Realizar a consulta de enfermagem com suspeita de síndrome genética, fazendo uma triagem neonatal detalhada e coletando a história familiar.• Acompanhar à primeira consulta com o neonatologista/pediatra na unidade solicitante.• Realizar a mensuração do peso, altura e perímetro cefálico;• Auxiliar o profissional médico durante o exame físico do paciente sempre que necessário;• Realizar a higienização das mãos conforme protocolo;• Realizar evolução de enfermagem utilizando a Sistematização da Assistência de Enfermagem• Fornecer orientações básicas sobre a hipótese diagnóstica, sua etiologia e os exames genéticos realizados (se solicitados);• Realizar avaliação dos dados clínicos e exames laboratoriais do paciente;• Realizar o aconselhamento genético adequado para o paciente e/ou família.
Pontos Críticos e Riscos
<p>Em caso de não conformidade ou Evento Adverso, notificar no sistema WARELINE, aba EVENTOS ADVERSOS de acordo com o item notificado;</p> <p>Em caso de recusa do responsável, informar quanto aos riscos da não realização do procedimento,</p>



Associação Santamarense de Beneficência do Guarujá
Hospital Santo Amaro



"Obras Sociais Don Doménico"

Unidade Hospitalar nº 02 de 127 007 (Unidade Hospitalar) - Av. Dr. Manoel de Barros nº 40 - 11605-000 - Guarujá - SP - Brasil

registrar no prontuário do mesmo e comunicar a equipe médica.

Registro

Relatório de Enfermagem / Evolução multiprofissional

Referência Bibliográfica

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM/MS 199, de 30 de janeiro de 2014. BRUNONI, D. Acompanhamento Genético. Círculo. Saúde coletiva. São Paulo, v. 7, n. 1, 2002. pp.101- 107. CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. (Resolução Nº 468/2014). CUFEN, Brasília-DF, 2014. FLÓRIA-SANTOS, M.; RAMOS, E. S. Cuidado de enfermagem baseado em genética para indivíduos com Síndrome de Turner. Rev. Latino-Am. Enfermagem, Ribeirão Preto, v. 18, n. 3, Oct. 2006. . pp.645-650.
POTTER, P. A; PERRY, A. G. Guia Completo de Procedimentos e Competências de Enfermagem. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
Schiefelbusch, HJ. Principles of Genetics and Their Clinical Application in the Neonatal Intensive Care Unit. Crit Care Nur Clin N Am 23 (2009):67-85
Rel de procedimentos ANS 2018. Capítulo 110: análise molecular de DNA, pesquisa de microssatélites por FISH; MSI ou bloco de parafina.
Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com Síndrome de Down. Documento do Departamento Científico de Genética da Sociedade Brasileira de Pedatria, março 2020.
Reva-It Fértil. Quando pensar em Inseminação Artificial. USP - Ribeirão Preto, disponível online pela Sociedade Brasileira de Pedatria.
Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/data/brhd/brhd-fact-sheet-4-Avaliagengenetica-clinico-do-Recem-Nascido>
Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, 2014. Disponível em <https://diretrizes.amib.org.br/Biblioteca/diretrizes/avaliacao-genetica-em-lugares-removidos-pfct>
Ministério da Saúde. Diretrizes para atenção integral à pessoa com doença rara no sistema de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_Atencao_Doenca_Rara.pdf

Área

Complexo materno-infantil

Atualizações/Revisões

Não se aplica

Procedimento nº	32	Versão	04		
Última Revisão	10/10/2023	Próxima revisão	15/10/2024		
Elaboração		Verificação		Aprovação	
Nome	Lucas Jardel do N. Carvalho	Nome	Adriana Santos Farias	Nome	Hermano Mattos B. Poubel
Cargo	Líder de enfermagem	Cargo	Gerente de Enfermagem	Cargo	Diretor Técnico
Data	01/03/2023	Data	01/03/2023	Data	08/03/2023

Lucas Jardel do N. Carvalho
Líder de Enfermagem
COREN-SP 130607-4/CP
CRM: 48.697.336/0001-70

Adriana Santos Farias
Gerente Técnica do SUS
COREN-SP 0128648-4/CP

Dr. Hermano do Mattos B. Poubel
Diretor Técnico
CRM 67.490
CNAS - 75041-55-43

Rua Quinta Bandeira, 40 - Vila Mãe - Guarujá - SP - CEP: 11618-003 - Tel: (13) 3393-1515

Hospital Santo Amaro

Registro de Presença

Evento Reunião Treinamento Orientações

Serviço: Enfermagem Data: 15/02/2024

Implantação do Protocolo Enfermeiro na Triagem neonatal e acompanhamento gestático.

Coordenador: Prof. Dra. Mileny Colavetti / Enfª Lucar Jordel do Nascimento Corvalho

Carga horária: Horário - Inicial 14:00h Término: 18:00h Local: Anexo Administrativo - Sala 07

PARTICIPANTES

NOME COMPLETO	REG	ASSINATURA
1. D. Jacque... da Silva	6007	[Assinatura]
2. ...	9636	[Assinatura]
3. ...	7721	[Assinatura]
4. ...	850	[Assinatura]
5. ...	10207	[Assinatura]
6. ...	10653	[Assinatura]
7. ...	8404	[Assinatura]
8. ...	2977	[Assinatura]
9. ...	10644	[Assinatura]
10. ...	10481	[Assinatura]
11. ...	259313	[Assinatura]
12. ...	10371	[Assinatura]
13. ...	9610	[Assinatura]
14. ...	9946	[Assinatura]
15. ...	6427	[Assinatura]
16. ...	6362	[Assinatura]
17. ...	8802	[Assinatura]
18. ...	6845	[Assinatura]
19. ...	5181	[Assinatura]
20. ...	4908	[Assinatura]
21. ...	6747	[Assinatura]
22. ...	9595	[Assinatura]
23. ...	62919	[Assinatura]
24. ...	9501	[Assinatura]
25. ...	7337	[Assinatura]

Hospital Santo Amaro

	NOME COMPLETO	REG	ASSINATURA
27.	Danielle W. de Lima	10626	[Assinatura]
28.			
29.			

ANEXO 5. Capítulo do e-book: “A IMPORTÂNCIA DO CARIÓTIPO NA CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM RECÉM-NASCIDOS SINDRÔMICOS DA BAIXADA SANTISTA: RELATO DE CASO”.

**A IMPORTÂNCIA DO CARIÓTIPO NA CORRELAÇÃO
GENÓTIPO-FENÓTIPO EM RECÉM-NASCIDOS SINDRÔMICOS
DA BAIXADA SANTISTA: RELATO DE CASO**

Lucas Jardel do Nascimento Carvalho^{1,2}, Simone de Souza Zuñega de Brito¹, Larissa Santana de Souza³, Paula Diana⁴, Andrea Moraes Malinverni⁴, Mirlene Cecília Soares Pinho Cernach⁵, Ana Luiza Cabrera Martimbianco¹,

Mileny Esbravatti Stephano Colovati^{1,3,5}

1. Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, São Paulo
2. Associação Santamarense de Beneficência do Guarujá, Guarujá, São Paulo
3. Faculdade de Biomedicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, São Paulo
4. Departamento de Patologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, São Paulo
5. Faculdade de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, São Paulo

1. INTRODUÇÃO

As síndromes cromossômicas ocorrem devido a uma mudança no número ou na estrutura dos cromossomos, resultando em anomalias congênitas e atraso no desenvolvimento psicomotor com grande impacto neonatal e pediátrico. As mais prevalentes são as alterações numéricas, decorrentes de não-disjunção dos pares cromossômicos 13, 18, 21 ou X na gametogênese parental, principalmente materna, ou no zigoto, como síndromes de Down, Patau, Edwards ou Turner¹.

Podemos citar a Síndrome de Down que é a mais prevalente das síndromes cromossômicas no mundo, e é ocasionada pela presença de um cromossomo 21 completo ou uma parte deste, a mais na célula, também chamado de trissomia do cromossomo 21. A maioria dos casos ocorrem por trissomia livre, e a minoria por mosaicismo ou alterações estruturais como a translocação robertsoniana, deleção ou duplicação, envolvendo o cromossomo 21. Além da Síndrome de Down...

ANEXO 6. Capítulo do e-book: “PERFIL DOS ATENDIMENTOS EM GENÉTICA MÉDICA NO AMBULATÓRIO DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS: MODELO PARA A BAIXADA SANTISTA”.

PERFIL DOS ATENDIMENTOS EM GENÉTICA MÉDICA NO AMBULATÓRIO DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS: MODELO PARA A BAIXADA SANTISTA

Simone de Souza Zuñega de Brito¹, Lucas Jardel do Nascimento Carvalho^{1,2}, Larissa Santana de Souza³, Thiago Yuuki Kuroiwa⁴, André Elias Martinelli⁴, Júlia Sanches Emerenciano⁴, Paula Andrea de Santis Bastos^{1,5}, Mirlene Cecília Soares Pinho Cernach⁴, Mileny Esbravatti Stephano Colovati^{1,3,5}

6. Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, São Paulo
7. Associação Santamarense de Beneficência do Guarujá, Guarujá, São Paulo
8. Faculdade de Biomedicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, São Paulo
9. Faculdade de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, São Paulo
10. Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, São Paulo

1. INTRODUÇÃO

Um dos maiores desafios dos profissionais de saúde é a compreensão da base genética das doenças humanas com importantes implicações fenotípicas, as quais resultam em constantes admissões hospitalares e, muitas vezes são letais¹.

Milhares de vidas são afetadas por, aproximadamente, 9.000 doenças genéticas. Individualmente, cada uma dessas doenças atinge uma pequena proporção da população, o que a caracteriza como “doença rara”, afetando globalmente 400 milhões de indivíduos, com prevalência de 1 em 2.500 indivíduos^{1,2,3}

A website Global Genes contém uma lista de doenças raras (<https://globalgenes.org/rarelist/>), incluindo mais de 7.000 doenças. O catálogo de doenças com padrão de herança mendeliana, o Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, <https://www.omim.org/statistics/entry>), inclui 9.045 doenças genéticas catalogadas, sendo que 5.994 fenótipos possuem base molecular conhecida e em 3.051 fenótipos a base molecular ainda é desconhecida ou inconclusiva. ...

ANEXO 7. Organização e palestrante do simpósio: aconselhamento genético multidisciplinar: ATUAÇÃO E PERSPECTIVAS NA BAIXADA SANTISTA – HOSPITAL SANTO AMARO E UNIMES.



Unidade Pública Federal 01.000 de 11.01.1961 Unidade Pública Estadual 24.000 de 05.04.1957 Unidade Pública Municipal Lei nº 861 de 22.05.1989

Guarujá, 20 de Dezembro de 2023.

Ofício HSA Nº 606/23

À UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS – UNIMES
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Assunto: Simpósio "Aconselhamento Genético Multidisciplinar" - Atuação e Perspectivas na Baixada Santista

Prezado Senhor:

Cumprimento Vossa Senhoria e, considerando vossa solicitação em promover o Simpósio "Aconselhamento Genético Multidisciplinar", em nossa instituição Hospitalar – Hospital Santo Amaro, informamos que foi autorizado, conforme requisitado no documento, datado para o dia 15 de Fevereiro de 2024 no horário supracitado das 14:00 às 18:00 horas.

Outrossim, informamos que foi disponibilizado a Sala 01 – Anexo Administrativo do primeiro andar.

Sem mais, estamos à disposição para maiores esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

Hermano de Mattos Boechat Poubel
Diretor de Ensino
CRM/SP 57430

CNPJ: 46.897.338/0001-70

CNAS: 79041-59-40

Rua Guano Bertoldi, 40 – Vila Maia – Guarujá/SP CEP: 11410-958 – Tel: (13) 3369-1515



SIMPÓSIO

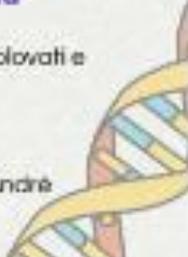
HOSPITAL SANTO AMARO E UNIMES

ACONSELHAMENTO GENÉTICO MULTIDISCIPLINAR:
ATUAÇÃO E PERSPECTIVAS NA BAIXADA SANTISTA

15/02/2024

PROGRAMAÇÃO

14:00 às 14:40	Aconselhamento genético em recém-nascidos com anomalias congênitas Profa. Dra. Mirlene Cernach – Médica Geneticista
15:00 às 15:40	Atuação do enfermeiro e equipe multiprofissional em genética médica Enf. Lucas Jardel do Nascimento e Enfa. Simone Zuñegas
15:40 às 16:00 – Intervalo	
16:00 às 17:00	Mesa redonda – A genética na Baixada Santista Moderadores: Profa. Dra. Mileny Colovati e Thiago Yuuki Kuroiwa
17:00 às 18:00	Dúvidas e discussões Moderadores: Larissa Santana e André Martinelli



Hospital Santo Amaro

Registro de Presença

<input checked="" type="checkbox"/> Evento <input type="checkbox"/> Reunião <input type="checkbox"/> Treinamento <input type="checkbox"/> Orientações		Serviço: Enfermagem	Data: 15/02/2024
SIMPÓSIO – "Aconselhamento Genético Multidisciplinar: Atuação e Perspectivas na Baixada Santista"		Coordenador: Prof. Dra. Mileny Colovati/ Enfº Lucas Jardel do Nascimento Carvalho	
Carga horária	Horário – Inicial: 14:00h Término:	Local: Anexo Administrativo – Sala 02	

PARTICIPANTES

NOME COMPLETO	REG	ASSINATURA
1. Fernanda de Souza Araujo	6845	[Assinatura]
2. Valde Souza Lima	6424	[Assinatura]
3. Genílvia Rincia de S. Melo	9633	[Assinatura]
4. Jussica Almeida Nascimento	7721	[Assinatura]
5. Mariana Vazquez	10653	[Assinatura]
6. Juliana dos Santos	6027	[Assinatura]
7. Pto de Lássio de Luz	2922	[Assinatura]
8. Erica do Carmo dos Santos	10863	[Assinatura]
9. Fabiana Lúcia	7475	[Assinatura]
10. Fernando H. Z. dos Santos	8497	[Assinatura]
11. Danielle Dantas de Lima	10626	[Assinatura]
12. André B. da Silva Bastos	20440	[Assinatura]
13. Maria Antonia dos Santos	10282	[Assinatura]
14. Fábio Fonseca	9533	[Assinatura]
15. Jacqueline M. da S. do	9520	[Assinatura]
16. Rafael d. dos S. Romão	10755	[Assinatura]
17. Milly da Silva Paes	9595	[Assinatura]
18. Dirlene Santos Cruz	9616	[Assinatura]
19. Edlaine de Oliveira Silva	10371	[Assinatura]
20. Ana Rosa Filipe	7337	[Assinatura]
21. Adriano J. J. J. J.	6530	[Assinatura]
22. Alexandre de O. Moraes	4524	[Assinatura]
23. Hermes Batista Paes	10444	[Assinatura]
24. Regiane Antunes Santos	8404	[Assinatura]
25. Joice L. de S. S.	5711	[Assinatura]

LI/RE - 02 Rev00

Hospital Santo Amaro

NOME COMPLETO	REG	ASSINATURA
26. Ribeca Nascimento Costa	10228	Ribeca Nascimento
27. Francinete C. Silva	5077	[Assinatura]
28. Mileny E. L. Colvati	Unimes	[Assinatura]
29. Afonso Ballotha	9436	[Assinatura]
30. Talma Dias	6312	[Assinatura]
31. Jéloni Franco Souza	9702	[Assinatura]
32. Jânio Pereira Fortes	5120	[Assinatura]
33. Janssa Maria Octavio Feres	9850	Janssa Maria Feres
34. Ana Paula Alves do S.O.	10481	[Assinatura]
35. Jilce Soares Emerenciano	Unimes	[Assinatura]
36. André Elias Martelli	Unimes	[Assinatura]
37. Tiago Yurki Kuroniva	Unimes	Tiago Y. Kuroniva
38. Wlanielly Lívio de Moraes	10457	[Assinatura]
39. Joze da Ponte Souza	9635	[Assinatura]
40. Adriano Silva de Oliveira	4885	[Assinatura]
41. Patrícia Santos de Souza	9507	[Assinatura]
42. Anata Edin Teixeira dos Santos	9908	[Assinatura]
43. Davi de Oliveira Silva	759313	[Assinatura]
44. Kelly Aparecida dos Santos	8823	[Assinatura]
45. Maria Helena da Silva	5189	[Assinatura]
46. Tatiane de J. Barbosa	10020	[Assinatura]
47.		
48.		
49.		
50.		
51.		
52.		
53.		
54.		

UTRE - 02 Rev02

ANEXO 8. CARTA SOBRE A IMPORTÂNCIA DA REALIZAÇÃO DO EXAME DE CARIÓTIPO EM RECÉM-NASCIDOS SINDRÔMICOS EM TODA BAIXADA SANTISTA - Protocolada na diretoria regional de saúde de Santos– SANTOS (DRS IV).



Santos, São Paulo, 16 de janeiro de 2024.

À Diretoria Regional de Saúde IV (SANTOS),

Excelentíssima (s),

Sra. Janete Edigton – Comitê de Mortalidade Infantil

Sra. Patricia Amorim Teixeira – Diretora técnica de saúde

Prezadas, meu nome é **Lucas Jardel do N. Carvalho, Enfermeiro Coren-SP 536007ENF** e aluno do Programa de Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), sob orientação da Profa. Dra. Mileny Esbravatti Stephano Colovati, desenvolvi a dissertação intitulada: **“Investigação de alterações cromossômicas em neonatos: correlação genótipo-fenótipo e aconselhamento genético-ambiental na Baixada Santista”**.

Nesta pesquisa avaliamos pelo exame cariótipo recém-nascidos síndrômicos provenientes da maternidade do Hospital Santo Amaro em 2023, colaborando com o diagnóstico e conclusão clínica precoces para correlação genótipo-fenótipo e acompanhamento médico dos pacientes.

É sabido que o exame de cariótipo, importante para a identificação das síndromes genéticas conhecidas, como síndromes de Down, Patau e Edwards, que resultam em intercorrências neonatais importantes, não é realizado em hospitais SUS da nossa Baixada Santista, considerando seu custo elevado e a dificuldade de financiamento pelo poder público.

No entanto, como recomendação, concluímos neste trabalho a necessidade de implantação, nos serviços de saúde da Baixada Santista, de fluxogramas de atendimento genético multiprofissional, incluindo a inserção de profissionais especialistas em genética médica e a realização dos exames genéticos pré e pós-natais


Helena F. P. ...
RG: 24.959.970-3
Auxiliar de Serviços
DRS IV - Baixada Santista

1
29/01/24

como, por exemplo, o cariótipo, para conclusão diagnóstica adequada, manejo clínico e tratamentos/intervenções precoces de recém-nascidos síndrômicos, assim como, o aconselhamento genético e reprodutivo familiar.

Além disso, destacamos a importância da orientação ambiental e saneamento básico na região portuária e entorno, ao descrevermos a correlação da exposição aos poluentes locais e risco aumentado de prole afetada por alterações cromossômicas e doenças genéticas nesta população.

Finalizo na esperança e ciência de que a vossa senhoria atuará em prol das sugestões expostas nesta carta sobre as medidas de políticas públicas viáveis e necessárias para o avanço em saúde na Baixada Santista, diminuindo/eliminando a morosidade e empecilhos no diagnóstico clínico-laboratorial de pacientes com síndromes genéticas.

À disposição para maiores esclarecimentos.

Cordialmente,



Enf. Lucas Jardel do N. Carvalho
Enfermeiro - COREN-SP 536007
Discente do programa de pós-graduação



Profa. Dra. Mileny Esbravatti Stephano Colovati
Coordenadora do curso de Biomedicina
Docente do programa de pós-graduação

Mestrado Profissional em Saúde e Meio ambiente
Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES