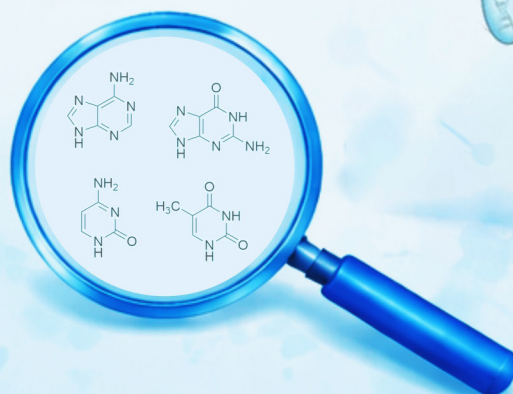


AS NUANCES DA GENÉTICA NA SAÚDE

DA PREVENÇÃO AO CUIDADO INTEGRAL

Organizadores

Leandro Pereira Rezende
Wylliane Rayana Chaves Carvalho

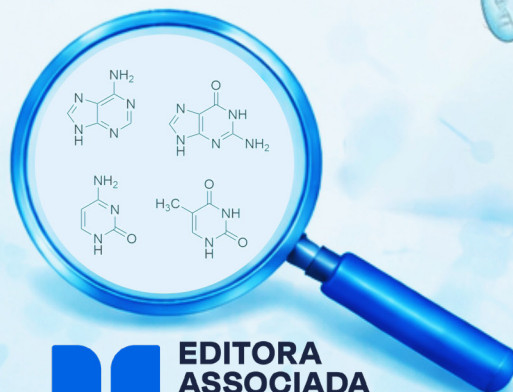


AS NUANCES DA GENÉTICA NA SAÚDE

DA PREVENÇÃO AO CUIDADO INTEGRAL

Organizadores

Leandro Pereira Rezende
Wyllyane Rayana Chaves Carvalho



Clique aqui e veja mais publicações



N244v

Rezende, Leandro Pereira (Org.).

As nuances da genética na saúde [recurso eletrônico]: da prevenção ao cuidado integral / Organizadores: Leandro Pereira Rezende, Wyllyane Rayana Chaves

Carvalho. – Palmas, TO: UNITINS, 2026

135 f. il.color.; PDF.

ISBN: 978-65-86285-89-5.

DOI: 10.36725/ 978-65-86285-89-5.

1. Genética. 2. Saúde. 3. Prevenção. 4. Cuidado integral. I. Carvalho, Wyllyane Rayana Chaves. (Org.). II. Universidade Estadual do Tocantins. III. Título.

CDD: 616.042

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária

Kátia Gomes da Silva CRB-2 0011931 / 0

Reitor

Augusto de Rezende Campos

Vice-Reitora

Darlene Teixeira Castro

Pró-Reitora de Graduação

Alessandra Ruita Santos Czapski

Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-Graduação

Ana Flávia Gouveia de Faria

Pró-Reitora de Extensão, Cultura e Assuntos Comunitários

Gisele Leite Padilha

Pró-Reitor de Administração e Finanças

Ricardo de Oliveira Carvalho

Equipe Editorial

Editora-chefe

Liliane Scarpin S. Storniolo

Capa e Projeto Gráfico

Leandro Dias de Oliveira

Diagramação

Joelma Feitosa Modesto

Leandro Dias de Oliveira

Apoio Técnico

Leonardo Lamim Furtado

Revisão

Flávia dos Passos Rodrigues Hawat

Lilian Mara Nogueira Dias

Lucília Paula de Azevedo Ferreira

Rubens Martins da Silva

Imagens da capa geradas por IA

Freepik.com - versão 05 mar. 2026

Contato

Editora Unitins

(63) 3901-4176

108 Sul, Alameda 11, Lote 03

CEP.: 77.020-122 - Palmas - Tocantins

Os autores são responsáveis por todo o conteúdo publicado, estando sob a responsabilidade da legislação de Direitos Autorais 9.610/1998, Código Penal 2.848/1940 e a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), Lei nº 13.709/2018.

PREFÁCIO

A genética avança em passos largos atualmente, conectando diferentes áreas e fornecendo subsídios que explicam melhor o contexto das situações biológicas. Com base nessa peculiaridade da genética, o livro *As nuances da genética na saúde: da prevenção ao cuidado integral* foi pensado para explicar uma dessas conexões, a genética nas Ciências da Saúde.

Os cursos da saúde, ultimamente, têm dedicado pouco tempo ou carga horária para a disciplina de Genética, o que compromete a compreensão por parte dos estudantes e futuros profissionais da saúde. Nesse contexto, faz-se necessário fazer com que esses estudantes busquem informações, leiam, escrevam e discutam acerca da genética para sua prática profissional.

Nesse sentido, a obra está estruturada no formato de capítulos, os quais versam sobre a genética reprodutiva, o diagnóstico genético, os sintomas e sinais clínicos de doenças, as políticas públicas e as dificuldades dos familiares frente às doenças raras, as ferramentas tecnológicas da genética para a saúde e o ensino de genética nos cursos da saúde. Diante disso, é notório que o livro começa com a prevenção, ao dialogar sobre a genética reprodutiva e a triagem neonatal, além das doenças genéticas discutidas que trazem consigo metodologias que são usadas para o diagnóstico, e finaliza com o cuidado integral, pois ao longo do livro são discutidas vias de tratamento. Porém, o livro é finalizado com a discussão acerca da necessidade de formar profissionais da saúde que sejam qualificados para atender, diagnosticar, rastrear e esclarecer as dúvidas dos familiares.

Logo, este livro traz reflexões importantes sobre a genética na perspectiva da saúde e discute a importância da necessidade dos profissionais da saúde se interessarem por essa área, que faz conexões e perpassa por diferentes profissões e áreas de atuação, de modo que tenhamos, ao final, mais profissionais para equipes multiprofissionais.

Leandro Pereira Rezende

Mestre em Genética Evolutiva e Biologia Molecular
Professor de Genética do Curso de Medicina, Unitins

APRESENTAÇÃO

Esta obra apresenta uma coletânea de textos produzidos por estudantes do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, estudantes do curso de Fisioterapia da Unidade de Ensino Superior do Sul do Maranhão (Unisulma), fisioterapeutas e docentes do curso de Medicina da Unitins. Nos capítulos, é discutida a genética nos cursos da saúde como área de conhecimento que explica diferentes contextos do processo saúde-doença.

A presente obra tem como objetivo divulgar informações acerca do diagnóstico genético desde a fase pré-natal até o pós-natal, doenças genéticas e intervenções fisioterapêuticas, além de fazer uma abordagem acerca do ensino de genética nos cursos da saúde e sua finalidade, colocando em voga a importância do conhecimento em genética para diagnóstico e tratamento.

Para isso, esta obra conta com 11 capítulos. Os dois primeiros abordam a genética reprodutiva, triagem e diagnóstico genético, discutindo como acontecem mutações e alterações genéticas durante as divisões celulares e como os programas de triagem pré e pós-natal contribuem para o diagnóstico genético. Os capítulos de 3 a 6 elencam pontos importantes de algumas doenças genéticas, bem como o diagnóstico e tratamento, possibilitando ao leitor conhecer diferentes metodologias de abordagem para diagnósticos de patologias genéticas. Os capítulos 07 e 08 abordam as doenças raras no Brasil, as políticas públicas que foram e vêm sendo pensadas para melhor atender esses indivíduos e as dificuldades familiares diante dessas condições. O capítulo 09 é uma discussão acerca das ferramentas tecnológicas que atualmente estão sendo testadas e ampliadas no contexto da saúde, possibilitando novas vias que aceleram o diagnóstico. O livro é finalizado com os capítulos 10 e 11, que versam sobre a necessidade de mudanças em carga horária, currículos e disciplinas de genética, para que sejam pensadas e voltadas para a prática profissional dos profissionais de saúde.

Baseado nisso, este livro oferece ao público leitor informações importantes para a prática profissional na enfermagem, medicina, nutrição, fisioterapia, biomedicina, educação física, entre outras, possibilitando conhecer melhor como a genética está presente no contexto da saúde.

Leandro Pereira Rezende

Professor Efetivo de Genética e Biologia Molecular, Curso de Medicina, Unitins, Augustinópolis

Wylyane Rayana Chaves Carvalho

Professora Efetiva de Saúde Coletiva e Epidemiologia, Curso de Medicina, Unitins, Augustinópolis

SUMÁRIO

Capítulo I. Genética reprodutiva e pré-natal: Avanços e cuidados éticos.....09

Maria Elisa Andrade Bonatto

Beatriz Mouzinho Lima Monteles

Mikaele Brito da Silva

Leandro Pereira Rezende

Capítulo II. A detecção de doenças genéticas por meio da triagem neonatal.....21

Kamilly Luz Dourado

Lídia Helena César dos Santos Ferreira

Maria Júlia Martins Mendes Ribeiro

Maria Luiza Alencar Lima

Capítulo III. A genética na doença de crohn: genes, suscetibilidade genética e avanços terapêuticos32

Antônia Kamila Santos Monção Lima

Francisco Bruno Vasconcelos de Sousa

Rafaella Cavalcante Varão

Sofia Batista Pereira

Capítulo IV. Síndrome genética do QT curto: diagnóstico e tratamento49

Bianca Lucena Ribeiro

Fernanda Marinho da Cunha Siqueira

Mikaele Brito da Silva

Vicktor Figueiredo da Silva

Capítulo V. Caracterização genética do diabetes monogênico60

Ana Luiza Rodrigues Holdefer

Beatriz Mouzinho Lima Monteles

Murilo Ribeiro Alves Coimbra

Raquel Campos da Silva

Capítulo VI. Glaucoma congênito: uma abordagem integral sobre diagnóstico, genética e tratamento69

Maria Vitória Silva Feitosa

Aysha Lohanne da Silva Rodrigues

Grazielle Apolinário de Andrade

Luiza Souto Alves

Capítulo VII. Doenças raras no brasil: diagnóstico, tratamento e intervenções fisioterapêuticas80

Lucas Ramon da Silva Bonfim

Laysmara dos Santos Araújo

Ítalo Hiroshi Kishi

Capítulo VIII. Políticas públicas e dificuldades familiares com as doenças raras no Brasil.....90

Lucas Ramon da Silva Bonfim

Ítalo Hiroshi Kishi

Laysmara dos Santos Araújo

Wyllyane Rayana Chaves Carvalho

Capítulo IX. Ferramentas tecnológicas da genética aplicadas à saúde..... 101

Guilherme Fernandes Sales

Anderson da Silva Carneiro

Lucas Santana Gomes

Leandro Pereira Rezende

Capítulo X. Educação em genética na formação em saúde: desafios e potencialidades 111

Ana Luiza Rodrigues Holdefer

Murilo Ribeiro Alves Coimbra

Raquel Campos da Silva

Leandro Pereira Rezende

Capítulo XI. O ensino da genética no curso de fisioterapia versus a genética na prática profissional do fisioterapeuta 121

Lucas Ramon da Silva Bonfim

Viviany Victoria Leao De Oliveira

Aylana Silva Mendes

Leandro Pereira Rezende

Considerações Finais 131

Descrição dos autores da obra 132

CAPÍTULO I

GENÉTICA REPRODUTIVA E PRÉ-NATAL: AVANÇOS E CUIDADOS ÉTICOS

Maria Elisa Andrade Bonatto
Beatriz Mouzinho Lima Monteles
Mikaele Brito da Silva
Leandro Pereira Rezende

Introdução

O diagnóstico pré-natal é um elemento crucial na obstetrícia moderna, pois ele permite a detecção precoce de malformações e doenças genéticas. Arelado a isso, os testes genéticos pré-natais são indicados em casos de anomalias observadas na ultrassonografia ou no rastreio bioquímico, histórico de doenças genéticas na família, idade materna avançada e fertilização *in vitro* (Militaru *et al.*, 2024).

Esses testes pré-natais são utilizados para rastrear condições genéticas durante as gestações, os quais aumentaram bastante nos últimos anos, em termos de qualidade e capacidade de diagnóstico. Entretanto, devido aos riscos associados aos testes diagnósticos invasivos, amostragem de vilosidade coriônica e amniocentese, as pesquisas têm focado em detectar condições genéticas por intermédio de tecnologias de triagem, como o DNA livre de células, usando o sangue materno. Este é um método não invasivo, utilizando o sangue da gestante (Stevens, 2020). Esses testes têm possibilitado a observação de anormalidades cromossômicas, bem como de pequenas variantes no número de cópias (CNVs) e distúrbios raros de gene único (Sparks; Dugoff, 2024).

Ambos os testes são utilizados, visto que os testes utilizando DNA livre de células ainda não são tão difundidos e estão sendo amplificados para atender melhor as condições da gestante. Por outro lado, os testes invasivos têm alta precisão no diagnóstico de doenças gênicas e cromossômicas, sendo, portanto, uma alternativa muito utilizada nos processos de triagem.

Outras tecnologias, como microarranjo cromossômico, que identificam pequenas variações no número de cópias em comparação com um genoma normal de referência (Wapner *et al.*, 2012) e sequenciamento de nova geração, com o sequenciamento do exoma, e sequenciamento do genoma completo, também trouxeram novidades tecnológicas para a identificação de doenças fetais, até então descobertas somente no diagnóstico pós-natal, e com alta especificidade e sensibilidade para detecção de aneuploidias durante o pré-natal. Além disso, ajudam a reduzir os riscos de aborto e infecção urinária em gestantes (Qi *et al.*, 2021). Outrossim, também são utilizados testes de cariotipagem por bandeamento G para análise e descoberta de monossomias, trissomias, variantes estruturais cromossômicas e mosaicismos, e a tecnologia

do *microrray* cromossômico com cobertura de variantes de número de cópias, dissomia uniparental e regiões de homozigidade (Xiam Lim *et al.*, 2023).

Vale ressaltar que as técnicas citadas, microarranjo cromossômico, sequenciamento de nova geração e testes de cariotipagem por bandeamento G, para serem realizadas, é necessário que o material genético do feto seja coletado. Diante disso, técnicas invasivas como amniocentese ou amostragem de vilosidades coriônicas são utilizadas para que células sejam coletadas e posteriormente cultivadas para a realização de testes genéticos.

Nesse panorama, surge o aconselhamento genético com a função de comunicação, cujo objetivo é ajudar as pessoas a entender e adaptar-se às implicações médicas, psicológicas e familiares trazidas por doenças genéticas. A figura do conselheiro genético tem a função dual de informar sobre doenças genéticas mediante preceitos éticos (Zilly *et al.*, 2023). Portanto, o aconselhamento genético tem papel fundamental na ligação entre princípios éticos e valores pessoais diversos de pessoas que necessitam desse aconselhamento, que traz consigo o princípio da não diretividade em que o profissional deve ser neutro em termos de valores, prevenção de coerção ou persuasão e deve fornecer apoio à tomada de decisão autônoma do paciente (Jamal; Schupmann; Berkman, 2020).

Fundamentos da genética reprodutiva

A meiose, divisão celular responsável pela formação de gametas, também é uma das principais fontes de variabilidade genética. Durante esse processo, ocorre a recombinação genética de genes dos cromossomos homólogos, o *crossing over*, produzindo, assim, gametas geneticamente diferentes entre si. A meiose, portanto, permite que ocorra o processo de reprodução sexuada e de hereditariedade (Moreira, 2015). Ao mesmo tempo, esse processo meiótico pode incorrer no desenvolvimento de doenças genéticas, podendo ser hereditárias, ou seja, transmitidas de uma geração para outra, como também podem ocorrer por meio de mutações esporádicas (Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica, 2014) e, também, podem ocorrer alterações cromossômicas, quando os cromossomos homólogos não segregam de forma correta.

As mutações podem ser somáticas, quando ocorrem em células de tecidos somáticos após a fertilização e não envolvem as células germinativas. Essas mutações, quando ocorrem no início do desenvolvimento humano, podem formar um mosaicismo corporal no indivíduo e podem impactar diretamente no desenvolvimento do indivíduo (Miles; Tadi, 2023). Por outro lado, as mutações podem também ser herdadas dos pais, quando o erro ocorre em células germinativas. Podem estar presentes em ambos os pais ou somente em um deles e é detectada em todos os tecidos da prole (Pearson; Kooy; Mohiuddin, 2022). Vale ressaltar que a mutação esporádica ocorre durante a mitose e a mutação hereditária ocorre durante a meiose, especificamente durante a fase S do ciclo celular no período de interfase.

Ainda no processo de meiose, durante a separação física das células, podem ocorrer erros, por exemplo, as cromátides segregarem de forma inadequada e os pontos de checagem do ciclo celular não conseguirem solucionar o problema, e a divisão prosseguir. Assim, as células filhas poderão herdar um desequilíbrio genético de um ou mais cromossomos inteiros, segmentos de cromossomos ou conjuntos inteiros (Gorbsky; Potapova, 2017) e, uma vez que essas células com tais desequilíbrios sejam fecundadas, podem ocorrer a formação de síndromes genéticas.

Desse modo, várias condições genéticas podem afligir um indivíduo, desde alterações no número de cromossomos, substituições e deleções a duplicações em um único par de bases. Cada uma dessas alterações apresenta efeitos deletérios no desenvolvimento fetal normal (Xiam Lim *et al.*, 2023), como a síndrome de Down ou trissomia do 21, a síndrome mais comum, que ocorre devido a erros de segregação cromossômica durante a meiose (Azevedo Ginani *et al.*, 2022). Além da trissomia do 21, pode ocorrer também a trissomia do 13 (Patau), uma aneuploidia autossômica que causa sérios distúrbios cardíacos, cerebrais e da medula espinhal, com deficiências físicas e mental graves, lábio leporino e fenda palatina (Harfsheno; Barati; Roohandeh, 2022).

Por outro lado, existem as doenças monogênicas, causadas pela alteração em sequências gênicas, tais como a fibrose cística e a anemia falciforme. A fibrose cística, doença monogênica autossômica e recessiva, é causada por mutações no gene regulador da condutância transmembrana (Jain; Taylor-Cousar, 2021), provocada em sua maioria pela deleção homocigótica de três bases de DNA, resultando na remoção do aminoácido fenilalanina na posição 508 (Prokop *et al.*, 2021). A fibrose cística foi a primeira condição médica em que a triagem de portadores foi recomendada no programa de triagem neonatal. Essa triagem objetiva identificar indivíduos ou casais que apresentam risco de ter um filho com uma doença autossômica recessiva ou ligada ao X. Portanto, permite que os portadores dessas condições genéticas possam ter informações sobre seus riscos e considerar opções reprodutivas (Greg *et al.*, 2021).

A anemia falciforme é uma doença genética gerada a partir da mutação no gene HBB, codificador da cadeia beta da hemoglobina, em que o ácido glutâmico é substituído pela valina na sexta posição. Essa alteração dá origem ao surgimento de hemácias em formato de foice (Medeiros *et al.*, 2024). Assim, essas hemácias podem não conseguir transportar-se em pequenos vasos e capilares em situações de grande esforço físico, frio, traumas e em caso de desidratação. Causam crises de dor intensa, lesões orgânicas e deixam a pessoa afetada mais suscetível a infecções (Santos *et al.*, 2024).

Com base nesse panorama de doenças gênicas esporádicas, somáticas e hereditárias, mutações e alterações numéricas cromossômicas, verifica-se a necessidade de programas que fortaleçam e melhorem a qualidade da triagem e do diagnóstico ainda no pré-natal e em outros casos pós-natal, visto que muitas doenças têm manifestação precoce e, uma vez estabelecido o fenótipo da doença, é complexa a reversibilidade.

Diagnóstico genético pré-natal

O diagnóstico realizado durante a gestação desempenha papel fundamental na detecção de alterações congênitas, permitindo identificar precocemente condições que, de outra forma, só seriam reconhecidas após o nascimento. Desde a década de 1970, o principal objetivo desse tipo de avaliação tem sido oferecer aos casais com risco elevado, a oportunidade de gerar filhos sem anomalias, mesmo diante de probabilidades aumentadas (Nogueira *et al.*, 2016). A utilização dessas tecnologias no acompanhamento pré-natal favorece uma abordagem mais individualizada e humanizada, especialmente diante de malformações graves, com o aconselhamento genético assumindo papel central nesse processo (Peter *et al.*, 2025).

A aplicação de recursos avançados no diagnóstico pré-natal, com destaque para o sequenciamento de nova geração (NGS), representa um marco na identificação de mutações genéticas. Ferramentas como a ultrassonografia morfológica, a ressonância magnética fetal e o sequenciamento de nova geração possibilitam detectar alterações ainda no período gestacional, fornecendo subsídios essenciais para o manejo da gravidez e o aconselhamento genético da família (Trevilato *et al.*, 2022; Macedo *et al.*, 2024). A compreensão dessas mutações viabiliza diagnósticos mais assertivos e orientações genéticas mais direcionadas, auxiliando no planejamento reprodutivo e no esclarecimento sobre riscos hereditários e chances de recorrência (Sousa *et al.*, 2024).

No contexto brasileiro, o acesso a exames genéticos pré-natais ainda enfrenta limitações, como custos elevados, ausência de cobertura pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e carência de profissionais especializados. Apesar da presença de centros de referência para doenças raras, a distribuição geográfica desigual dificulta o atendimento em regiões mais afastadas, evidenciando a urgência de políticas públicas voltadas para a promoção da equidade no acesso (Brasil, 2021). Além disso, muitas gestantes desconhecem os tipos de exames, bem como sua importância, realizados no pré-natal, o que compromete ainda mais a cobertura nacional acerca da triagem genética de forma igualitária em todas as regiões.

Nesse panorama, pesquisas recentes apontam que o NGS é uma ferramenta de alta precisão que transformou a medicina reprodutiva e a genética, permitindo identificar alterações cromossômicas e mutações logo no início da gestação. Essa tecnologia possibilita a análise simultânea de milhares de regiões genômicas, apresentando sensibilidade e especificidade superiores a métodos convencionais, como FISH (Hibridização Fluorescente *in situ*) e PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) (Lourenço *et al.*, 2024). Associado a técnicas como a CGH (Hibridização Genômica Comparativa por Microarranjo) e SNPs (Polimorfismos de Nucleotídeo Único), o NGS ampliou as perspectivas do diagnóstico genético pré-implantacional, trazendo benefícios relevantes para casais com histórico de perdas gestacionais repetidas, idade materna avançada ou predisposição genética (Scapin *et al.*, 2021).

Aconselhamento genético

A identificação de variantes genéticas patogênicas ou potencialmente patogênicas com relevância clínica, obtida por meio do sequenciamento e da análise abrangente do genoma e do exoma (*Genome Sequencing/Exome Sequencing* – GS/ES), representou um avanço expressivo no diagnóstico e no manejo de condições pediátricas, incluindo malformações congênitas e câncer infantil (Manickam *et al.*, 2021). Apesar dos benefícios potenciais consideráveis, a aplicação da GS/ES envolve desafios significativos, abrangendo questões psicossociais e éticas, como a obtenção do consentimento informado, a proteção da privacidade e da confidencialidade, as limitações inerentes aos testes e a detecção de variantes de significado incerto ou de achados incidentais (Hart *et al.*, 2019; Manickam *et al.*, 2021).

Pais ou responsáveis por crianças podem, com frequência, superestimar as possibilidades e promessas associadas às tecnologias baseadas em GS/ES (Trembley *et al.*, 2019). Baixos níveis de alfabetização em saúde e em genética podem dificultar a construção de uma compreensão sólida sobre a GS/ES e conceitos relacionados (Mcgill *et al.*, 2019). Quando esses exames são oferecidos no contexto de pesquisas realizadas paralelamente ao atendimento clínico, há maior risco dos participantes confundirem os objetivos científicos da investigação com finalidades terapêuticas próprias da prática médica (Manickam *et al.*, 2021; Marron *et al.*, 2019).

Sob esse viés, os pais precisam de um esclarecimento acerca das possibilidades e necessidades da utilização dessas ferramentas de estudo, bem como suas finalidades. É notório que não é necessário saber como funciona um equipamento, a técnica realizada ou reagente utilizados. O intuito é que os familiares tenham noção da existência de um método que possa auxiliar no entendimento do problema genético que permeia sua família. Logo, a falta de letramento em genética pela população comumente leva ao desconhecimento da importância do pré-natal e, também, da necessidade do aconselhamento genético em casos de doenças raras. Portanto, o aconselhamento genético tem grande importância em levar o acesso à informação para esses casais e familiares que necessitam do conhecimento acerca de suas condições.

Nessa mesma linha de raciocínio, o aconselhamento genético, aliado a análises moleculares, possibilita uma abordagem individualizada e de alta precisão, permitindo que os profissionais de saúde orientem gestantes e suas famílias de maneira mais objetiva quanto às alternativas de manejo e aos riscos envolvidos (Vora; Norton, 2023). Para que esse processo seja efetivo, é essencial a atuação integrada de uma equipe multiprofissional composta por médicos, geneticistas, psicólogos e outros profissionais de saúde (Moreira *et al.*, 2022).

As repercussões emocionais, éticas e sociais decorrentes do diagnóstico são significativas, especialmente em cenários como o brasileiro, marcado por desigualdades no acesso aos serviços de saúde. Nesse sentido, a identificação de doenças raras hereditárias, como a agenesia renal bilateral, síndrome de West, Distrofia Muscular de Duchene ou de Becker, Cox15,

entre outras, é frequentemente caracterizada por processos demorados e complexos que envolvem conflitos entre identidade familiar, direitos reprodutivos e herança genética (Aureliano *et al.*, 2023).

Essa peregrinação do paciente por várias instâncias médicas culmina em algo que será debatido e comentado mais adiante neste livro, a necessidade de médicos geneticistas, médicos pesquisadores, médicos da atenção primária e básica que conheçam os programas de triagem, os testes de diagnósticos e as ferramentas genéticas e tecnológicas que podem contribuir para a redução do tempo decorrido entre investigação e diagnóstico.

Aspectos legais e bioéticos na genética pré-natal

O avanço dos estudos na área da genética nos últimos anos, em especial do Projeto Genoma Humano (PGH), possibilitou o surgimento de práticas como a neoeugenia, incluindo tecnologias biomédicas de manipulação genética, as quais tem como objetivo selecionar características em seres humanos, seja para fins terapêuticos ou reprodutivos, e a execução da reprodução assistida, técnica de manipulação de gametas para auxiliar casais com dificuldade em conceber de forma natural. Tais tecnologias levantam preocupações quanto à violação de direitos fundamentais como a intimidade, a liberdade e a identidade genética dos indivíduos, estimulando questionamentos quanto às implicações legais e a bioética na genética reprodutiva (Fraga; Aguiar, 2010).

Nesse sentido, novas tecnologias como a CRISPR-Cas9, enzima utilizada para cortar e modificar regiões específicas do DNA associadas a uma doença, e a inteligência artificial (IA), quando aplicadas na seleção de embriões, ressaltam dilemas éticos como a possibilidade de criar “bebês sob medida”. Tais alterações de fatores genéticos hereditários, sem o consentimento das gerações futuras, possuem grande risco de potencializar desigualdades sociais já existentes (Afnan *et al.*, 2021). Desse modo, o comitê internacional de bioética da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) vem emitindo alertas e recomendações nos últimos anos para que os países não realizem intervenções germinativas que não sejam para fins diagnósticos ou terapêuticos e que respeitem a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e Direitos Humanos (1997), com o intuito de preservar os princípios éticos na realização de pesquisas e intervenções médicas em seres humanos (Furtado *et al.*, 2019).

Dessa forma, surge uma dualidade entre o próprio corpo científico, entre aqueles que defendem firmemente a necessidade de seguir as pesquisas quanto às técnicas de edições genéticas-proacionistas e aqueles que advogam pela prudência e moralidade no uso dessas tecnologias precaucionistas. No entanto, há um consenso na importância da elaboração de uma regulação rigorosa e universal no que concerne à edição germinativa, a fim de reconhecer que os aspectos éticos, sociais, legais e de equidade pública precisam ser considerados perante as inovações tecnológicas (Furtado *et al.*, 2019). Assim, precisa-se rever o exercício ilimitado da

autonomia reprodutiva dos futuros pais, com o propósito de assegurar a justiça reprodutiva e o bem coletivo (Diniz, 2003).

Ademais, vale salientar que, no Brasil, práticas como o diagnóstico genético pré-implantacional (DGP) é regulamentado apenas pelo Conselho Federal de Medicina, haja vista a ausência de uma legislação específica que permite que embriões com alterações genéticas causadoras de doenças possam ser descartados (Rodrigues *et al.*, 2025). No entanto, tal medida vai ao encontro da Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105/2005), a qual respalda a preocupação ética de não tratar seres humanos como “objetos” e garante a proteção jurídica e moral do embrião desde sua concepção, demonstrando uma discrepância no que tange às normativas dos aspectos legais e bioéticos da genética pré-natal (Brasil, 2005).

Segundo Rodrigues *et al.* (2025), questiona-se, portanto, se essas tecnologias vêm de fato para servir à humanidade com respeito, honra e dignidade, e o que fazer para que esse avanço seja em prol do bem-estar humano, sem ferir preceitos morais da sociedade. Além disso, considerando como a legislação brasileira lida com esse cenário, a regulamentação feita pelo Conselho Federal de Medicina mostra a tendência do país de tentar garantir que a técnica seja usada apenas para fins médicos, evitando a seleção de características específicas que dão margem à discriminação e perda de diversidade genética.

Conclusão

O avanço das tecnologias em genética reprodutiva e no diagnóstico pré-natal tem transformado o acompanhamento gestacional, possibilitando a detecção precoce de alterações cromossômicas e doenças monogênicas que, antes, só eram descobertas após o nascimento. Ferramentas modernas, como o sequenciamento de nova geração, os microarranjos cromossômicos e os testes não invasivos com DNA fetal circulante, mostram-se cada vez mais eficazes e seguros, trazendo maior precisão diagnóstica e orientando condutas clínicas de forma mais adequada.

Diante disso, o aconselhamento genético ganha destaque, pois, além de tornar acessíveis informações complexas, também apoia as famílias no processo de decisão de maneira ética, humanizada e personalizada. Esse papel reforça a importância de uma equipe multiprofissional, que consiga olhar não só para os aspectos clínicos, mas também para os impactos emocionais, sociais e culturais envolvidos em um diagnóstico genético durante a gestação.

Apesar dos progressos, ainda existem desafios importantes, especialmente no Brasil, como o alto custo dos exames, a falta de cobertura pelo sistema público de saúde e a escassez de profissionais qualificados. Além disso, o surgimento de novas tecnologias, como a edição genética e a reprodução assistida, abre discussões éticas e legais complexas sobre até onde deve ir a autonomia reprodutiva e como garantir justiça social e respeito à dignidade humana.

Assim, a genética pré-natal se apresenta como uma área em constante avanço, que precisa ser acompanhada não apenas pela ciência, mas também por políticas públicas consistentes e por regulamentações éticas bem definidas. Somente com essa integração entre conhecimento científico, ética e justiça social será possível transformar esses avanços em benefícios reais para a sociedade, de forma que garanta saúde, autonomia e equidade no cuidado reprodutivo.

Referências

AFNAN, M. A. M. *et al.* Ethical implementation of artificial intelligence to select embryos in *in vitro* fertilization. In: **Proceedings of the 2021 AAAI/ACM Conference on AI, Ethics, and Society**, p. 316-326, 2021. DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2105.00060>. Acesso em: 18 ago. 2025.

AURELIANO, W. *et al.* Uma questão de família: agenciamentos em torno do diagnóstico para doenças raras hereditárias. **Vivência: Revista de Antropologia**, v. 1, n. 61, 2023. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/vivencia/article/view/31696>. Acesso em: 15 ago. 2025.

AZEVEDO GINANI, C. T. *et al.* Association between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and maternal risk for Down syndrome: a protocol for systematic review and/or meta-analysis. **Rev. Medicine (Baltimore)**, v. 101, n. 3, 2022. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35060496/>. Acesso em: 18 ago. 2025.

BRASIL. **Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005**. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil: seção 1, Brasília, DF, 28 mar. 2005.

BRASIL. **Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos**. Diagnóstico no SUS e primeiros cuidados numa perspectiva multiprofissional. Brasília: Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos, Secretaria Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente; Secretaria Nacional dos Direitos da Pessoa com Deficiência, 2021.

DINIZ, D. Autonomia reprodutiva: um estudo de caso sobre a surdez. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 1, p. 175-181, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000100019>. Acesso em: 13 ago. 2025.

FRAGA, I. de O.; AGUIAR, M. N. Neoeugenia: o limite entre a manipulação gênica terapêutica ou reprodutiva e as práticas biotecnológicas seletivas da espécie humana. **Revista Bioética**, v. 18, n. 1, 11 jun. 2010. Disponível em: https://revistabioetica.cfm.org.br/revista_bioetica/article/view/540. Acesso em: 20 ago. 2025.

FURTADO, R. N. Edição genética: riscos e benefícios da modificação do DNA humano. **Revista Bioética**, v. 27, n. 2, p. 223-233, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/jFptV-vKR7RJHWXwmsKpZFrh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 ago. 2025.

GORBSKY, G. J.; POTAPOVA, T. The consequences of chromosome segregation errors in mitosis and meiosis. **Rev. Biology**, v. 6, n. 1, 2017. Disponível: <https://doi.org/10.3390/biology6010012>. Acesso em: 18 ago. 2025.

GREG, A. R. *et al.* Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). **Rev. Genetics in medicine**, v. 23, ed. 10, p. 1793 - 1806, 2021. Disponível: <https://www.nature.com/articles/s41436-021-01203-z>. Acesso em: 15 ago. 2025.

HARFSHENO, M.; BARATI, M.; ROOHANDEH, A. first trimester screening tests pregnancy and trisomy 13 syndrome, sex chromosome aneuploidy in iran: a cross-sectional study. **International Journal of Fertility & Sterility**, v. 17, n. 1, p. 34-39, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36617200/>. Acesso em: 22 ago. 2025.

HART, M. R. *et al.* Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. **Genetics in Medicine**, v. 21, n. 5, p. 1100-1110, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287922/>. Acesso em: 22 ago. 2025.

JAIN, R.; TAYLOR-COUSAR, J. L. Fertility, pregnancy and lactation considerations for women with CF in the CFTR modulator era. **J. Pers. Med.**, v. 11, n. 5, 418, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11050418>. Acesso em: 15 ago. 2025.

JAMAL, L.; SCHUPMANN, W.; BERKMAN, B. E. An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. **Journal of Genetic Counseling**, v. 29, n. 5, p. 718-727, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856388/>. Acesso em: 12 ago. 2025.

LOURENÇO, J. P. *et al.* Imaginologia no diagnóstico pré-natal: avanços e desafios. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 11, p. 6131-6138, 2024. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/17007>. Acesso em: 24 ago. 2025.

MACEDO, A. S. *et al.* A ressonância magnética como ferramenta essencial nos diagnósticos de patologias: uma revisão sistemática da literatura. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 15, p. e151318-e151318, 2024. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1318>. Acesso em: 15 ago. 2025.

MANICKAM, K. *et al.* Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). **Genetics in Medicine**, v. 23, n. 11, p. 2029-2037, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211152/>. Acesso em: 16 ago. 2025.

MARRON, J. M. *et al.* Duality of purpose: Participant and parent understanding of the purpose of genomic tumor profiling research among children and young adults with solid tumors. **JCO precision oncology**, v. 3, p. 1-17, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240271/>. Acesso em: 18 ago. 2025.

McGILL, B. C. *et al.* "I remember how I felt, but I don't remember the gene": Families' experiences of cancer-related genetic testing in childhood. **Pediatric, Blood & Cancer**, v. 66, n. 8, p. e27762, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.27762>. Acesso em: 25 ago. 2025.

MEDEIROS, A, M. *et al.* Anemia Falciforme: Uma revisão narrativa dos avanços, desafios e perspectivas futuras. **Brazilian journal of implantology and health sciences**, v. 6, ed. 6, p. 941-957, 2024. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2345>. Acesso em: 15 ago. 2025.

MILES, B; TADI, P. Genetics, Somatic Mutation. **StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491819/>. Acesso em: 31 ago. 2025.

MILITARU, M. S. *et al.* The impact of chromosomal mosaicisms on prenatal diagnosis and genetic counseling - a narrative review. **Journal of personalized medicine**, v. 14, n. 7, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39064028/>. Acesso em: 10 ago. 2025.

MOREIRA, C. Meiose. **Rev. Ciência elementar**, v. 3, n. 4, 2015. DOI: <http://doi.org/10.24927/rce2015.202>. Acesso em: 15 ago. 2025.

MOREIRA, R. P. *et al.* Genética em Medicina e Enfermagem: percepções de profissionais de saúde envolvidos com o processo ensino-aprendizagem. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 46, n. 3, 2022. Acesso em: <https://www.scielo.br/j/rbem/a/V5FMvyHWqjV3zb5n-t4H7yg/?lang=pt>. Acesso em: 26 de ago. 2025.

NOGUEIRA, C. M. C. de S. *et al.* Caracterização da infraestrutura e do processo de trabalho na assistência ao pré-natal. **Cogitare Enfermagem**, [S. l.], v. 21, n. 4, 2016. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/45886>. Acesso em: 15 ago. 2025.

PEARSON, C. E.; KOOY, R. F.; MOHIUDDIN, M. *De novo* mutations, genetic mosaicism and human disease. **Rev. Frontiers Genetics**, v.13, n. 1, 2022. DOI: 10.3389/fgene.2022.983668. Acesso em: 25 ago. 2025.

PETER, M. *et al.* Equity and timeliness as factors in the effectiveness of an ethical prenatal sequencing service: reflections from parents and professionals. **European Journal of Human Genetics**, v. 33, n. 3, p. 360-367, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41431-024-01700-0>. Acesso em: 16 ago. 2025.

PROKOP, J. W. *et al.* Genomic, transcriptomic, and protein landscape profile of CFTR and cystic fibrosis. **Rev. Human Genetics**, v. 140, n. 3, p. 423-439, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32734384/>. Acesso em: 20 ago. 2025.

QI, Qi-Ge. *et al.* Amniocentesis and next generation sequencing (NGS)-based noninvasive prenatal DNA testing (NIPT) for prenatal diagnosis of fetal chromosomal disorders. **International Journal of General Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1811–1817, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S297585>. Acesso em: 20 ago. 2025.

RODRIGUES, P. F. *et al.* Questões éticas do diagnóstico genético pré-implantacional e o direito brasileiro. **Revista Bioética**, v. 33, 27 mar. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1983-803420253731PT>. Acesso em: 21 ago. 2025.

SANTOS, E. F. G. D. *et al.* Anemia falciforme: desafios e complicações de uma doença genética hereditária, um relato de caso. **Rev. Hematologia, Transfusão e Terapia Celular**, v.46, n. S4, p. S795-S796, 2024. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-anemia-falciforme-desafios-e-complicacoes-articulo-S253113792401678X>. Acesso em: 19 ago. 2025.

SCAPIN, B. A. *et al.* Avanços em testes genéticos pré-implantacionais: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e429101523103, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.23103>. Acesso em: 21 ago. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA. **Genética para profissionais que atuam na atenção primária à saúde no Brasil**, 2014. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/uploads/cartilha.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2025.

SOUSA, M. K. R. *et al.* Malformações congênitas na ginecologia pediátrica: desafios do diagnóstico e as estratégias de manejo. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 1956-1966, 2024. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1536>. Acesso em: 21 ago. 2025.

SPARKS, T. N.; DUGOFF, L. How to choose a test for prenatal genetic diagnosis: a practical overview. **American Journal of obstetric gynecology**, v. 228, n. 2, p. 178-186, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36029833/>. Acesso em: 21 ago. 2025.

STEVENS, B. Impact of Emerging Technologies in Prenatal Genetic Counseling. **Rev. Cold spring harbor perspective in medicine**, v. 10, n. 12, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570384/>. Acesso em: 10 ago. 2026.

TREMBLAY, I. *et al.* Diagnostic and therapeutic misconception: parental expectations and perspectives regarding genetic testing for developmental disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 49, n. 1, p. 363-375, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284667/>. Acesso em: 10 ago. 2025.

TREVILATO, G. C. *et al.* Anomalias congênitas na perspectiva dos determinantes sociais da saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, p. e00037021, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00037021>. Acesso em: 15 ago. 2025.

VORA, N. L.; NORTON, M. E. Prenatal exome and genome sequencing for fetal structural abnormalities. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 228, n. 2, p. 140-149, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36027950/>. Acesso em: 12 ago. 2025.

WAPNER, R. J. *et al.* Microarray cromossômico versus cariótipo para diagnóstico pré-natal. **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 23, p. 2175-2185, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1203382. Acesso em: 08 ago. 2025.

XIAM LIM, K. M. *et al.* Genetics in prenatal diagnosis. **Singapore Medical Journal**, v. 64, n. 1, p. 27-36, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9979796/>. Acesso em: 15 ago. 2025.

ZILLY, A. *et al.* Aconselhamento genético para síndrome de down: revisão integrativa da literatura. **Revista psicologia, saúde e doença**, v. 24, n. 1, p.253-266, 2023. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20160220_111115.pdf. Acesso em: 13 ago. 2025.

CAPÍTULO II

A DETECÇÃO DE DOENÇAS GENÉTICAS POR MEIO DA TRIAGEM NEONATAL

Kamilly Luz Dourado

Lídia Helena César dos Santos Ferreira

Maria Júlia Martins Mendes Ribeiro

Maria Luiza Alencar Lima

Introdução

A palavra triagem significa separar, escolher e, em saúde pública, indica a ação primária, pois visa separar uma população-alvo em dois grupos, sendo um constituído por aqueles com uma determinada patologia e outro, por aqueles que não a possuem (Garcia; Ferreira; Oliveira, 2007).

A triagem neonatal é uma estratégia essencial de saúde pública voltada para a detecção precoce de doenças congênitas e genéticas em recém-nascidos assintomáticos. Essa prática permite a identificação de condições que, caso não sejam diagnosticadas, manejadas e/ou tratadas precocemente, podem resultar em deficiências graves, comprometimento do desenvolvimento neurológico e até mesmo óbito (Souza; Schwartz; Giugliani, 2002).

Nessa perspectiva, o diagnóstico precoce de doenças pode fazer diferença na qualidade de vida e na eficácia do tratamento, aumentando as chances de sobrevivência e de cura dos pacientes. O sucesso no tratamento é maior quando a patologia é diagnosticada rapidamente; dessa forma, a realização de exames é de extrema importância, por viabilizarem a identificação de doenças em estágios iniciais, podendo reduzir complicações ao longo da vida (Silva *et al.*, 2022).

No Brasil, essa abordagem é regulamentada pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pelo Ministério da Saúde em 2001, garantindo a realização do exame gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Desde sua implementação, o PNTN tem desempenhado papel fundamental na promoção da saúde infantil, prevenindo complicações associadas a diversas doenças hereditárias (Mendes *et al.*, 2020), uma vez que o teste é realizado nos primeiros dias de vida, antes mesmo da manifestação do fenótipo da patologia.

A triagem neonatal, atualmente, é composta por um conjunto de exames, sendo mais conhecido o Teste do Pezinho, realizado entre o terceiro e o quinto dia de vida do recém-nascido, por meio da coleta de gotas de sangue retiradas do calcanhar do bebê, possibilitando a identificação de distúrbios metabólicos, genéticos e endocrinológicos antes do aparecimento de sintomas clínicos (Rodrigues *et al.*, 2019). Atualmente, o teste contempla doenças como fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme, fibrose cística, hiperplasia adrenal

congenita e deficiência de biotinidase, sendo essas patologias selecionadas por seu impacto na saúde pública e pela possibilidade de intervenção precoce (Brasil, [s.d.]).

Apesar de sua importância, a cobertura da triagem neonatal no Brasil ainda é desigual entre os estados. Dados do Ministério da Saúde indicam que a cobertura nacional da triagem neonatal, que já atingiu 85,8% em 2017, tem apresentado variações nos últimos anos. Estados como São Paulo e Rio Grande do Sul registram índices superiores a 90%, enquanto as regiões Norte e Nordeste ainda enfrentam desafios no acesso ao exame (Brasil, 2021a).

Desse modo, as barreiras, como falta de infraestrutura, logística inadequada para envio de amostras e carência de profissionais capacitados, impactam a universalização da triagem neonatal no país (Mendes *et al.*, 2020). Portanto, embora a triagem neonatal seja um avanço essencial para a saúde infantil, ainda há a necessidade de expansão da cobertura e equidade no acesso para garantir que todos os recém-nascidos tenham a oportunidade de diagnóstico precoce e tratamento adequado (Perígolo *et al.*, 2022).

Além do teste do pezinho, a triagem neonatal tem se expandido para incluir exames auditivos, oculares e cardíacos, permitindo um diagnóstico mais abrangente de condições hereditárias e congênitas. Logo, a aplicação desses testes possibilita intervenções precoces, reduzindo o impacto das doenças e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Seedat; Sian Taylor-Phillips, 2015).

Por outro lado, exames de DNA destacam-se como aliados, sendo utilizados para rastrear doenças monogênicas, como a fibrose cística e a atrofia muscular espinhal, ampliando a capacidade diagnóstica da triagem neonatal. No entanto, apesar dos avanços, desafios como o alto custo das novas tecnologias e a necessidade de capacitação profissional ainda limitam a implementação desses testes no Brasil (Mallmann; Tomasi; Boing, 2020), o que fomenta a necessidade de profissionais da saúde que detenham conhecimento acerca das ferramentas moleculares e da interpretação dos resultados.

Portanto, a triagem neonatal se estabelece como uma ferramenta indispensável para a identificação precoce de doenças genéticas e metabólicas, permitindo intervenções que podem prevenir complicações graves e melhorar a qualidade de vida dos recém-nascidos ao longo de suas vidas (Kohn; Ramos; Linch, 2022). O avanço das técnicas laboratoriais e os testes genéticos ampliam as possibilidades de diagnóstico, mas sua efetiva implementação depende de investimentos em infraestrutura, capacitação profissional e conscientização da população (Silva; Bautzer, 2024). Assim, o trabalho tem por objetivo analisar como a triagem neonatal contribui para a detecção precoce de doenças genéticas e metabólicas, destacando seu impacto na saúde infantil e os desafios para sua universalização no Brasil.

Programa nacional de triagem neonatal

Em 2001, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), regulamentado pela Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001. Esse programa ampliou o rastreio existente, restrito à fenilcetonúria e ao hipotireoidismo congênito (Brasil, 2001), incorporou fundamentos para uma perspectiva abrangente do tema, englobando a busca ativa dos pacientes, a ampliação da cobertura populacional, o tratamento adequado, o acompanhamento, a confirmação diagnóstica e a detecção precoce (Mendes *et al.*, 2020).

Inicialmente, o PNTN foi implantado em três fases, de acordo com o nível de organização e a cobertura de cada estado brasileiro, e possibilitou o rastreio para quatro doenças. A Fase I contemplou o diagnóstico de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, a Fase II incluiu o diagnóstico de hemoglobinopatias aos testes da Fase I, e a Fase III incorporou o diagnóstico de fibrose cística aos demais testes existentes no programa. Posteriormente, em novembro de 2013, adicionou-se a triagem da hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase, compondo a Fase IV do programa (Nunes *et al.*, 2013).

Sob essa perspectiva, um dos indicadores utilizados para avaliar o desempenho do PNTN é a cobertura. Após sua criação, as coberturas nos estados do território brasileiro, bem como a cobertura nacional, tiveram um aumento. Nesse ínterim, a cobertura nacional passou de 74,98% em 2004 para 85,8% em 2017 (Brasil, 2021b). No Rio Grande do Sul, antes do Programa, a cobertura estadual era inferior a 40%, passando para 83% ao término de 2014 (Kopacek *et al.*, 2015). No Piauí, a cobertura passou de 36,97%, em 2005, para 77,14%, em 2009 (Santos *et al.*, 2013). Porém, no decorrer dos anos, essa cobertura voltou a cair em alguns estados, como em Goiás, por exemplo, passando de 79,38%, em 2012, para 73,84%, em 2016 (Mendes, 2019). Esses dados mostram que a cobertura é muito heterogênea entre os estados. Portanto, é necessária a tomada de medidas que tornem a Triagem Neonatal universal, equitativa e integral.

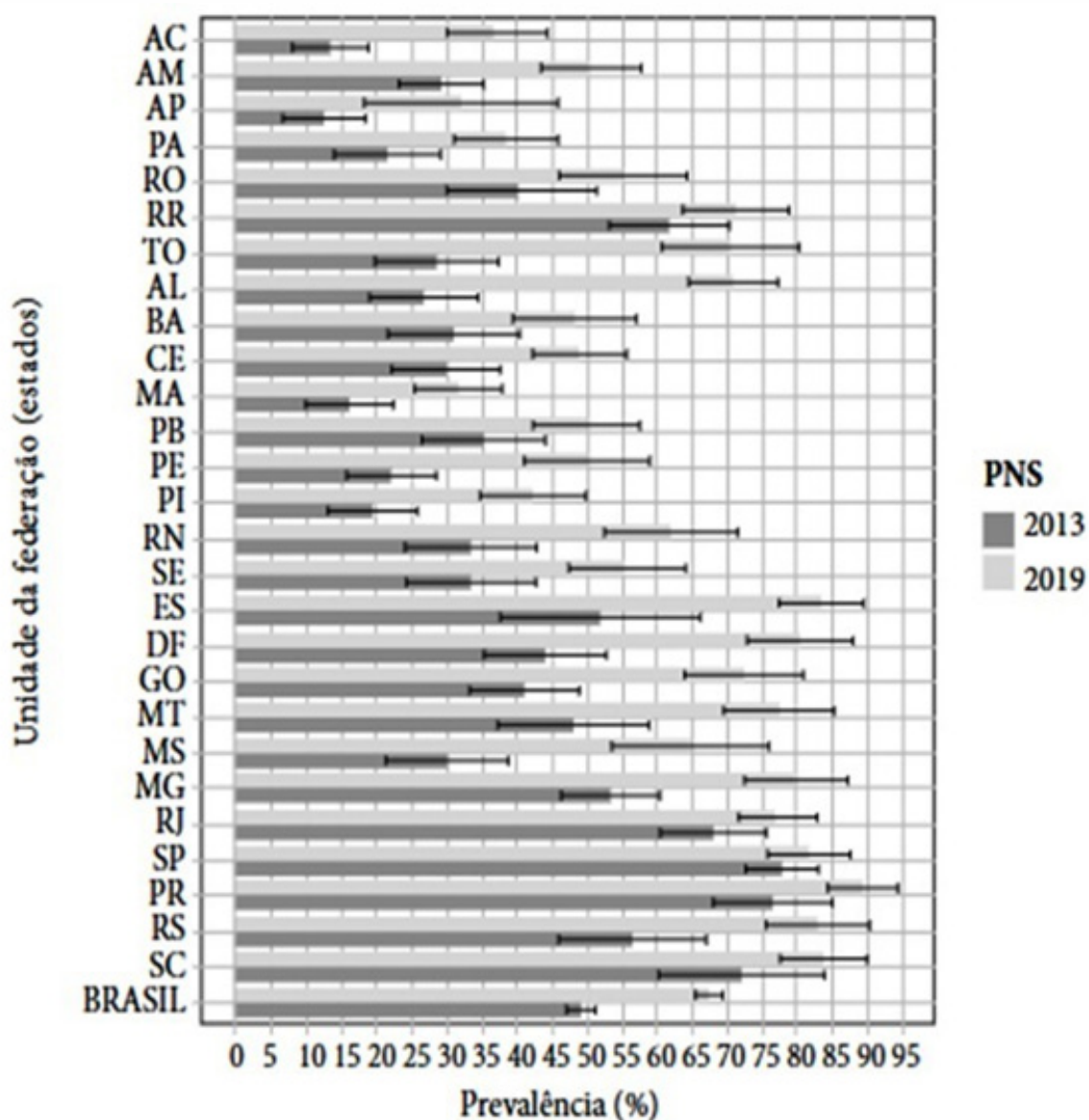
Universalidade da triagem neonatal

No Brasil, a implementação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, em 2001, resultou em um aumento significativo na cobertura dos testes neonatais. Conforme exposto na Figura 1, que mostra a prevalência da triagem neonatal no território brasileiro, os dados de 2019 indicam que a Triagem Neonatal Completa (TNC) atingiu 67,4%, um aumento em relação aos 49,2% registrados em 2013 (Melo *et al.*, 2024).

A partir da concretização do PNTN, em 2001, a cobertura nacional do teste do pezinho aumentou significativamente. Em 2023, a cobertura nacional superou a marca de 82% (Brasil, 2024); entretanto, ainda há diferenças regionais consideráveis, por exemplo, estados como São Paulo e Paraná registram índices superiores a 80%, enquanto no Distrito Federal a cobertura atinge 97%. Por outro lado, estados como Piauí e Pernambuco apresentam coberturas em tor-

no de 24%, e Alagoas cerca de 40% (Câmara dos Deputados, 2023).

Figura 1. Evolução da cobertura de Testes de Triagem Neonatais no Brasil no período de 2013 a 2016.



Fonte: Melo *et al.*, 2024.

Logo, a atualização contínua dos dados possibilita que gestores avaliem a efetividade da triagem, identifiquem possíveis falhas e implementem melhorias, promovendo uma abordagem preventiva e contribuindo para a qualidade de vida da população beneficiada (Brasil, 2021b).

Tipos de triagem neonatal

A triagem neonatal engloba os testes auditivo, ocular, cardíaco, lingual, do quadril, da bochechinha e sanguíneo, sendo este último o mais comum e, popularmente, conhecido como teste do pezinho, o qual permite triar, diagnosticar, tratar e acompanhar precocemente recém-nascidos com distúrbios metabólicos e hematológicos (Guarniero, 2010; Arduini *et al.*, 2017;

Universidade de São Paulo, 2021). Nesse sentido, os exames de triagem englobam uma combinação de testes bioquímicos e genéticos para identificar precocemente condições que, se não forem tratadas a tempo, podem causar sequelas irreversíveis (Seedat; Sian Taylor-Phillips, 2015). Ademais, as doenças abordadas pelo PNTN incluem fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, deficiências auditivas, cardiopatias congênitas, catarata congênita, toxoplasmose congênita, anquiloglossia, entre outras (Brasil, 2016).

Nesse contexto, a Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU), ou teste da orelhinha, é um exame importante para detectar Indicadores de Risco para a Deficiência Auditiva (IRDA) (Sabbag; Lacerda, 2017). Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (2018), esse teste é realizado por meio de Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA) ou do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE-A) e tem como objetivo detectar problemas de audição no recém-nascido. O teste foi regulamentado pela Lei Federal nº 12.303, de 2 de agosto de 2010, a qual institui que o exame deve ser realizado ainda no hospital, a partir de 48 horas de vida (Brasil, 2010). Em caso de suspeita, o bebê deve ser encaminhado para uma avaliação otológica e audiológica completa (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

Sob essa perspectiva, o Teste do Olhinho (ou Teste do Reflexo Vermelho - TRV) é um exame obrigatório para todos os recém-nascidos no Brasil, conforme determina a Lei nº 12.303, de 2 de agosto de 2010. Essa legislação estabelece que hospitais e maternidades, públicos e privados, devem realizar o exame antes da alta hospitalar. O teste é simples e indolor e tem como função observar o reflexo vermelho nos olhos, sendo utilizado para detectar precocemente condições oculares como cegueira, catarata congênita e retinoblastoma, permitindo tratamento em suas fases iniciais e prevenindo a cegueira infantil (Finizola; Sousa; Morais, 2020).

Além disso, a Triagem Cardiológica, ou teste do coraçãozinho, imprescindível no diagnóstico de possíveis cardiopatias congênitas críticas, é realizado por meio da oximetria de pulso. Esse teste é considerado negativo quando a SpO₂ é $\geq 95\%$, associado à diferença de saturação entre os membros superior direito e inferior $\leq 3\%$, o que indica baixa probabilidade de cardiopatia congênita. Porém, um teste negativo não exclui completamente a possibilidade de cardiopatia, e, caso haja suspeita clínica ou diagnóstico fetal, a avaliação cardiológica é essencial (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2022).

Outrossim, o Teste da Linguinha, instituído pela Lei nº 13.002 de 20 de junho de 2014, tem como objetivo detectar a anquiloglossia, uma condição em que o frênulo lingual do recém-nascido é anormalmente curto, podendo prejudicar a amamentação (Brasil, 2014). Esse teste é realizado entre 24 e 48 horas após o nascimento, sendo simples e de baixo custo. Assim, o exame permite intervenções precoces, prevenindo dificuldades alimentares e evitando problemas no desenvolvimento do bebê (Brasil, 2021c). O teste é realizado tanto no Sistema Único de Saúde (SUS), em que é oferecido gratuitamente, quanto na rede privada, com custos que variam conforme a clínica ou hospital (Martinelli *et al.*, 2020).

Ademais, o teste do quadril é um exame clínico realizado em recém-nascidos para identificar precocemente a Displasia do Desenvolvimento do Quadril (DDQ), uma condição que pode levar a problemas na articulação coxofemoral. O teste é realizado por meio das manobras de Ortolani e Barlow, que avaliam a estabilidade do quadril, detectando possíveis luxações ou instabilidades (Guarniero, 2010).

Outro teste realizado durante a triagem neonatal é o Teste da Bochechinha, um exame molecular que permite a detecção precoce de doenças raras em recém-nascidos. Realizado a partir da coleta de material genético da mucosa bucal por meio de um swab estéril, o teste possibilita a identificação de mutações em mais de 320 genes associados a diversas condições genéticas. Em comparação com o teste do pezinho, que detecta cerca de 50 doenças, o Teste da Bochechinha amplia significativamente o escopo de diagnóstico, permitindo intervenções precoces que podem melhorar a qualidade de vida da criança e, em alguns casos, prevenir complicações graves ou fatais. Atualmente, esse exame está disponível apenas na rede privada, sem cobertura pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Universidade de São Paulo, 2021).

Por fim, o Teste do Pezinho, realizado entre 48 horas e 5 dias após o nascimento, é um exame crucial para a triagem neonatal de doenças metabólicas, genéticas e endócrinas, como doenças falciformes, fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito (Brasil, 2016). A precisão desse teste depende dos seguintes fatores: qualidade da amostra coletada, idade da criança no período da coleta, idade gestacional ao nascimento, tipo de alimentação do bebê; histórico de transfusão, uso de medicamentos, presença de doenças coexistentes ou condições do bebê que requerem cuidados médicos, entre outros (Souza; Schwartz; Giugliani, 2002).

O teste é realizado por meio de retirada de sangue do calcanhar do recém-nascido (RN), por ser uma área bastante vascularizada, e a coleta do sangue para exame é realizada no papel-filtro. O momento adequado para a coleta não deve ser menor que 48 horas de alimentação do RN (Oliveira; Souza, 2017).

Ainda segundo Oliveira e Souza (2017), a técnica para realização do exame pode ser dividida em três fases: fase de pré-coleta, pela orientação aos pais sobre o exame, preenchimento da ficha de coleta, aquecer o pé do neonato, e realizar a antisepsia da região a ser puncionada; a segunda fase, que diz respeito à punção propriamente dita da região plantar, próxima ao calcanhar; e a fase de pós-coleta, na qual o sangue deve ser coletado no papel filtro de forma a preencher os círculos totalmente, deve ser estancado sangue do pé do RN e encaminhado o exame.

Por essa razão, considerando que o profissional de enfermagem possui o maior contato com a gestante e sua família, pois desde o pré-natal, este deve passar todas as informações pertinentes à gestante para que, após o nascimento e a alta hospitalar do RN, entre outras orientações, a mãe deverá levá-lo para realizar o teste do pezinho (Fernandes *et al.*, 2018).

Mediante essa proximidade da equipe de saúde com a família, além da oferta do serviço, por meio das orientações recebidas, pode-se reforçar a importância do teste, ressaltando que ele é uma das principais maneiras de diagnosticar uma série de doenças e, ademais, é gratuito e disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde, e também contribui para a busca da cobertura do exame em 100% dos nascidos vivos, que é um dos alvos do Ministério da Saúde (Gomes *et al.*, 2018).

É importante mencionar que o exame deve ser realizado somente após 48 horas, quando o RN já tiver sido alimentado. Esse procedimento e cuidado leva em conta que doenças genéticas e metabólicas possuem genes e moléculas envolvidas que precisam ser ativadas ou produzidas, ou seja, somente após a alimentação, caso o RN tenha alguma patologia dessa magnitude, ele ativará os genes de interesse e produzirá proteínas ou enzimas com defeitos que estejam associadas.

Logo, o Sistema Único de Saúde disponibiliza diversos testes de triagem neonatal, fundamentais para a detecção precoce de doenças que podem afetar o desenvolvimento infantil. Entre eles, destaca-se o teste do pezinho, que identifica condições como fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e fibrose cística. Outros exames oferecidos incluem o teste do coraçãozinho, que avalia cardiopatias congênitas críticas, o teste da orelhinha, para detectar perdas auditivas, e o teste do olhinho, que ajuda a identificar doenças oculares. Esses exames são gratuitos e realizados ainda na maternidade ou nas primeiras consultas pediátricas (Brasil, [s.d.]).

O SUS, além de oferecer o teste do pezinho, que é uma etapa de diagnóstico, também garante o tratamento e o acompanhamento das crianças cujo resultado seja positivo para algum distúrbio supracitado. Para garantir que o recém-nascido tenha acesso a todos esses benefícios, é essencial o envolvimento e orientação dos pais e da população, assegurando adesão ao PNTN e consequente redução dos índices de morbimortalidade infantil (Miranda *et al.*, 2020).

Conclusão

Portanto, ressalta-se a importância do rastreamento de doenças genéticas a partir de testes de triagem neonatal, pois estes possibilitam o diagnóstico inicial de diversas patologias graves, e até mesmo raras, que podem afetar o desenvolvimento e a qualidade de vida da criança. Assim, programas como o Programa Nacional de Triagem Neonatal mostram-se essenciais para a identificação precoce dessas condições, registros de sua incidência, bem como a formulação de políticas públicas voltadas à assistência de indivíduos com essas doenças.

Assim, evidencia-se a importante função da genética no contexto da medicina neonatal e pediátrica, apesar da escassez de profissionais qualificados na área. Desse modo, observa-se a disparidade do acesso a profissionais especialistas no rastreamento genético entre as regiões do Brasil, um desafio a ser superado para o avanço da universalização da triagem neonatal.

Referências

ARDUINI, G. A. O. *et al.* Conhecimento das puérperas sobre o teste do pezinho. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 2, p. 151-157, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;2;00010>. Acesso em: 15 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 12.303, de 2 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2 ago. 2010. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12303.htm. Acesso em: 26 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 13.002, de 20 de junho de 2014**. Institui a obrigatoriedade da avaliação do frênulo lingual nos recém-nascidos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 jun. 2014. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13002.htm. Acesso em: 27 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Indicadores da triagem neonatal no Brasil. **Programa Nacional de Triagem Neonatal**. 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/indicadores-da-triagem-neonatal>. Acesso em: 01 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Caderno de informação: triagem neonatal: dados 2014-2016** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. 55 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_triagem_neonatal_2014_2016.pdf. Acesso em: 15 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Teste da Linguinha: avaliação do frênulo lingual pode detectar a anquiloglossia**. 2021c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/junho/teste-da-linguinha-avaliacao-do-frenulo-lingual-em-recem-nascidos-pode-detectar-a-ankiloglossia>. Acesso em: 27 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001**. Brasília, 2001. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html. Acesso em: 25 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cuidado Neonatal** [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/cuidado-neonatal>. Acesso em: 20 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Triagem neonatal: Manual Técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf. Acesso em: 17 mar. 2025

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério desenvolve ações para reestruturar o Programa Nacional de Triagem Neonatal**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/asuntos/noticias/2024/junho/ministerio-desenvolve-acoes-para-reestruturar-o-programa-nacional-de-triagem-neonatal>. Acesso em: 26 mar. 2025.

CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Cobertura do teste do pezinho é muito desigual nos estados brasileiros, aponta levantamento**. Câmara Notícias, 30 ago. 2023. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/992769-cobertura-do-teste-do-pezinho-e-muito-desigual-no-estados-brasileiros-aponta-levantamento/>. Acesso em: 31 mar. 2025.

FERNANDES, M. S. S. N.; CARDOSO, A. M. Educação em saúde como estratégia da enfermagem na disseminação de informações sobre a triagem neonatal às futuras mães. **Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás**, v. 4, n. 1, p. 074-080, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.22491/2447-3405.2018.V4N1.art09>. Acesso em: 20 abr. 2025.

FINIZOLA, R.; SOUSA, M. N. A. DE; MORAIS, N. N. DE A. Perfil do teste do olhinho: estudo em instituição de referência no Estado da Paraíba. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 79, p. 109–113, 3 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20200023>. Acesso em: 25 mar. 2025.

GARCIA, M. G.; FERREIRA, E. A. P.; OLIVEIRA, F. P. S. Análise da compreensão de pais acerca do Teste do Pezinho. **Revista brasileira de crescimento desenvolvimento humano**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2007. Disponível em: https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822007000100002. Acesso em: 25 abr. 2025.

GOMES, A. C. F. *et al.* A importância do teste do pezinho. IV SICTEG-Semana Integrada de Ciência e Tecnologia de Gurupi. 2018. Disponível em: <https://www.sicteg.com.br/anais-da-4a-sicteg/a-import%C3%A2ncia-do-teste-do-pezinho>. Acesso em: 25 mar. 2025.

GUARNIERO, R. Displasia do desenvolvimento do quadril: atualização. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 45, n. 2, p. 116-121, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-36162010000200002>. Acesso em: 25 abr. 2025.

KOHN, C. D; RAMOS, B. D; LINCH C. F. G. Triagem neonatal biológica brasileira: revisão integrativa. **Revista de APS**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34019/1809-8363.2022.v25.34474>. Acesso em: 15 mar. 2025.

KOPACEK, C. *et al.* Evolução e funcionamento do Programa Nacional de Triagem Neonatal no Rio Grande do Sul de 2001 a 2015. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 4, n. 3, p. 70-74, 2015. Disponível em: https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/160529234127bcped_v4_n3_a5.pdf. Acesso em: 18 mar. 2025.

MALLMANN, M. B.; TOMASI, Y. T.; BOING, A. F. Realização dos testes de triagem neonatal no Brasil: prevalências e desigualdades regionais e socioeconômicas. **Jornal de Pediatria**, v. 96,

n. 96, p. 487–494, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.02.008>. Acesso em: 23 mar. 2025.

MARTINELLI, J. R. *et al.* A avaliação do frênulo lingual no SUS: desafios e avanços nas maternidades. **Saúde Debate**, v. 44, n. 2, p. 87-98, 2020.

MELO, W. S. *et al.* Prevalência e fatores associados à realização dos exames de triagem neonatal no Brasil: comparação da PNS 2013 e 2019. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 29, n. 6, 1 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232024296.10482023>. Acesso em: 22 abr. 2025.

MENDES, I. C. *et al.* General Aspects of the Neonatal Screening in Brazil: a review. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 30, 2020. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/2658>. Acesso em: 15 abr. 2025.

MENDES, I. C. **Prevalência das doenças identificadas pelo teste do pezinho em um serviço de referência**. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2019. Disponível em: https://www.oasisbr.ibict.br/vufind/Record/BRCRIS_54933e1fb2484c37d6d647e6c985ac65. Acesso em: 15 abr. 2025.

MIRANDA, K. S. *et al.* Barreiras vivenciadas pelo enfermeiro na realização do teste do pezinho: revisão integrativa. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 18, n. 66, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.13037/ras.vol18n66.7212>. Acesso em: 22 abr. 2025.

NUNES, A. K. C. *et al.* Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 57, n. 5, p. 360-367, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000500005>. Acesso em: 05 mai. 2025.

OLIVEIRA, E. F.; SOUZA, A. P. A Importância da Realização Precoce do Teste do Pezinho: o papel do enfermeiro na orientação da triagem neonatal. **Id on Line Rev. Psic**, v. 11, n. 35, p. 361-378, 2017. DOI: <https://doi.org/10.14295/online.v11i35.742>. Acesso em: 09 mai. 2025.

PERÍGOLO, L. B. DA T. *et al.* A ampliação do teste do pezinho no Brasil e suas implicações relativas à triagem neonatal, detecção das doenças raras e anormalidades congênitas. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 16, p. e10861, 2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/10861>. Acesso em: 02 mai. 2025.

RODRIGUES, L. P. *et al.* Heel prick test: maternal-fetal conditions that may have an effect on the test results in newborns admitted to the intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 2, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141086/>. Acesso em: 25 abr. 2025.

SABBAG, J. C.; LACERDA, A. B. M. DE. Rastreamento e monitoramento da Triagem Auditiva Neonatal em Unidade de Estratégia de Saúde da Família: estudo-piloto. **CoDAS**, v. 29, n. 4, 10 ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20172016102>. Acesso em: 23 mai. 2025.

SANTOS, L. R. O. *et al.* Teste do pezinho: avaliação de desempenho de um programa de triagem neonatal. **Revista de Enfermagem UFPE On Line**, v. 7, n. 1, p. 773-778, 2013. Disponível em: 05 mai. 2025.

SEEDAT, F.; SIAN TAYLOR-PHILLIPS. Teste de triagem neonatal: expandir ou não expandir? **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 68, n. 5, p. 771–772, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2015680501i>. Acesso em: 03 mai. 2025.

SILVA, A. O. DA; BAUTZER, A. P. D. A importância da triagem neonatal como controle efetivo para o diagnóstico e tratamento da anemia falciforme. In: **Ciências da Saúde: conceitos, práticas e relatos de experiência** [s.l.] AYA Editora, p. 55–65, 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17539>. Acesso em: 29 abr. 2025.

SILVA, A. R. *et al.* Triagem neonatal: uma revisão sobre sua importância. **Revista Conexão Ciência**, v. 17, n. 3, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.24862/ccco.v17i3.1698>. Acesso em: 15 abr. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Teste da orelhinha**, 2018. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/cuidados-com-o-bebe/teste-da-orelhinha/>. Acesso em: 15 mar. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Sistematização do atendimento ao recém-nascido com suspeita ou diagnóstico de cardiopatia congênita**. Manual de Orientação: Departamento Científico de Cardiologia e Neonatologia, 2022. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23544c-MO_Sistemat_atend_RN_cSuspeita_CardCongenita.pdf. Acesso em: 15 mar. 2025.

SOUZA, C. F. M. DE; SCHWARTZ, I. V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 129–137, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000100012>. Acesso em: 20 abr. 2025.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Doenças raras podem ser detectadas pelo teste da bochechinha. **Jornal da USP**, 2021. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/doencas-raras-podem-ser-detectadas-pelo-teste-da-bochechinha/>. Acesso em: 31 mar. 2025.

CAPÍTULO III

A GENÉTICA DA DOENÇA DE CROHN: GENES, SUSCETIBILIDADE GENÉTICA E AVANÇOS TERAPÊUTICOS

Antônia Kamila Santos Monção Lima
Francisco Bruno Vasconcelos de Sousa
Rafaella Cavalcante Varão
Sofia Batista Pereira

Introdução

A doença de Crohn (DC), uma inflamação crônica do trato gastrointestinal, descrita pela primeira vez em 1932 pelo gastroenterologista Berril Bernard Crohn, afeta principalmente o íleo terminal e o cólon (Franco; Marques; Gomes, 2023). É uma enfermidade de natureza predominantemente granulomatosa, sendo também conhecida como colite granulomatosa e enterite regional (Rocha *et al.*, 2021). Os achados endoscópicos e colonoscópicos demonstram lesões descontínuas como ulcerações, eritema, edema na mucosa e estreitamento luminal, principalmente no íleo e no ceco. Além disso, nos exames histológicos, observam-se marcantes granulomas, inflamação transmural e infiltrados linfóides (Baêta *et al.*, 2023).

Entre os fatores que podem causar a DC estão o tabagismo, enteropatógenos que modificam microbioma intestinal e fatores genéticos. Estudos recentes apontam que mutações ou *splicing* alternativo no gene NOD2/CARD15 desempenham um papel crucial nessa patologia, ao afetar a resposta imune do organismo à lipopolissacarídeos bacterianos intracelulares. A interação entre esses fatores genéticos e ambientais, incluindo mudanças no microbioma intestinal, contribui para o desenvolvimento da inflamação crônica e disfunção da barreira intestinal, características da doença (HE *et al.*, 2018; Rocha *et al.*, 2021).

De acordo com um estudo epidemiológico publicado na revista big data The Lancet Regional Health em 2023, a doença de Crohn cresce 12% ao ano no Brasil, principalmente nas regiões Sul e Sudeste, representando um grande problema de saúde pública, já que essa doença apresenta um espectro clínico variado, o que dificulta seu diagnóstico em muitos casos. Os sintomas mais comuns incluem diarreia crônica com possível sangramento, dor abdominal que não cede com analgésicos e perda de peso e apetite, sendo esses sinais decorrentes da inflamação do trato gastrointestinal. Apesar de ser uma doença crônica sem cura conhecida, o tratamento contínuo pode controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente (USP, 2023).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo descrever as alterações genéticas e multifatoriais associadas à doença de Crohn, analisando como fatores genéticos,

imunológicos e ambientais contribuem para a patogênese da enfermidade. Além disso, o trabalho explora os avanços no desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a inflamação crônica e prevenindo complicações associadas à doença.

A doença de Crohn

A classificação de Montreal permitiu a categorização da DC como uma integrante do grupo de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII). Com isso, além de considerar idade de início, localização da doença e o seu comportamento como os elementos fenotípicos predominantes, também permitiu classificações dentro de cada divisão, facilitando a distinção das formas da doença (Silverberg *et al.*, 2005).

A DC é caracterizada por inflamação segmentar, assimétrica e transmural, que afeta qualquer parte do trato gastrointestinal, mas mais comumente o íleo terminal, o cólon, ou ambos (Giulia *et al.*, 2020); além disso, o cenário clínico típico são dores abdominais, diarreia crônica, perda de peso e fadiga (Torres *et al.*, 2017). Em casos graves, essas manifestações podem evoluir para complicações como hemorragias severas, obstrução intestinal e formação de fístulas, representando risco de vida para os pacientes (Varni *et al.*, 2017).

Além das repercussões físicas, a DC também compromete a qualidade de vida, tanto de maneira geral quanto em aspectos específicos da doença, gerando impactos psicossociais significativos. A progressão desfavorável da condição pode levar à perda da autoestima, redução da autoconfiança e altos níveis de estresse psicológico (Brooks *et al.*, 2016). Além disso, há um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer intestinal, o que pode contribuir para a mortalidade associada à doença (Knowles *et al.*, 2018).

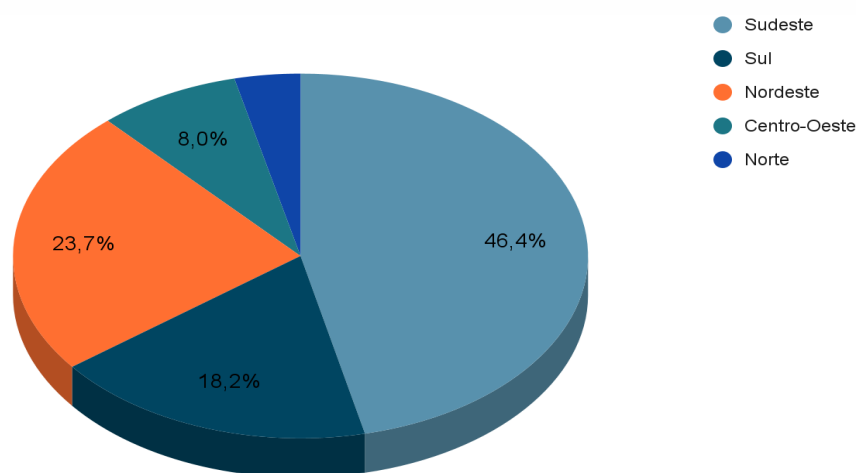
Nas últimas décadas, a incidência e a prevalência da DC têm aumentado expressivamente em diversas regiões do mundo. Esse crescimento é particularmente notável em países industrializados como Estados Unidos, Canadá e membros da União Europeia, mas também tem sido registrado em nações em desenvolvimento, como o Brasil. Fatores como urbanização, mudanças no estilo de vida, aumento do uso de antibióticos, alterações dietéticas e melhorias nos métodos diagnósticos são apontados como causas prováveis dessa tendência global (USP, 2023).

No cenário brasileiro, dados recentes indicam uma elevação significativa na prevalência da DC. De acordo com o Portal da Coloproctologia (2023), entre 2012 e 2020, a prevalência passou de 12,6 para 33,7 casos por 100 mil habitantes. A incidência, no entanto, apresentou uma ligeira queda no mesmo período, passando de 3,7 para 2,7 casos por 100 mil habitantes. Tal aumento na prevalência, mesmo diante da redução da incidência, sugere maior sobrevida dos pacientes, melhorias no acesso ao diagnóstico e maior conscientização populacional a respeito da doença. Esses achados evidenciam não apenas uma evolução nos recursos de

atenção à saúde, mas também reforçam a necessidade de políticas públicas que acompanhem o crescimento da demanda por cuidados especializados.

Em relação à distribuição regional, observa-se disparidade significativa nas internações hospitalares por DC entre 2018 e 2022. A maior concentração foi registrada na região Sudeste, seguida pelas regiões Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte (Gráfico 01). Essa concentração regional pode ser explicada por fatores como o grau de urbanização, maior disponibilidade de centros especializados em gastroenterologia e variações no acesso ao diagnóstico e tratamento. No entanto, o aumento da incidência de doenças inflamatórias intestinais (DIIs) em regiões historicamente menos acometidas, como o Nordeste, evidencia um processo de interiorização da doença e reforça a necessidade de descentralização dos serviços especializados (Ebserh, 2023).

Gráfico 01. Distribuição percentual de internações hospitalares por doença de Crohn por região do Brasil (2018–2022)



Fonte: Adaptado de Brito *et al.* (2023).

Além disso, a faixa etária mais acometida pela DC no Brasil situa-se entre 20 e 40 anos, com discreto predomínio do sexo feminino. Ainda segundo dados do Portal da Coloproctologia (2023), entre 2013 e 2022, ocorreram 53 óbitos por DIIs no país, sendo a maioria na região Sudeste (37,7%). Quanto ao perfil étnico, observa-se maior acometimento entre indivíduos brancos (35,7%) e pardos (30,4%), conforme levantamento de Brito *et al.* (2023), o que pode estar relacionado à maior concentração dessas populações em áreas urbanizadas, onde há melhor acesso a serviços de saúde e, conseqüentemente, maior possibilidade de diagnóstico. Tais dados também podem refletir desigualdades estruturais no sistema de saúde que influenciam a detecção e notificação dos casos, bem como indicar a composição populacional predominante nas regiões com maior número de diagnósticos.

No que tange ao diagnóstico da DC, este é complexo e depende de uma combinação de dados clínicos, exames laboratoriais, métodos endoscópicos e análise histológica. A avaliação inicial inclui a anamnese detalhada, exame físico e proctológico, sendo complementada por exa-

mes como colonoscopia, endoscopia digestiva alta, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Nesse sentido, a biópsia é essencial para a detecção de granulomas não caseosos, um achado característico no exame anatomopatológico, além da avaliação de biomarcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal (Roma *et al.*, 2022).

No entanto, a ausência de um exame padrão-ouro torna o diagnóstico desafiador, frequentemente levando a atrasos na confirmação da doença. Dessa forma, é necessário um raciocínio clínico criterioso, baseado na associação de diferentes métodos diagnósticos para estabelecer um diagnóstico preciso (Papacosta *et al.*, 2017). Além disso, o processo diagnóstico pode ser emocionalmente desgastante para o paciente, já que exames invasivos, como a endoscopia e as repetidas hospitalizações, podem agravar sintomas de ansiedade e depressão (Goodhand *et al.*, 2012).

Genes, suscetibilidade genética e sistema imunológico

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica e multifatorial, cuja origem está relacionada à interação entre a predisposição genética e fatores ambientais, como o tabagismo e a presença de enteropatógenos. Esses elementos contribuem para alterações progressivas na microbiota intestinal, desencadeando respostas imunoinflamatórias que desempenham um papel fundamental na progressão da doença (Rocha *et al.*, 2021; Souza *et al.*, 2024).

No que tange à influência genética, uma meta-análise identificou 23 regiões genômicas associadas à patologia (Jostins *et al.*, 2012), com polimorfismos nos genes dos receptores do tipo TLR (do inglês, *Toll-like receptors*) e nos receptores do tipo NLR (do inglês, *Nod-like receptors*), que podem ser observados em células dendríticas intestinais e macrófagos que atuam na distinção entre bactérias comensais e patogênicas durante a resposta imune inata, sendo que, mutações nesses genes, levam a uma resposta imune inadequada contra a microbiota intestinal normal, resultando em inflamação crônica (Giuffrida *et al.*, 2019). Esse fenômeno inflamatório ocorre por meio da produção do NF- κ B (do inglês, *nuclear factor κ B*), responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa, interleucina-12 (IL-12), interleucina-23 (IL-23) e interferon-gama (IFN- γ). Essas citocinas promovem a diferenciação de células T CD4+ (linfócitos T auxiliares), a ativação das células *Natural Killer* (NK) e a resposta imune (Macaluso *et al.*, 2019).

Outrossim, os macrófagos residentes no intestino desempenham um papel central na resposta inflamatória da DC. Em um intestino saudável, esses macrófagos, normalmente, estão no modo inflamatório e alternam para um perfil anti-inflamatório quando estimulados por padrões de antígenos, secretando interleucina-10 (IL-10) para resolver as inflamações. No entanto, na doença de Crohn, essas células permanecem no perfil inflamatório, secretando quimiocina CXCL 8 (do inglês, *C-X-C Motif Chemokine Ligand 8*), o que atrai linfócitos B e T, formando granulomas e estenose fibrótica (Dharmasiri *et al.*, 2021). Essa extensa migração de linfócitos

para o tecido inflamatório, é potencializada pelas integrinas, que se aderem a essas células até o tecido inflamado (Goodman; Picard, 2012).

Além do mais, entre os genes identificados, ocorreram mutações no gene NOD2/CARD15 (do inglês, *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 e Caspase Activating Recruitment Domain 15*), localizado no cromossomo 16, cuja função é reconhecer padrões moleculares associados a bactérias e ativar uma resposta inflamatória apropriada. Alterações genéticas nesse gene comprometem essa função, levando a uma ativação imunológica inadequada frente à microbiota intestinal (Pinho, 2008; Veauthier; Hornecker, 2018). Entre essas alterações estão os polimorfismos de nucleotídeo único, que são variações específicas na sequência do DNA, uma dessas variantes é a rs2066843, presente no éxon 11, a qual está associada à ocorrência de formas mais graves da doença de Crohn, com presença de estenose intestinal, formação de fístulas e necessidade de intervenções cirúrgicas (Schnitzler *et al.*, 2014). Nesse sentido, segundo Ananthakrishnan (2015), indivíduos homocigotos para mutações no gene NOD2/CARD15 apresentam um risco de 20 a 40 vezes maior de desenvolver a DC.

Ademais, mutações no splicing alternativo do NOD2/CARD15 resultam na produção de uma proteína expressa nos leucócitos do sangue periférico, essencial para a resposta imune. Essa proteína reconhece lipopolissacarídeos bacterianos intracelulares (LPS) e o dipeptídeo muramilo (MDP), ativando a via da proteína NF- κ B, um fator chave na regulação da resposta inflamatória celular. A ativação da NF- κ B ocorre em resposta a diversos estímulos, como estresse, citocinas, radicais livres e infecções virais ou bacterianas. Quando essa via é ativada de forma crônica ou desregulada — seja por predisposição genética, desequilíbrio na microbiota intestinal ou fatores ambientais — ocorre uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , que contribui para um estado contínuo de inflamação na mucosa intestinal. Essa inflamação persistente pode levar a lesões no trato gastrointestinal, culminando em doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn (Dorea *et al.*, 2022; Franco; Marques; Gomes, 2023).

Outro polimorfismo de interesse envolve a mucina MUC2, que desempenha um papel essencial na barreira mucosa intestinal, sendo a principal componente do muco secretado pelas células caliciformes. Na DC, observa-se um aumento na produção de muco, porém, paradoxalmente, a barreira mucosa se torna disfuncional. Isso ocorre devido a alterações estruturais secundárias no muco, como falhas na glicosilação, sulfatação e sialilação, que comprometem sua função viscoelástica e protetora. Além disso, pacientes com doenças inflamatórias intestinais apresentam níveis elevados de sulfeto, um subproduto de bactérias redutoras de sulfato, que fragiliza as pontes dissulfeto do muco, comprometendo a integridade da rede mucosa (Kang *et al.*, 2022).

Estudos genéticos reforçam o envolvimento da MUC2 na fisiopatologia da DC. Mutações no gene *Cosmc*, uma chaperona da T-sintase, responsável pela glicosilação de mucinas, foram associadas à inflamação intestinal. Modelos experimentais de camundongos knockout para

MUC2 desenvolvem colite espontânea após cinco semanas de vida, indicando o papel crucial da mucina na proteção da mucosa intestinal. Além disso, a redução da expressão de MUC2 nos tecidos de pacientes com DC e colite ulcerativa sugerem que a perda da integridade da barreira mucosa é um fator-chave na exacerbação do processo inflamatório (Fu *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2014; Kudelka *et al.*, 2016).

Outro aspecto relevante está relacionado aos polimorfismos em genes como Galactosídeo 2-alfa-L-fucosiltransferase 2 (FUT2), que codifica a fucosiltransferase 2, uma enzima responsável pela síntese de fucosilação de glicoproteínas na superfície celular e pela secreção de formas solúveis dos antígenos do sistema ABO os polimorfismos no FUT2, que diminuem essa atividade, levam a uma alteração significativa na interação entre a microbiota intestinal e o hospedeiro. Os indivíduos portadores dessas variantes genéticas apresentam modificação no reconhecimento de patógenos e na adesão bacteriana, predispondo a um estado inflamatório contínuo. Além disso, essas variantes influenciam a sinalização de integrinas e outras moléculas de adesão celular, aumentando a produção de citocinas inflamatórias e promovendo a inflamação crônica característica da DC (Petagna *et al.*, 2020; Cushing; Higgins, 2021).

Paralelamente, o gene ATG16L1 (do inglês, *Autophagy Related 16 Like 1*) desempenha um papel essencial na autofagia, um mecanismo fundamental para a homeostase intestinal. O polimorfismo T300A, uma mutação de perda de função em ATG16L1, aumenta o risco de DC ao comprometer a indução da autofagia e favorecer o crescimento excessivo de bactérias intestinais (Okai *et al.*, 2022). Esse defeito é especialmente evidente nas células de Paneth, responsáveis pela secreção de peptídeos antimicrobianos (PAMs), fundamentais para o controle da microbiota. Indivíduos com a mutação T300A apresentam granulações anormais e acúmulo de PAMs, o que também foi observado em modelos murinos deficientes em ATG16L1. Além disso, a mutação T300A aumenta a susceptibilidade à necroptose mediada pelo TNF- α e ao acúmulo da proteína de estresse do retículo endoplasmático IRE1 α (do inglês, *inositol-requiring enzyme 1 alpha*), contribuindo para a inflamação intestinal crônica. Como consequência, pacientes com DC e a mutação T300A apresentam comprometimento na eliminação de bactérias patogênicas no íleo, agravando o quadro inflamatório (Tschurtschenthaler *et al.*, 2017; Stappenbeck; McGovern, 2017).

Interação gene-ambiente

A maioria dos fatores ambientais é identificada por estudos epidemiológicos e associada ao aparecimento da DC ou sua recorrência após a cirurgia (Richard *et al.*, 2023). Em uma revisão sistemática que analisou todos os estudos epidemiológicos sobre doenças inflamatórias intestinais (DII) em todo o mundo, desde 1990, notou-se uma prevalência global maior nos países ocidentais (322 por 100.000 na Alemanha) do que nos países recém-industrializados (Ng *et al.*, 2017). Sendo assim, fatores de risco ligados aos hábitos ocidentalizados, como a utilização de tabaco, nutrição desequilibrada e estresse, são associados ao maior risco de desenvolvimento de condições inflamatórias crônicas (Frolkis *et al.*, 2013).

Com base em estudos epidemiológicos (estudo de populações migrantes e populações de países em desenvolvimento), numerosas ligações entre dieta e DII foram estabelecidas por estarem intimamente relacionadas a uma baixa ingestão de fibras, seguido de uma alta ingestão de açúcar refinado, proteína animal e gordura total (Marion-Letellier; Savoye; Ghosh, 2016).

Observa-se que os hábitos alimentares modulam a composição dos ácidos biliares e da microbiota intestinal, pois a obesidade induzida pela dieta é um gatilho para a disfunção das células de Paneth por meio do ácido biliar secundário - ácido desoxicólico (DCA), interferindo na proteção do trato intestinal e na manutenção do equilíbrio da microbiota que, por sua vez, afetam a suscetibilidade do íleo à inflamação (Liu *et al.*, 2021).

Quando associada a uma nutrição rica em gordura, a deficiência de vitamina D e a inibição genética do receptor de vitamina D (VDR) também são responsáveis por conduzir à secreção defeituosa de defensinas de células de Paneth (produtor e secretor de peptídeos antimicrobianos), além de alterar a permeabilidade intestinal, levando à endotoxemia (presença de endotoxinas no sangue) e inflamação sistêmica (Su *et al.*, 2016). A dieta ocidental, por exemplo, é caracterizada por uma alta ingestão de aditivos dietéticos relacionados ao consumo de alimentos ultraprocessados, cujos emulsificantes carboximetilcelulose e polissorbato-80 foram associados a um aumento da virulência e enriquecimento de patobiontes ileais (Viennois *et al.*, 2020).

No Brasil, segundo dados fornecidos pelo IBGE no ano de 2021, por meio da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2017-2018, 18,4% das calorias adquiridas em domicílios provinham de alimentos ultraprocessados, em que 2,5% representavam frios e embutidos, 2,1% biscoitos e doces, 1,8% biscoitos salgados, 1,8% margarina, 1,5% bolos e tortas doces, 1,3% pães, 1,3% doces em geral, 1,2% bebidas adoçadas carbonatadas e 1% chocolate.

A influência direta na abundância, proliferação e comportamento fenotípico de *Escherichia coli* no intestino, torna-o suscetível à invasão e adesão, e, conseqüentemente, à irritação no íleo (Faqerah; Walker; Gerasimidis, 2023). Pacientes com DC sob uma dieta baseada em gordura saturada, trans, laticínios, aditivos, laticínios processados ou alimentos ricos em maltodextrinas (fonte de energia rápida), adoçantes artificiais contendo sucralose ou sacarina e alimentos processados contendo nanopartículas, cria um ambiente intestinal específico, que permite a chegada de bactérias *E. Coli* invasiva aderente (AIEC). Com isso, tal bactéria se fixa ao epitélio intestinal, onde alteram a expressão dos reguladores mestres epigenéticos HDAC1 e HDAC5 para contribuir a seu favor, promovendo sua entrada no hospedeiro e favorecendo sua colonização (Chervy *et al.*, 2022).

Outrossim, o tabagismo também é um fator de risco para a DC, já que aumenta a frequência de recidiva da doença e necessidade de cirurgia, e sua interrupção melhora o curso da doença (Stefanelli *et al.*, 2008). O hábito de fumar foi associado a um número reduzido de células de Paneth normais no íleo, tanto em pacientes com alelo de suscetibilidade à DC (ATG16L1^{T300A}) quanto em camundongos com essa suscetibilidade genética (Liu *et al.*, 2018).

Logo, como as células de Paneth são essenciais na defesa epitelial e moldam a composição da microbiota, quando estão defeituosas, afetam a homeostase das criptas do intestino delgado (Clevers; Bevins, 2013).

Além disso, o estresse pode desempenhar um papel na patogênese da DII por modular a atividade da doença (Danese; Sans; Fiocchi, 2004). Em modelos animais, por exemplo, o estresse crônico exacerbou a enfermidade devido à redução da eficácia da barreira intestinal contra organismos invasores, por danos à mucosa intestinal e aumento da permeabilidade intestinal (Soderholm *et al.*, 2002). A geração exagerada das espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) pelo estresse ocasiona a entrada expressiva de células inflamatórias na mucosa afetada, fruto da perda da capacidade de impedimento da geração das EROs e dos seus efeitos oxidativos em cascata (Alemany-Cosme *et al.*, 2021).

Avanços terapêuticos e medicina personalizada

Os avanços terapêuticos têm sido significativos nas últimas décadas, permitindo um manejo mais eficaz e individualizado. Nesse contexto, o desenvolvimento de terapias biológicas revolucionou o tratamento, com destaque para os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), como infliximabe e adalimumabe, que bloqueiam essa citocina pró-inflamatória envolvida na patogênese da DC. O infliximabe, por exemplo, é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao TNF- α , impedindo sua interação com os receptores celulares e reduzindo a inflamação crônica. Estudos demonstram que esses agentes são eficazes na indução e manutenção da remissão clínica, além de promoverem a cicatrização da mucosa intestinal e reduzirem a necessidade de cirurgias (Brasil, 2017; Lichtenstein *et al.*, 2018).

Outras alternativas também vêm sendo exploradas, como os inibidores de integrinas, a exemplo do vedolizumabe. Esse medicamento atua seletivamente nas integrinas $\alpha 4\beta 7$, que são proteínas de adesão celular expressas nos linfócitos T. O vedolizumabe bloqueia a interação dessas integrinas com a molécula de adesão de células mucosas 1 (MAdCAM-1), localizada no endotélio intestinal. Esse bloqueio impede a migração de linfócitos para a mucosa intestinal, reduzindo a infiltração inflamatória e, conseqüentemente, a resposta inflamatória exacerbada característica da DC. Dessa forma, o vedolizumabe apresenta um efeito imunomodulador mais localizado, diminuindo os efeitos colaterais sistêmicos associados a outras terapias biológicas. Estudos clínicos indicam que o vedolizumabe apresenta menor taxa de efeitos colaterais sistêmicos em comparação aos anti-TNF- α , sendo uma opção viável para pacientes que apresentaram intolerância a esses medicamentos (Sands *et al.*, 2019).

De forma complementar, os inibidores das interleucinas 12 e 23, como uestequinumabe, atuam bloqueando a sinalização dessas citocinas inflamatórias que desempenham um papel crucial na ativação de células do sistema imune inato e adaptativo. O uestequinumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à subunidade p40, compartilhada pelas IL-12 e IL-23, impedindo sua interação com os receptores celulares. Dessa forma, há uma redução da ativação de lin-

fócitos Th1 e Th17, resultando em menor produção de citocinas pró-inflamatórias e atenuação da resposta imune exacerbada na DC. Essa abordagem tem se mostrado eficaz para pacientes refratários a outras terapias biológicas (Ashton; Beattie, 2017).

Nesse viés, a medicina personalizada tem ganhado destaque na abordagem terapêutica da DC, permitindo tratamentos individualizados baseados em fatores genéticos, microbiológicos e ambientais. A identificação de biomarcadores específicos, realizada por meio de exames genéticos, imunológicos e moleculares, permite prever a resposta ao tratamento e a ocorrência de efeitos adversos. Essa avaliação envolve testes de sequenciamento genético para detectar variantes associadas à resposta terapêutica, ensaios de expressão gênica para analisar a atividade de determinados genes e perfis imunológicos que avaliam citocinas e marcadores inflamatórios no sangue dos pacientes (Zhang *et al.*, 2021). Recentemente, estudos demonstraram que a expressão de certos genes pode indicar maior eficácia de inibidores de TNF- α ou de novas terapias, otimizando a tomada de decisão clínica e reduzindo o tempo até a remissão.

A microbiota intestinal também tem sido alvo de investigações, pois alterações na sua composição estão diretamente associadas à patogênese da DC. O uso de técnicas metagenômicas permite caracterizar essas alterações, possibilitando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, como probióticos, que consistem em microrganismos vivos capazes de restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal; prebióticos, que são substratos não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento de bactérias benéficas; e transplante de microbiota fecal, que envolve a transferência de material fecal de um doador saudável para repovoar a microbiota intestinal do paciente com DC. O transplante de microbiota fecal, por exemplo, busca restaurar a diversidade bacteriana intestinal por meio da transferência de microbiota de doadores saudáveis para pacientes com DC. Embora promissor, esse tratamento ainda enfrenta desafios em relação à padronização dos protocolos e segurança a longo prazo (Cheng *et al.*, 2021).

Nesse contexto, paralelamente, as tecnologias ômicas, que integram dados de genômica analisam variações no DNA dos pacientes para identificar predisposições genéticas e mutações associadas à DC; a transcriptômica analisa a expressão de RNA mensageiro para identificar genes diferencialmente expressos na DC; a proteômica investiga as proteínas envolvidas nos processos inflamatórios e sua modulação durante a progressão da doença; e a metabolômica examina os perfis metabólicos dos pacientes, revelando alterações associadas à inflamação e à disbiose intestinal. O estudo da metabolômica, por exemplo, tem revelado alterações nos perfis metabólicos de pacientes com DC, possibilitando o desenvolvimento de biomarcadores de diagnóstico precoce e de monitoramento da atividade inflamatória (Marchesi *et al.*, 2016).

Outro avanço notável são os ensaios clínicos que têm demonstrado que a terapia celular pode ser particularmente útil no tratamento de fístulas perianais refratárias em pacientes com DC, uma das complicações mais debilitantes da doença (De La Portilla *et al.*, 2013). Essa abordagem utiliza células-tronco mesenquimais (CTMs), que são isoladas principalmente da medula

óssea ou do tecido adiposo. Essas células têm a capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares e possuem propriedades imunomoduladoras, o que pode ajudar a reduzir a inflamação crônica e promover a regeneração dos tecidos danificados. Também notou-se que o uso de CTMs pode levar a uma significativa melhora nas condições dos pacientes com fístulas, reduzindo a necessidade de intervenções cirúrgicas e melhorando a qualidade de vida.

Além desse estudo, outras pesquisas clínicas, como as conduzidas por Panés *et al.* (2018) e Molendijk *et al.* (2015), reforçam a eficácia das células-tronco mesenquimais na redução da inflamação e na cicatrização de fístulas. No entanto, é importante destacar que essa terapia ainda enfrenta desafios significativos. A padronização dos protocolos, os custos elevados e a necessidade de mais estudos clínicos são barreiras para sua implementação ampla, uma vez que a segurança e a eficácia dessas terapias precisam ser mais bem estabelecidas antes que possam ser aplicadas de forma generalizada em ambientes clínicos.

Por fim, outro avanço considerável é a inteligência artificial (IA) e o big data, essenciais no tratamento da DC, pois permitem analisar grandes volumes de dados clínicos e moleculares de maneira eficiente. A IA, por meio de algoritmos de *machine learning*, identifica padrões ocultos nesses dados, antecipando a progressão da doença e otimizando a escolha de terapias personalizadas. O *big data*, por sua vez, integra informações de diversas fontes, proporcionando uma visão mais abrangente do quadro clínico do paciente, o que facilita a tomada de decisões mais precisas e intervenções precoces. Com isso, a abordagem se torna mais eficiente, promovendo melhores resultados terapêuticos e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com DC (Da Rio *et al.*, 2023).

Conclusão

A doença de Crohn representa um desafio significativo para a saúde pública devido à sua natureza inflamatória crônica, etiologia multifatorial e impacto na qualidade de vida dos pacientes. No âmbito da genômica, a DC é fortemente influenciada por fatores genéticos que modulam a resposta imune inata e adaptativa, com polimorfismos em genes como *NOD2/CARD15*, *TLR*, *FUT2*, *ATG16L1* e a *mucina MUC2*, desempenhando um papel crucial na inflamação intestinal. A compreensão dessas vias genéticas e imunológicas é essencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas para o tratamento.

Além disso, esse estudo evidenciou que hábitos alimentares e fatores ambientais colaboram para a incidência da doença, já que alimentos ultraprocessados podem aumentar a virulência de patobiontes intestinais, e os alimentos gordurosos e a deficiência de vitamina D estão associados ao comprometimento da secreção de defensinas, aumentando a permeabilidade intestinal, de modo a favorecer a inflamação sistêmica. Parasitas como *E. coli* podem influenciar na sintomatologia da DC, uma vez que sua adesão compromete o epitélio intestinal e causa inflamação do íleo, principal região afetada pela doença.

Diante disso, o tratamento da DC requer o desenvolvimento de terapias biológicas, como inibidores de TNF- α , a exemplo da infliximabe e adalimumabe, que bloqueiam essa citocina pró-inflamatória envolvida na patogênese da DC. Outros inibidores, como os de integrinas (vedolizumabe) e os de interleucinas (ustequinumabe), impedem a migração de linfócitos para o trato gastrointestinal, o que reduz a progressão da inflamação intestinal de forma mais direcionada. A medicina personalizada, baseada em biomarcadores genéticos e microbiológicos, otimiza a escolha das terapias, enquanto novas tecnologias, como a inteligência artificial, análise ômica e terapias com células-tronco, oferecem perspectivas promissoras. No entanto, apesar dos avanços, desafios como o acesso equitativo e a padronização dos tratamentos ainda precisam ser superados para garantir melhor qualidade de vida às pessoas com DC.

Referências

ALEMANY-COSME, E. *et al.* Oxidative stress in the pathogenesis of Crohn's disease and the interconnection with immunological response, microbiota, external environmental factors, and epigenetics. **Antioxidants**, v. 10, n. 1, p. 64, 2021. DOI: 10.3390/antiox10010064. Acesso em: 15 abr. 2025.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 205-217, 2015. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.34. Acesso em: 10 mai. 2025.

ASHTON, J. J.; BEATTIE, R. M. Improving remission rates in newly diagnosed paediatric ulcerative colitis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n. 12, p. 838-839, 2017. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30289-3. Acesso em: 15 abr. 2025.

BAÊTA, O. M. *et al.* Doença de Crohn – uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fisiopatologia e patogênese, fatores de risco, diagnóstico clínico, diagnóstico imagiológico, manifestações extra intestinais, tratamento, nutrição e dieta. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 1, p. 3797–3815, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-265. Acesso em: 22 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Doença de Crohn**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf. Acesso em: 01 abr. 2025.

BRITO, S. A. R. *et al.* Doença de Crohn e colite ulcerativa: uma análise de dados epidemiológicos da morbidade hospitalar do SUS. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 11, p. 40976–40990, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p598-609>. Acesso em: 01 abr. 2025.

BROOKS, A. J. *et al.* Systematic review: Psychological morbidity in young people with inflammatory bowel disease – risk factors and impacts. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 1, p. 3–15, 2016. DOI: 10.1111/apt.13645. Acesso em: 01 abr. 2025.

CHANG, D. *et al.* Accounting for eXentricities: analysis of the X chromosome in GWAS reveals X-linked genes implicated in autoimmune diseases. **PLoS ONE**, v. 9, e113684, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0113684. Acesso em: 12 abr. 2025.

CHENG, F. *et al.* Fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. **Techniques in coloproctology**, v. 25, p. 495-504, 2021. DOI: 10.1007/s10151-020-02395-3. Acesso em: 21 abr. 2025.

CHERVY, M. *et al.* Epigenetic master regulators HDAC1 and HDAC5 control pathobiont Enterobacteria colonization in ileal mucosa of Crohn's disease patients. **Gut microbes**, v. 14, n. 1, 2127444, 2022. DOI: 10.1080/19490976.2022.2127444. Acesso em: 25 abr. 2025.

CLEVERS, H. C.; BEVINS, C. L. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. **Annual review of physiology**, v. 75, p. 289-311, 2013. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744. Acesso em: 18 abr. 2025.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn disease: a review. **Jama Network**, v. 325, n. 1, p. 69-80, 2021. DOI: 10.1001/jama.2020.18936. Acesso em: 02 abr. 2025.

DA RIO, L. *et al.* Artificial intelligence and inflammatory bowel disease: where are we going?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 29, n. 3, p. 508, 2023. DOI: 10.3748/wjg.v29.i3.508. Acesso em: 18 abr. 2025.

DANESE, S.; SANS, M.; FIOCCHI, C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. **Autoimmunity reviews**, v. 3, n. 5, p. 394-400, 2004. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.03.002. Acesso em: 26 mar. 2025.

DE LA PORTILLA, F. *et al.* Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. **International journal of colorectal disease**, v. 28, p. 313-323, 2013. DOI: 10.1007/s00384-012-1581-9. Acesso em: 05 abr. 2025.

DHARMASIRI, S. *et al.* Human intestinal macrophages are involved in the pathology of both ulcerative colitis and Crohn disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 27, n. 10, p. 1641-1652, 2021. DOI: 10.1093/ibd/izab029. Acesso em: 22 abr. 2025.

DOREA, I. M. O. *et al.* Caracterização clínico-epidemiológica da doença Crohn de acordo com o comportamento da doença em uma organização hospitalar pública. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 15617-15630, 2022. DOI:10.34117/bjdv8n3-009. Acesso em: 01 abr. 2025.

EBSERH. EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSERH). **Aumenta incidência de doenças inflamatórias intestinais (DII) no Nordeste, aponta pesquisa que envolveu três unidades da Rede Ebserh**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/aumenta-incidencia-de-doencas-inflamatorias-intestinais-dii-no-nordeste-aponta-pesquisa-que-envolveu-tres-unidades-da-rede-ebserh>. Acesso em: 04 abr. 2025.

FAQERAH, N.; WALKER, D.; GERASIMIDIS, K. The complex interplay between diet and Escherichia coli in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 58, n. 10, p. 984-1004, 2023. DOI: 10.1111/apt.17720. Acesso em: 05 abr. 2025.

FRANCO, C. A. S.; MARQUES, S. F. P.; GOMES, E. V. Doença de Crohn: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 9, n. 1, p. 3797–3806, 2023. DOI: 10.34117/bjdv9n1-261. Acesso em: 05 abr. 2025.

FROLKIS, A. *et al.* Environment and the inflammatory bowel diseases. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 27, n. 3, p. e18-e24, 2013. DOI: 10.1155/2013/102859. Acesso em: 03 abr. 2025.

FU, J. *et al.* Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, p. 1657–1666, 2011. DOI: 10.1172/JCI45538. Acesso em: 16 abr. 2025.

GIUFFRIDA, P. *et al.* The role of interleukin-13 in chronic inflammatory intestinal disorders. **Autoimmunity Reviews**, v. 18, n. 5, p. 549-555, 2019. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.03.012. Acesso em: 18 abr. 2025.

GIULIA, R. *et al.* Crohn's disease (Primer). **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 6, n. 1, 2020. DOI:10.1038/s41572-020-0156-2. Acesso em: 10 abr. 2025.

GOODHAND, J. R. *et al.* Mood disorders in inflammatory bowel disease: relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 18, n. 12, p. 2301–2309, 2012. DOI: 10.1002/ibd.22916. Acesso em: 03 abr. 2025.

GOODMAN, S. L.; PICARD, M. Integrins as therapeutic targets. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 33, n. 7, p. 405–412, 2012. DOI: 10.1016/j.tips.2012.04.002. Acesso em: 05 abr. 2025.

HE, L. *et al.* Protective association of TNFSF15 polymorphisms with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. **Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 24, n. 4, p. 201, 2018. DOI: 10.4103/sjg.SJG_5_18. Acesso em: 05 abr. 2025.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares**. IBGE, 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/24786-pesquisa-de-orcamentos-familiares-2.html>. Acesso em: 01 abr. 2025.

JOSTINS, L. *et al.* Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 491, p. 119–124, 2012. DOI: 10.1038/nature11582. Acesso em: 01 abr. 2025.

KANG, Y. *et al.* The role and function of mucins and its relationship to inflammatory bowel disease. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.848344. Acesso em: 05 abr. 2025.

KNOWLES, S. R. *et al.* Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses—Part II. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 24, n. 5, p. 966–976, 2018. DOI: 10.1093/ibd/izy015. Acesso em: 03 abr. 2025.

KUDELKA, M. R. *et al.* Cosmc is an X-linked inflammatory bowel disease risk gene that spatially regulates gut microbiota and contributes to sex-specific risk. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, p. 14787–14792, 2016. DOI: 10.1073/pnas.1612158114. Acesso em: 07 abr. 2025.

LICHTENSTEIN, G. R. *et al.* Infliximab for Crohn's disease: more than 13 years of real-world experience. **Inflammatory bowel diseases**, v. 24, n. 3, p. 490-501, 2018. DOI: DOI: 10.1093/ibd/izx072. Acesso em: 28 mar. 2025.

LIU, Ta-C. *et al.* Interaction between smoking and ATG16L1/T300A triggers Paneth cell defects in Crohn's disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 128, n. 11, p. 5110-5122, 2018. DOI: 10.1172/JCI120453. Acesso em: 01 mai. 2025.

LIU, Ta-C. *et al.* Western diet induces Paneth cell defects through microbiome alterations and farnesoid X receptor and type I interferon activation. **Cell host & microbe**, v. 29, n. 6, p. 988-1001. e6, 2021. DOI: 10.1016/j.chom.2021.04.004. Acesso em: 05 mai. 2025.

MACALUSO, F. S.; ORLANDO, A.; COTTONE, M. Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 19, n. 2, p. 89–98, 2019. DOI: 10.1080/14712598.2019.1561850. Acesso em: 18 abr. 2025.

MARCHESI, J. R. *et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Gut**, v. 65, n. 2, p. 330-339, 2016. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990. Acesso em: 17 abr. 2025.

MARION-LETELLIER, R.; SAVOYE, G.; GHOSH, S. IBD: in food we trust. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 11, p. 1351-1361, 2016. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw106. Acesso em: 12 abr. 2025.

MOLENDIJK, I. *et al.* Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 149, n. 4, p. 918-927. e6, 2015. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.014. Acesso em: 15 abr. 2025.

NG, S. C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769-2778, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Acesso em: 01 abr. 2025.

OKAI, N. *et al.* Alterations of autophagic and innate immune responses by the Crohn's disease-associated ATG16L1 mutation. **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 26, p. 3063-3070, 2022. DOI: 10.3748/wjg.v28.i26.3063. Acesso em: 12 abr. 2025.

PANES, J. *et al.* Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 154, n. 5, p. 1334-1342, e4, 2018. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.020. Acesso em: 18 abr. 2025.

PAPACOSTA, N. G. *et al.* Doença de Crohn: um artigo de revisão. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, p. 25–35, 2017. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2017v4n2p25.

PETAGNA, L. *et al.* Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. **Biology Direct**, v. 15, n. 1, p. 23, 2020. DOI: 10.1186/s13062-020-00280-5. Acesso em: 18 abr. 2025.

PINHO, M. A biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais. **Revista brasileira de Coloproctologia**, v. 28, p. 119-123, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-98802008000100018>. Acesso em: 18 abr. 2025.

PORTAL DA COLOPROCTOLOGIA. **Maio Roxo**: estudo aponta que prevalência de doenças inflamatórias intestinais no Brasil aumentou 15% ao ano em 9 anos. 2023. Disponível em: <https://portaldacoloproctologia.com.br/noticia/maio-roxo-estudo-aponta-que-prevalencia-de-doencas-inflamatorias-intestinais-no-brasil-aumentou-15-ao-ano-em-9-anos/>. Acesso em: 01 abr. 2025.

RICHARD, N. *et al.* Crohn's disease: Why the ileum? **World J. Gastroenterol**, v. 29, n. 21, p. 3222-3240, 2023. DOI: 10.3748/wjg.v29.i21.3222. Acesso em: 01 abr. 2025.

ROCHA, A. V. DO VALE. *et al.* Cirurgia videolaparoscópica na doença de Crohn: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.3, p. 12346-12352 may./jun. 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n3-210. Acesso em: 08 abr. 2025.

ROMA, R. *et al.* Doença de Crohn: relato de caso. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 963–973, 2022. DOI: 10.51891/rease.v8i8.6531. Acesso em: 15 abr. 2025.

SANDS, B. E. *et al.* Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 13, p. 1215-1226, 2019. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1905725. Acesso em: 13 abr. 2025.

SCHNITZLER, F. *et al.* The NOD2 p.Leu1007fsX1008 mutation (rs2066847) is a stronger predictor of the clinical course of Crohn's disease than the FOXO3A intron variant rs12212067. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, e108503, 2014. DOI:0.1371/journal.pone.0108503. Acesso em: 15 abr. 2025.

SILVERBERG, M. S. *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, p. 5A-36A, 2005. DOI: 10.1155/2005/269076. Acesso em: 16 abr. 2025.

SÖDERHOLM, J. D. *et al.* Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine. **Gastroenterology**, v. 123, n. 4, p. 1099-1108, 2002. DOI: 10.1053/gast.2002.36019. Acesso em: 01 abr. 2025.

SOUZA, C. P. *et al.* Aspectos relevantes sobre a doença inflamatória intestinal: doença de Crohn. **Revista Remecs**, São Paulo, v. 9, n. 15, p. 361-371, 2024. DOI: 10.24281/rremecs2024.9.15.361371. Acesso em: 19 abr. 2025.

STAPPENBECK, T. S.; MCGOVERN, D. P. B. Paneth cell alterations in the development and phenotype of Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 152, p. 322-326, 2017. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.003. Acesso em: 05 abr. 2025.

STEFANELLI, T. *et al.* New insights into inflammatory bowel disease pathophysiology: paving the way for novel therapeutic targets. **Current drug targets**, v. 9, n. 5, p. 413-418, 2008. DOI: 10.2174/138945008784221170. Acesso em: 01 abr. 2025.

SU, D. *et al.* Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models. **Frontiers in physiology**, v. 7, p. 498, 2016. DOI: 10.3389/fphys.2016.00498. Acesso em: 05 abr. 2025.

TORRES, J. *et al.* Crohn's disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741-1755, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1. Acesso em: 01 abr. 2025.

TSCHURTSCHENTHALER, M. *et al.* Defective ATG16L1-mediated removal of IRE1 α drives Crohn's disease-like ileitis. **Journal of Experimental Medicine**, v. 214, p. 401-422, 2017. DOI: 10.1084/jem.20160791. Acesso em: 09 mar. 2025.

USP. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Doença de Crohn tem registrado crescimento nos países em desenvolvimento. **Jornal da USP**, 29 ago. 2023. Disponível em: <https://jornal.usp.br/radio-usp/doenca-de-crohn-tem-registrado-crescimento-nos-paises-em-desenvolvimento/>. Acesso em: 19 fev 2025.

VARNI, J. W. *et al.* Patient health communication mediating effects between gastrointestinal symptoms and gastrointestinal worry in pediatric inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 23, n. 5, p. 704–711, 2017. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001077. Acesso em: 12 mar. 2025.

VEAUTHIER, B.; HORNECKER, J. R. Crohn's disease: diagnosis and management. **American Family Physician**, v. 98, n. 11, p. 661-669, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485038/>. Acesso em: 01 abr. 2025.

VIENNOIS, E. *et al.* Dietary Emulsifiers Directly Impact Adherent-Invasive E. coli Gene Expression to Drive Chronic Intestinal Inflammation. **Cell reports** v. 33, v. 1, 108229, 2020. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108229. Acesso em: 21 abr. 2025.

ZHANG, Run-Feng *et al.* Potential molecular biomarkers used to predict the response to biological therapies in ulcerative colitis. **Chinese Medical Journal**, v. 134, n. 09, p. 1058-1060, 2021. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001390. Acesso em: 01 mai. 2025.

CAPÍTULO IV

SÍNDROME GENÉTICA DO QT CURTO: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Bianca Lucena Ribeiro

Fernanda Marinho da Cunha Siqueira

Mikaele Brito da Silva

Vicktor Figueiredo da Silva

Introdução

As doenças cardíacas hereditárias são a principal causa de morte súbita inexplicada em pacientes jovens e aparentemente saudáveis, sendo divididas em dois grupos, que são: cardiomiopatias familiares ou distúrbios genéticos do miocárdio e arritmias hereditárias ou canalopatias (Anantharaman, 2024). As canalopatias são um grupo de doenças genéticas que afetam os canais iônicos do coração e afetam a transmissão fisiológica dos impulsos elétricos no coração (Viadero *et al.*, 2024).

O intervalo QT é o intervalo entre o início da despolarização ventricular e a conclusão da repolarização do ventrículo. Mutações de ganho de função de genes codificadores dos canais iônicos de potássio promovem alteração da repolarização cardíaca, isso faz com que o intervalo QT manifeste-se mais curto no eletrocardiograma, bem como a perda de função dos canais de cálcio pode também promover esse encurtamento (Badura *et al.*, 2024).

A síndrome do QT curto é uma canalopatia que afeta a atividade elétrica normal do coração. Ela é caracterizada por intervalos QT anormalmente curtos no eletrocardiograma e está associada ao aumento da frequência cardíaca, catecolaminas e acetilcolina (Bjerregaard *et al.*, 2001), assim como a maiores chances de desenvolver taquiarritmias atriais e ventriculares (Rudic; Schimpf; Borggreffe, 2014). No entanto, o intervalo QT curto, também pode estar associado à hipercalcemia e, nesse caso, não representa um sinal de risco para arritmias (Bjerregaard *et al.*, 2001).

Mutações em genes que codificam as subunidades alfa e beta dos canais iônicos cardíacos são as causas primárias para algumas canalopatias cardíacas genéticas predisponentes à morte súbita cardíaca, entre essas canalopatias está a síndrome QT curto (Ackerman; Giudicessi, 2014). Entretanto, diversos estudos indicam que há interferência de autoanticorpos anticanais iônicos cardíacos pró-arrítmicos no desenvolvimento de canalopatias como fibrilação atrial, síndrome de brugada, bloqueio sinoatrial, parada cardíaca, fibrilação ventricular, síndrome do QT longo e síndrome do QT curto (Boutjdir; Lazzerini, 2025).

A síndrome do QT curto acontece, em especial, em um padrão de herança autossômica dominante, com alta heterogeneidade fenotípica e genética, associada a nove variantes

genéticas deletérias, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, SLC22A5, SLC4A3 e SCN5A. Porém, somente três genes, efetivamente, demonstram causar a síndrome do QT curto, sendo eles: KCNH2, KCNQ1 e o KCNJ2 (Martínes-Barros *et al.*, 2022).

O eletrocardiograma é a principal forma de diagnóstico da síndrome do QT curto; porém, há controvérsias no que tange ao corte apropriado do QTc. Alguns critérios diagnósticos foram sugeridos para aumentar a precisão do reconhecimento da doença, entre eles estão o histórico médico, o histórico familiar, o genótipo e o eletrocardiograma (Schmidt *et al.*, 2013).

Desde o primeiro estudo sobre a relação de síncope, morte súbita e taquiarritmias atriais publicados por Gussak *et al.* (2000), têm sido realizados empenhos para entender o comportamento dessa síndrome, mas encontram o obstáculo da complexa manifestação clínica, dificuldade em estabelecer parâmetros para diagnosticar a doença e, ainda, na raridade dela (Athayde *et al.*, 2021). Diante disso, o objetivo, com este trabalho, foi discutir os fatores genéticos associados à síndrome do QT curto, entender a correlação com casos de síncope, morte súbita e taquiarritmia, bem como elencar as formas de tratamento e diagnóstico.

A síndrome do QT curto

As canalopatias cardíacas são distúrbios ocasionados por mutações genéticas que afetam os canais iônicos os quais desempenham um papel crucial na geração e propagação do potencial de ação cardíaco, permitindo a entrada de sódio ou cálcio e a saída de potássio. Tanto o ganho quanto a perda de função nesses canais iônicos promovem ambientes eletrofisiológicos anormais (D'Ascenzi *et al.*, 2022). Isso pode ser notório na Síndrome do QT Curto (SQTS), a qual se inclui nessas canalopatias do coração, haja vista que as mutações aceleram a repolarização, predispondo os indivíduos afetados à fibrilação atrial ou ventricular (Santana *et al.*, 2024).

A SQTS está relacionada às ondas de voltagem (P, Q, R, S e T) que compõem o ECG (eletrocardiograma) e são organizadas como complexos, segmentos e intervalos que apresentam amplitudes e durações conhecidas. O intervalo de tempo entre o início do complexo QRS e o fim da onda T corresponde ao intervalo QT (Figura 01), o qual é curto (menor que 350ms) em pacientes com SQTS, tendo a ocorrência da repolarização ventricular mais cedo que o normal (Nord, 2021). Além da origem genética, o encurtamento do QT pode ter causas adquiridas como hipercalcemia, hipercalemia, isquemia miocárdica, acidose ou deficiência de carnitina. Pode-se mencionar também a hipertermia, que pode causar um intervalo QT encurtado, bem como medicamentos digitálicos, acetilcolina, catecolaminas ou ativadores de K ATP (Tse *et al.*, 2016).

Figura 1. Eletrocardiograma com intervalo QT 280 ms destacado com o colchete na cor azul, intervalo QT corrigido 313 ms com FC de 75 bpm.



Fonte: My EKG, s.d.

Poucas famílias diagnosticadas com essa doença arritmogênica foram relatadas em todo o mundo até agora (Martínez-Barrios *et al.*, 2022), o que dificulta a determinação se a SQTs segue um padrão de herança monogênica ou multifatorial. Por isso, este estudo focou mais especificamente nos mecanismos genéticos, uma vez que os fatores ambientais ainda são inconclusivos, necessitando de estudos mais ampliados e direcionados acerca deles.

Mutações associadas à síndrome do QT curto

Entre os fatores envolvidos no encurtamento do intervalo QT, um distúrbio da função dos canais iônicos membranares que são responsáveis pela condução elétrica no coração está relacionado com a patologia (Oliveira; Pereira, 2008). Nesse sentido, devido a mutações genéticas, os canais de potássio têm sua atividade aumentada, enquanto os canais de cálcio têm sua atividade reduzida (Rudic; Schimpf; Borggreffe, 2014). Dessa forma, durante a realização do ECG para avaliação da saúde cardiovascular, alterações de potássio e cálcio são características para que haja a suspeita de anormalidade na atividade cardiológica (Friedmann, 2012). Por causa da gravidade da SQTs, diretrizes atuais recomendam a análise genética dos genes *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1C* e *CACNB2b* em casos diagnosticados ou suspeitos (Blomstrom-Lundqvist, 2015), porém o estudo de Martínez-Barrios *et al.*, (2022) cita que mais de 30 variantes raras já foram identificadas em nove genes, sendo eles, *CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNQ1*, *SCN5A*, *SLC4A3* e *SLC22A5*, com todos, exceto o último gene, seguindo padrão de herança autossômico dominante com alta penetrância fenotípica.

No que diz respeito aos genes *KCNH2*, *KCNQ1* e *KCNJ2*, eles estão diretamente ligados aos subtipos 1, 2 e 3 da Síndrome do QT Curto, respectivamente. As mutações nesses genes costumam levar a uma atividade aumentada dos canais de potássio (K^+). Esse efeito acelera a repolarização ventricular e encurta o período refratário, o que caracteriza o fenótipo da doença (Rudic; Schimpf; Borggreffe, 2014; Martínez-Barrios *et al.*, 2022).

Em 2004, foi documentada a primeira alteração genética associada à SQTs no gene *KCNH2* (*HERG*), cuja localização cromossômica é 7q35-7q36 (cromossomo 7, no braço lon-

go, entre as bandas 35 e 36). Após a triagem genética, nesse mesmo ano, em duas famílias brancas e de ascendência europeia, foram identificadas mutações do tipo *missense* no éxon 7 do gene *KCNH2*, ambas resultando na substituição do aminoácido Asparagina (N) por Lisina (K) na posição 588 da proteína (N588K). Embora a alteração proteica fosse idêntica em ambas as famílias, as mutações ocorreram por diferentes substituições de bases nitrogenadas. Na primeira família, a variação c.1764C > A promoveu a troca da citosina (C) por adenina (A), enquanto na segunda família, a mutação c.1764C > G resultou na substituição da citosina (C) por guanina (G) na mesma posição do cDNA (DNA complementar). Em consequência disso, a mutação aboliu o mecanismo de inativação do canal HERG, promovendo um fluxo aumentado de potássio durante a fase final da repolarização cardíaca (Brugada *et al.*, 2004; Rudic; Schimpf; Borggreffe, 2014).

A variante patogênica c.896A > T envolve o gene *KCNJ2* também associado à SQTS, cuja localização cromossômica é 17q23.1-17q24.2 (cromossomo 17, no braço longo, entre as bandas 23.1 até 24.2). Essa mutação *missense* ocorre no éxon 2 do gene, onde há a substituição da base Adenina (A) por Timina (T) no nucleotídeo 896 do cDNA. O *KCNJ2* é responsável por codificar a proteína Kir2.1, um canal de potássio essencial para a regulação do potencial de repouso das células cardíacas. Desse modo, essa alteração genética resulta na substituição do aminoácido Ácido Glutâmico (E) por Valina (V) na posição 299 da proteína (E299V), afetando uma região altamente conservada do domínio citoplasmático do canal de potássio que apresentará hiperfunção e predispondo os indivíduos afetados a arritmias ventriculares letais e fibrilação atrial (Rudic; Schimpf; Borggreffe, 2014). Um caso como esse foi relatado por Deo *et al.*, (2013) em uma criança de 11 anos diagnosticada, portanto, com SQTS tipo 3.

O gene *KCNQ1*, localizado no cromossomo 11p15.5 (cromossomo 11, no braço curto, na banda 15.5), tem como produto gênico a proteína Kv7.1, uma subunidade essencial do canal de potássio. Entre as variantes deletérias mais relevantes desse gene destacam-se as mutações V141M e V307L. A mutação V141M, registrada na literatura em recém-nascidos, resulta da substituição do aminoácido valina (V) por metionina (M) na posição 141 da proteína. Já a mutação V307L, encontrada em idosos, envolve a troca da valina (V) por leucina (L) na posição 307. Ambas são mutações *missense*, ou seja, decorrem da substituição de um único nucleotídeo no DNA, levando à alteração do aminoácido correspondente na proteína final. Similarmente às anteriores, essas mudanças estruturais promovem hiperfunção do canal de potássio, sendo as que mais apresentam associação com a SQTS 2 até o momento (Kaltenbach *et al.*, 2013; Rudic; Schimpf; Borggreffe, 2014).

O canal de cálcio tipo L cardíaco é composto por um complexo de pelo menos três subunidades: $\alpha 1$, β e $\alpha 2\delta$. A subunidade $\alpha 1$, responsável pela formação do poro, é codificada pelo gene *CACNA1C*, localizado no cromossomo 12p13.33 (braço curto do cromossomo 12, banda 13.33). Esse gene codifica a subunidade alfa-1C/Cav1.2 do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem e transporta a corrente de cálcio tipo L ($I_{Ca(L)}$). Foram identificadas 10 variantes

genéticas, porém a maioria ainda carece de comprovação patogênica. Sete dessas variantes são classificadas como de significado incerto (VUS), de acordo com as diretrizes do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica e da Associação de Patologia Molecular (ACMG/AMP) (Antzelevitch *et al.*, 2007; Campuzano *et al.*, 2019; Campuzano *et al.*, 2018; Pérez-Riera *et al.*, 2021).

Nesse caso, a única exceção é a variante p.(Arg632Arg) que, embora não altere a sequência de aminoácidos, afeta o processo de *splicing* do éxon 14. Isso resulta na formação de um códon de terminação prematuro, o que leva à degradação do mRNA pelo mecanismo de *nonsense-mediated decay* (NMD), diminuindo a expressão da proteína funcional e comprometendo a função do canal de cálcio. Além disso, os genes CACNA1C e CACNB2b têm sido associados aos tipos 4 e 5 da SQTS, dependendo da definição do QT curto e da fórmula usada para corrigir o intervalo QT que são empregados. Com frequência, pacientes com mutações do canal de cálcio apresentam um padrão de síndrome de Brugada na eletrocardiografia (Antzelevitch *et al.*, 2007; Campuzano *et al.*, 2018; Campuzano *et al.*, 2019; Subahi *et al.*, 2020; Pérez-Riera *et al.*, 2021).

A subunidade β do canal de cálcio, principalmente a Cav β 2b, é codificada pelo gene CACNB2b, localizado no cromossomo 10p12.33 (braço curto do cromossomo 10, banda 12.33). Essa subunidade desempenha um papel importante na regulação da entrada de cálcio nos cardiomiócitos, facilitando o transporte do íon e ajustando a ativação e inativação do canal de cálcio tipo L ao se ligar à subunidade α 1. Pesquisas recentes mostram que a metilação do DNA pode afetar a expressão do gene CACNB2, principalmente na região promotora do gene. Quando a metilação nessa região aumenta, ocorre uma diminuição na expressão da subunidade Cav β 2b, o que pode prejudicar a função do canal de cálcio. Além disso, mutações no gene CACNB2, ou alterações na proteína resultante, como a substituição de aminoácidos, podem levar a uma redução na corrente I_{Ca-L}, alterando as propriedades eletrofisiológicas do coração. A superexpressão de TET1, um fator regulador da metilação do DNA, foi capaz de restaurar em parte a proteína Cav β 2b, mas não conseguiu corrigir completamente os defeitos na ativação do canal. Isso sugere que existem outros mecanismos complexos envolvidos nesse processo (Antzelevitch *et al.*, 2007; Pérez-Riera *et al.*, 2021; Zhong *et al.*, 2022).

Já o gene CACNA2D1, localizado no cromossomo 7q21.11 (braço longo do cromossomo 7, banda 21.11), é responsável por codificar a terceira subunidade α 2 δ do canal de cálcio do tipo L, que tem um papel essencial no transporte de cálcio dependente de voltagem (I_{Ca-L}), sendo importante para a regulação da densidade da corrente desse íon e para as propriedades de ativação e inativação do canal (Pérez-Riera *et al.*, 2021). Nesse gene, a mutação p.(Ser755Thr) foi, inicialmente, considerada benigna, mas estudos posteriores mostraram que a substituição do aminoácido Serina (Ser) por Treonina (Thr) no local 755 da proteína causa conflitos estéricos com a Valina na posição 799, afetando a estrutura da proteína e levando a um possível impacto nas funções biofísicas do canal de cálcio. Quando testada em células, essa variante reduziu a

corrente de cálcio em mais de 70% em relação ao estado inicial normal. Isso sugere um prejuízo na entrada do íon na célula, o que afeta processos vitais como a contração muscular no coração. Essa alteração pode levar a sérios problemas, como arritmias cardíacas, que são características da SQTS tipo 6 (Templin *et al.*, 2011; Campuzano *et al.*, 2018; Campuzano *et al.*, 2019).

Por fim, as mutações nos canais de sódio associadas à doença são fenômenos recentes dentro da genética quando comparados aos de potássio e cálcio. Nesse aspecto, estudos identificaram a mutação p.R689H (substituição de arginina (R) por histidina (H) na posição 689) no gene SCN5A, localizado no cromossomo 3, na posição 3p21, que afeta a função do canal Nav1.5 (responsável pela fase inicial da despolarização do potencial de ação cardíaco), promovendo uma redução na entrada de sódio nos cardiomiócitos e comprometendo a despolarização e, conseqüentemente, as outras fases. Porém, não há dados conclusivos da relação da mutação desse gene com a SQTS, apenas casos atípicos (Campuzano *et al.*, 2018).

Acerca do gene SLC4A3, localizado no cromossomo 16p13.3 (cromossomo 16, braço curto, na banda 13.3), ele é responsável por codificar a proteína AE3 (trocadora aniônica de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$), cujo papel é essencial na regulação do pH celular e na homeostase do bicarbonato em células miocárdicas. Nesse viés, vale mencionar a mutação p.R370H (na posição 370 da proteína, a arginina foi substituída por histidina) que compromete a capacidade do transportador de trocar íons, elevando o pH intracelular e resultando no encurtamento do potencial de ação. Todavia, apesar desses efeitos, ainda continua um gene ambíguo na SQTS (Campuzano *et al.*, 2018).

Recentemente, foi acrescentada nessa lista genômica uma variante no gene SLC22A5, localizado em 5q31.1 (cromossomo 5, no braço longo, na banda 31.1), associado a um fenótipo mimetizador de SQTS e responsável por codificar um transportador de carnitina dependente de sódio de alta afinidade. A mutação patogênica homozigótica c.51C>G no gene SLC22A5 apresenta, diferentemente das anteriores, um padrão de herança autossômica recessiva e promove a troca de citosina por guanina na posição 51 do cDNA, resultando na alteração proteica p.(Phe17Leu), que é a substituição do aminoácido fenilalanina na posição 17 da proteína por uma leucina. Entretanto, essa associação ainda é incerta, tendo poucos estudos sobre seu mecanismo, base genética e impactos na doença (Martínez-Barrios *et al.*, 2022; NCBI, 2025).

Diante do espectro genético analisado a respeito da SQTS, verifica-se que a maioria dos casos decorre de mutações em genes que seguem um padrão de herança autossômica dominante, pois basta que uma única cópia do gene alterado, herdada de um dos pais, esteja presente para que essa condição se manifeste. Outrossim, é uma síndrome com alta penetrância fenotípica, o que significa que os sinais clínicos serão evidentes nas pessoas afetadas (Thompson; Thompson, 2018). Entretanto, algumas variantes podem apresentar herança recessiva, como é o caso no gene SLC22A5, sugerindo que fatores adicionais podem modular a expressão da doença. Alguns indivíduos afetados têm histórico familiar de síndrome do QT curto ou problemas cardíacos relacionados e morte cardíaca súbita. Outros casos são clas-

sificados como esporádicos, podendo ocorrer em pessoas sem histórico familiar aparente de problemas cardíacos relacionados (MedLine Plus, 2013).

Diagnóstico e terapias genéticas para a síndrome do QT curto

O diagnóstico da Síndrome do QT Curto (SQTS) é baseado na avaliação clínica do paciente, considerando o histórico familiar, os sintomas e a análise do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. É fundamental investigar a presença de sintomas como palpitações e síncope, além de histórico familiar de síncope, morte súbita ou fibrilação atrial (FA) em idade jovem. Também é necessário excluir possíveis causas secundárias de intervalos QT curtos, como hipercalemia, hipercalcemia, hipertermia, acidose e alterações do tônus autonômico. Caso nenhuma outra causa seja identificada, o diagnóstico de SQTS deve ser considerado. No ECG, três aspectos principais devem ser avaliados: frequência cardíaca, morfologia da onda T e duração do intervalo QT (Dewi; Dharmadjati, 2020).

O diagnóstico dessa condição permanece um desafio, uma vez que sua expressividade fenotípica é variável e existe uma falta de critérios diagnósticos universalmente aceitos. Os resultados no ECG não devem ser subestimados, especialmente quando associados a sintomas de arritmia, síncope ou presença de fibrilação atrial paroxística ou persistente. A análise desse exame, a história clínica e a avaliação genética possuem um papel fundamental na identificação da doença. De acordo com as diretrizes internacionais, um intervalo QT corrigido (QTc) \leq 340 ms sugere bastante o diagnóstico, principalmente quando associado a histórico familiar de morte súbita ou arritmias (Dewi; Dharmadjati, 2020). O rastreamento genético é indicado para pacientes diagnosticados e seus familiares, com o objetivo de identificar mutações causadoras da condição e permitir aconselhamento genético adequado (Campuzano *et al.*, 2019).

A definição do valor exato para classificar um intervalo QT como curto ainda gera debates, mas pesquisas indicam que um QTc abaixo de 330 ms é extremamente raro. Estudos populacionais envolvendo mais de 10.000 adultos mostram que menos de 0,5% da população saudável apresenta QTc inferior a 340 ms. Com base nesses achados, considera-se que homens com QTc de até 330 ms e mulheres com QTc de até 340 ms podem ser portadores da síndrome do QT curto (SQTS), mesmo sem sintomas (Rudic; Schimpf; Borggreffe, 2014).

A síndrome do QT curto (SQTS) pode ser desafiadora de diagnosticar devido à variabilidade dos intervalos QT em indivíduos saudáveis e à semelhança com outras condições arritmicas. Diante disso, os testes genéticos desempenham um papel fundamental no diagnóstico, especialmente em casos em que os achados eletrocardiográficos são inconclusivos. Ao identificar mutações associadas à doença, como a encontrada no gene *KCNH2*, os testes genéticos permitem uma confirmação mais precisa e rápida do diagnóstico. Essa abordagem acelera a tomada de decisões médicas, possibilitando intervenções precoces, como a implantação de um desfibrilador cardioversor implantável (CDI), para prevenir eventos fatais. Além disso, os testes auxiliam na identificação de portadores assintomáticos dentro da família, embora a penetrância clínica possa ser variável (Redpath *et al.*, 2009).

A terapia de escolha para pacientes com alto risco de morte súbita é a implantação de um cardiodesfibrilador implantável (CDI), e determinados medicamentos podem ser utilizados como complemento do CDI, como alternativa em pacientes muito jovens ou naqueles que recusam a implantação do dispositivo. Em indivíduos com episódios sintomáticos de fibrilação atrial (FA), a administração de fármacos é essencial. O antiarrítmico Propafenona (classe IC) pode prevenir FA em pacientes com mutação no gene *KCNH2* (HERG), sem normalizar o intervalo QT. A Flecainida (classe IC) aumenta o intervalo QT, mas não previne fibrilação ventricular (FV). Já a Quinidina (classe IA) foi mais eficaz no prolongamento do intervalo QT e na prevenção de taquiarritmias ventriculares, conforme estudo com pacientes portadores da mutação *KCNH2* (Oliveira; Pereira, 2008).

Uma terapia genética *KCNH2* de “supressão e substituição” (SupRep) de componente duplo foi criada clonando, em uma única construção, um RNA de grampo curto *KCNH2* projetado sob medida com ~ 80% de *knockdown* (supressão) e um cDNA *KCNH2* “imune a RNA de grampo curto” (substituição). Foi feita uma variante causadora de SQTs 1- (N588K). A linhagem variante foi tratada com *KCNH2*-SupRep ou RNA de controle de grampo curto (shCT). Para a variante causadora de SQT1, N588K, o tratamento com *KCNH2*-SupRep resultou no prolongamento terapêutico da duração do potencial de ação (DPA) patologicamente encurtada 90 (IC: 429±16 ms; SupRep-tratado: 396±61 ms; tratada com shCT: 274±12 ms) (Bains *et al.*, 2022).

Conclusão

A Síndrome do QT Curto é uma canalopatia hereditária rara, de herança autossômica dominante, caracterizada por penetrância incompleta e expressividade variável. Apesar de sua baixa prevalência, que continua desconhecida devido à sua raridade, é potencialmente fatal e predispõe indivíduos a arritmias malignas e morte súbita. Seu mecanismo fisiopatológico está ligado a mutações genéticas que afetam canais iônicos cardíacos, levando a uma diminuição anormal do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG). Estudos indicam que as principais mutações envolvem os genes *KCNH2*, *KCNQ1* e *KCNJ2*, que codificam canais de potássio responsáveis pela repolarização ventricular. Outras mutações em genes como o *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1* e *SCN5A* também têm sido associadas a variantes da doença.

O tratamento da SQTs foca na prevenção de eventos arrítmicos, sendo o cardiodesfibrilador implantável (CDI) a principal recomendação para pacientes com alto risco de morte súbita. A quinidina tem se mostrado eficaz na prevenção de arritmias ventriculares e fibrilação atrial, sendo uma alternativa para aqueles que não podem ou não desejam receber um CDI. Além disso, a evolução das terapias genéticas possibilita novas perspectivas para o manejo da SQTs, já que a compreensão avançada das mutações envolvidas permite a exploração de novas estratégias.

Portanto, diante da gravidade da SQTs, torna-se essencial continuar investindo em pesquisas para aprimorar os métodos diagnósticos, desenvolver terapias personalizadas e compreender melhor os mecanismos genéticos e fisiopatológicos dessa síndrome, uma área que

ainda carece de estudos recentes. O aprofundamento do conhecimento sobre SQTs permitirá um manejo mais eficaz da doença, diminuindo a morbimortalidade associada e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Referências

ACKERMAN, M. J.; GIUDICESSI, J. R. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. **National Institutes of Health**, v. 161, n. 1, p. 1-14, 2014. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.08.005

ANANTHARAMAN, R. Results of comprehensive genetic testing in patients presenting to a multidisciplinary inherited heart disease clinic in India. **Rev. Indian Heart Journal**, v. 72. 4 ed. p. 260-267, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2024.07.002>

ANTZELEVITCH, C. *et al.* Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by st-segment elevation, short qt intervals, and sudden cardiac death. **Circulation**, v. 115, n. 4, p. 442–449, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668392.

ATHAYDE, G. A. T. Triagem Familiar no Diagnóstico da Síndrome do QT Curto após Morte Súbita Cardíaca como Primeira Manifestação em Jovens Irmãos. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 117, n. 1, p. 12-15, 2021. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200274>.

BADURA, K. *et al.* Primary Electrical Heart Disease - Principles of Pathophysiology and Genetics. **Rev. International Journal of molecular sciences**, v. 25, N. 3, 1826, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25031826>.

BAINS, S. *et al.* Suppression and replacement gene therapy for KCNH2-mediated arrhythmias. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 15, n. 6, p. e003719, 2022. DOI: 10.1161/CIRCGEN.122.003719.

BJERREGAARD, P. *et al.* Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? **Rev. Karger**, v. 94, n. 2, p. 99-102, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1159/000047299>

BOUTJDIR, M. LAZZERINI, P. E. Autoimmune cardiac channelopathies and heart rhythm disorders: A contemporary review. **Rev. Heart Rhythm**, v. 22, n. 6, p. 1541-1561, 2025. DOI: 10.1016/j.hrthm.2025.03.1879.

BRUGADA, R. *et al.* Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. **Circulation**, [S.I.], v. 109, n. 1, p. 30–35, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109482.92774.3A>.

CAMPUZANO, O. *et al.* Recent Advances in Short QT Syndrome. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 5, p. 149, 2018. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00149.

CAMPUZANO, O. *et al.* Short qt syndrome: a comprehensive genetic interpretation and clinical translation of rare variants. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 7, p. 1035, 2019. DOI: 10.3390/jcm8071035.

D'ASCENZI, F. *et al.* Causes of sudden cardiac death in young athletes and non-athletes: systematic review and meta-analysis: sudden cardiac death in the young. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 32, n. 5, p. 299-308, 2022. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.06.001.

DEO, M. *et al.* KCNJ2 mutation in short QT syndrome 3 results in atrial fibrillation and ventricular proarrhythmia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 11, p. 4291-4296, 2013.

DEWI, I. P.; DHARMADJATI B. B. Short QT syndrome: the current evidences of diagnosis and management. **Journal of Arrhythmia**, v. 36, p. 962–966, 2020

FRIEDMANN, A. A. *et al.* Encurtamento do intervalo QT. **Diagn Tratamento**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 192-194, 2012.

GUSSAK, I. *et al.* Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome?. **Cardiology**, Basel: Karger, v. 94, n. 2, p. 99–102, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1159/000047299>.

KALTENBACH, S. *et al.* Beckwith-Wiedemann syndrome and long QT syndrome due to familial-balanced translocation t(11;17)(p15.5;q21.3) involving the *KCNQ1* gene. **Clinical Genetics**, v. 84, n. 1, p. 78-81, 2013. DOI: 10.1111/cge.12038.

MARTÍNEZ-BARROS, E. *et al.* Short QT Syndrome: update on genetic basis. **Rare Diseases - Recent Advances**. IntechOpen, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.106808>.

MEDLINEPLUS. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). **National Library of Medicine (US)**. Short QT Syndrome. 2013. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/short-qt-syndrome/#references>. Acesso em: 17 mar. 2025.

MY EKG. **Intervalo QT**. [S. l.]: My EKG, [202–?]. Disponível em: <https://pt.my-ekg.com/como-ler-ecg/intervalo-qt.html>. Acesso em: 12 mai. 2025.

NORD. NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS. Short QT Syndrome. **Rare diseases**, 2021. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/short-qt-syndrome/>. Acesso em: 03 mar. 2025.

NCBI – National Center for Biotechnology Information. **SLC22A5 solute carrier family 22 member 5 [Homo sapiens (human)]**. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6584>. Acesso em: 30 mar. 2025.

OLIVEIRA, P.; PEREIRA, T. Síndrome do QT Curto. **Revista Cardiopulmonar**, 2008. Disponível em: https://www.aptec.pt/media/Conheca_APTEC/revista/outubro2008.pdf. Acesso em: 30 mar. 2025.

PÉREZ-RIERA, A. R. *et al.* Síndrome de Brugada: conceitos atuais e antecedentes genéticos. **Journal of Human Growth and Development**, v. 31, n. 1, p. 152-176, 2021. DOI: 10.36311/jhgd.v31.11074.

PRIORI, S. G.; BLOMSTROM-LUNDQVIST, C. Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2015 para o tratamento de pacientes com arritmias ventriculares e prevenção de morte cardíaca súbita, resumidas pelos co-presidentes. **European Heart Journal**, v. 36, p. 2757-2759, 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.

REDPATH, C. J., GREEN, M. S. BIRNIE, D. H., & GOLLOB, M. H. Teste genético rápido que facilita o diagnóstico da síndrome do QT curto. **O jornal canadense de cardiologia**, v. 25, n. 4, p. 133 - 135. 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(09\)70077-7](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70077-7).

RUDIC, B.; SCHIMPF, R.; BORGGREFE, M. Short QT Syndrome - Review of Diagnosis and Treatment. **Arrhythmia & Electrophysiology Review**, v. 3, n. 2, p. 76-79, 2014. DOI: 10.15420/aer.2014.3.2.76.

SANTANA, A. H. *et al.* Canalopatias Cardíacas: Interações genéticas, fisiopatologia e inovações no diagnóstico e manejo clínico. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 12, p. 3083-3096, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p3083-3096>.

SCHMIDT, A. *et al.* Sudden Cardiac Death and Short QT Syndrome. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 103, n. 3. p. 37-40, 2013. DOI: 10.5935/abc.20140133.

SUBAHI, A. *et al.* Short QT syndrome: a rare cause of sudden cardiac death. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 87, n. 7, p. 398-400, 2020. DOI: 10.3949/ccjm.87a.19090.

TEMPLIN, C. *et al.* Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). **Europace**, v. 13, n. 10, p. 1206-1214, 2011. DOI: 10.1093/europace/eur091.

THOMPSON, J. S.; THOMPSON, M. W. **Genética médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

TSE, G. *et al.* Electrophysiological mechanisms of long and short QT syndromes. **International Journal of Cardiology, Heart & Vasculature**, v. 14, p. 8-13, 2016. DOI: 10.1016/j.ijcha.2016.11.006.

VIADERO, M. T. *et al.* Síndrome de QT largo congénito y bradicardia fetal: la importancia del diagnóstico. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, v.89, n. 3, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.24875/rechog.23000151>.

ZHONG, R. *et al.* Epigenetic mechanism of L-type calcium channel β -subunit downregulation in short QT human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes with CACNB2 mutation. **Europace**, v. 24, p. 2028–2036, 2022. DOI: 10.1093/europace/euac091.

CAPÍTULO V

CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA DO DIABETES MONOGÊNICO

Ana Luiza Rodrigues Holdefer
Beatriz Mouzinho Lima Monteles
Murilo Ribeiro Alves Coimbra
Raquel Campos da Silva

Introdução

As doenças monogênicas fazem parte de um subgrupo das doenças genéticas que resultam de mutações em um único gene, afetando um dos alelos e seguindo padrões específicos da herança. Essas condições podem ser classificadas como autossômicas dominantes ou recessivas, dependendo da localização no genoma, ou como ligadas ao sexo, quando ocorrem nos cromossomos sexuais. No caso das doenças recessivas, é necessário que o indivíduo herde duas cópias do alelo alterado para manifestar a condição. Já nas doenças de herança dominante, a presença de apenas um alelo mutado no *locus* gênico é suficiente para que a enfermidade se desenvolva, por exemplo, a diabetes monogênica (Chakravarti; Little, 2003).

A diabetes monogênica (DM) é causada pela mutação de um único gene, constituindo um grupo de doenças genéticas que atrapalham o funcionamento da célula β do pâncreas, responsável pela produção de insulina. Esse tipo de diabetes se diferencia dos tipos 1 e 2 pela sua herança mendeliana, enquanto o tipo 1 tem origem autoimune e o tipo 2 é multifatorial/ além disso, ela pode ser diagnosticada por testes genéticos (Moreno; Ruas; Carvalheiro, 2012; Balata; Saraiva; Gomes, 2023).

Os principais tipos de diabetes monogênica são: diabetes neonatal, dividida em diabetes neonatal permanente (PNDM), diabetes neonatal transitória (TNDM) e Diabetes MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), que é a mais conhecida. A diabetes neonatal é mais rara, caracterizada pelo aparecimento nos primeiros seis meses de vida, podendo ser transitória, desaparecendo e retornando na idade pré-escolar, ou permanente, persistindo ao longo da vida. Já a MODY geralmente é diagnosticada antes dos 25 anos e é transmitida de forma autossômica dominante. Na maioria dos casos, não exige o uso de insulina para controle glicêmico e seus subtipos mais comuns estão relacionados às mutações no gene glucoquinase (GCK MODY) e no gene do fator hepatocitário (HNF1 α -MODY e HNF4 α -MODY). (Murphy; Ellard; Hattersley, 2008).

O diagnóstico da DM pode proporcionar uma mudança completa no tratamento, no prognóstico dos pacientes e de seus familiares diabéticos, assim como no diagnóstico precoce dos seus descendentes e outros familiares, devido à característica da herança autossômica

dominante (Urbanova; Brunerova; Broz, 2019). No entanto, uma das principais dificuldades no diagnóstico da DM é distinguir os pacientes com essa patologia dos pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, visto que as características clínicas são semelhantes e, com frequência, ocorre uma sobreposição fenotípica (Ilharco; Silva Nunes, 2018).

Contudo, há diferenças sutis que podem ser observadas, os portadores de DM não apresentam níveis elevados de autoanticorpos contra antígenos pancreáticos e têm evidência de produção endógena de insulina, em oposição ao que é comum na diabetes tipo 1, que requer sempre tratamento com insulina, ou seja, pacientes com DM podem ser tratados apenas com antidiabéticos orais (Ilharco; Silva Nunes, 2018).

Já a diabetes tipo 2, tal como a diabetes monogênica, tem um forte componente hereditário, com histórico de diabetes afetando muitas gerações sucessivas, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial. Entretanto, os portadores de DM comumente não apresentam excesso de peso, hipertensão arterial ou dislipidemia e não têm outras características típicas dos estados de insulinoresistência (Ilharco; Silva Nunes, 2018).

Logo, faz-se necessário ampliar o conhecimento acerca da diabetes monogênica, uma condição frequentemente sub-diagnosticada e confundida com outras formas de diabetes, visando a importância do diagnóstico genético precoce. Além disso, busca-se entender protocolos clínicos baseados em evidências e abordar estratégias terapêuticas que minimizem os impactos negativos na saúde pública e na qualidade de vida dos pacientes.

Caracterização genética

A diabetes monogênica (DM) compreende um conjunto de distúrbios metabólicos causados por mutações em um único gene, resultando em alterações na função das células beta pancreáticas, na detecção de glicose ou na secreção de insulina. Diferente do *diabetes mellitus* tipo 1 e tipo 2, essa forma de diabetes possui forte base genética, com padrão de herança, em sua maioria, autossômica dominante. Entre os subtipos mais conhecidos, destaca-se o MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), caracterizado pelo início precoce da hiperglicemia e forte histórico familiar (Pinto *et al.*, 2021).

Diversos genes estão associados às variações da DM, com destaque para HNF1A, HNF4A e GCK. O gene HNF4A (*Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha*) — localizado no braço longo (q) do cromossomo, sendo a localização específica: 20q13.12 — associado ao MODY1, regula, pela substituição da arginina por triptófano na posição 76 da proteína HNF-4a, a expressão de HNF1A e participa do controle da homeostase da glicose. Mutações nesse gene podem causar hiperglicemia neonatal transitória e progressão para diabetes no início da vida adulta. O gene GCK (*Glucokinase*) — localizado na banda 13 do braço curto (p) do cromossomo 7 (7p13) — responsável pelo MODY2, codifica, por meio da substituição da valina pela metionina na posição 227 da proteína glucocinase, uma enzima chave na detecção da glicose pelas células beta

pancreáticas. Mutações em GCK ajustam o *set point* glicêmico para níveis elevados, levando a uma hiperglicemia leve e não progressiva, geralmente detectada em exames de rotina (Aarthy *et al.*, 2021).

Outro gene relacionado a um subtipo de MODY é o HNF1A (*Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha*) — localizado no braço curto do cromossomo 12, especificamente na banda 12q24.2 — está relacionado ao MODY3, por meio de deleções ou inserções no gene em questão, as quais geram alterações na proteína HNF-1a. Tal relação codifica um fator de transcrição essencial para o desenvolvimento pancreático e a regulação de genes responsáveis pela secreção de insulina. Mutações nesse gene levam à hiperglicemia progressiva — devido à perda da função da proteína HNF-1a e diminuição da expressão de genes relacionados à atuação da insulina — frequentemente diagnosticada na adolescência ou início da vida adulta (Aarthy *et al.*, 2021).

Visto isso, os subtipos de DM, de acordo com Aarthy *et al.* (2021) apresentam características distintas. O MODY, o mais comum, é composto por subtipos como o MODY1, MODY2 e MODY3, cada um com características específicas, desde hiperglicemia leve e estável até formas progressivas que respondem bem a sulfonilureias. Isso porque a maior parte dos casos de MODY é transmitida de forma autossômica dominante, com alta penetrância, embora a expressão clínica possa variar. A compreensão desses mecanismos genéticos é fundamental para a individualização do tratamento, permitindo, por exemplo, o uso de sulfonilureias em substituição à insulina em alguns subtipos de MODY (Marassi *et al.*, 2024).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial entre diabetes monogênica, *diabetes mellitus* tipo 1 e *diabetes mellitus* tipo 2 é essencial para a adoção de condutas terapêuticas adequadas e a oferta de aconselhamento genético apropriado. Diferentemente do diabetes tipo 1, caracterizado por autoimunidade e destruição das células beta, e do diabetes tipo 2, associado à resistência insulínica e fatores ambientais, a DM possui início precoce, frequentemente antes dos 25 anos, e forte histórico familiar em padrão de herança mendeliano (Broome *et al.*, 2021).

Do ponto de vista clínico, a diabetes monogênica se distingue pela ausência de autoanticorpos (como anti-GAD e anti-IA2, os quais atacam, respectivamente, a enzima GAD65 e a proteína tirosina fosfatase IA-2), comum no diabetes tipo 1, e pela ausência de resistência insulínica e de síndrome metabólica, comuns no diabetes tipo 2. Além disso, a evolução clínica e a resposta terapêutica podem ser atípicas, com pacientes jovens apresentando boa resposta a sulfonilureias em vez de insulina, o que é um indicativo importante de MODY (Broome *et al.*, 2021).

Além disso, sinais clínicos sugestivos de DM incluem histórico familiar de diabetes em múltiplas gerações, início precoce da hiperglicemia (geralmente antes dos 25 anos), ausência de marcadores autoimunes e ausência de obesidade significativa. Em jovens diagnosticados

com diabetes tipo 2 sem obesidade ou sinais de resistência insulínica, a possibilidade de diabetes monogênica também deve ser considerada (Tosur; Philipson, 2022).

Logo, os testes genéticos desempenham papel central no diagnóstico preciso da diabetes monogênica. Com os avanços nas técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS), é possível realizar painéis genéticos abrangentes para identificar mutações nos principais genes associados. A indicação de testes genéticos é especialmente recomendada em casos de diabetes diagnosticada antes dos seis meses de vida, diabetes de início precoce com forte histórico familiar, ausência de autoanticorpos e resposta atípica ao tratamento convencional (Pinto *et al.*, 2021).

Nesse contexto, a incorporação progressiva dos testes genéticos na prática clínica permite a personalização do tratamento, prevenindo o uso inadequado de insulina em casos em que sulfonilureias ou mesmo monitoramento isolado são mais adequados. Além disso, o diagnóstico genético viabiliza o rastreamento precoce em familiares, principalmente de 1º e 2º grau, e o aconselhamento genético para casais, permitindo estimar o risco de transmissão para futuras gerações (Rafique *et al.*, 2021).

Portanto, o reconhecimento e a diferenciação entre diabetes monogênica, tipo 1 e tipo 2 são fundamentais para otimizar o manejo clínico, garantir uma abordagem terapêutica personalizada e fornecer suporte genético adequado às famílias. O avanço na disponibilidade e no custo de exames genéticos tem favorecido a aplicação cada vez mais ampla dessas ferramentas, contribuindo para a melhoria do cuidado em diabetes de início precoce (Mirshahi *et al.*, 2022).

Manejo e tratamento

O tratamento do diabetes monogênico é individualizado com base no diagnóstico genético. Pacientes com HNF1A-MODY ou HNF4A-MODY, por exemplo, geralmente apresentam uma boa resposta às sulfonilureias, medicamentos orais que promovem a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas, agindo predominantemente sobre o canal de potássio sensível ao ATP (KATP), permitindo, em muitos casos, a substituição da terapia com insulina administrada via exógena como forma de substituição ou complementação da produção endógena insuficiente de insulina (Pearson *et al.*, 2006; Elsayed *et al.*, 2024).

O HNF4A-MODY (MODY-1) apresenta o uso de sulfonilureias, como terapia de primeira linha, visto que são eficazes em aumentar a secreção de insulina de forma independente da glicose. Sulfonilureias, como a glibenclamida, são frequentemente utilizadas (Naylor *et al.*, 2018). Com a progressão da doença, pode tornar-se necessária a introdução da terapia com insulina, uma vez que o MODY1 apresenta um curso progressivo, caracterizado pela redução contínua da capacidade secretora de insulina pelas células beta pancreáticas. A transição para a insulino-terapia deve ser considerada nos casos em que o controle glicêmico não é mais alcançado com sulfonilureias ou quando há um risco aumentado de hipoglicemia, uma complicação rele-

vante associada ao uso desses fármacos. Novas abordagens terapêuticas, como inibidores de SGLT2, inibidores de DPP-4 e agonistas do receptor de GLP-1, vêm sendo estudadas por apresentarem menor risco de hipoglicemia e efeitos positivos no controle do peso. No entanto, seu uso no tratamento do MODY1 ainda não é bem estabelecido na prática clínica (Müssig, 2024).

Os inibidores de SGLT2 (SGLT2i) são medicamentos da classe de anti-hiperglicêmicos que demonstraram benefícios significativos, especialmente no que tange à proteção cardiovascular e renal (Zelniker *et al.*, 2019); entretanto, são mais comumente utilizados em casos de diabetes tipo 2. Sua eficácia e segurança para tratamento de diabetes monogênico ainda estão sob estudo (Bombonato *et al.*, 2025). Os inibidores de DPP-4 atuam bloqueando a degradação das incretinas, como o GLP-1, o que leva ao aumento dos níveis desses hormônios no organismo. Com isso, ocorre uma maior secreção de insulina e uma redução na liberação de glucagon de maneira dependente da glicose, contribuindo para o controle eficaz dos níveis de glicose no sangue (Yaribeygi; Sathyapalan; Sahebkar, 2019; Gilbert; Pratley, 2020). Os agonistas do receptor de GLP-1, por sua vez, são versões modificadas do GLP-1 que são mais resistentes à degradação pela DPP-4, oferecendo uma ação prolongada. Além de melhorar o controle glicêmico, esses medicamentos também auxiliam na perda de peso e apresentam um perfil de segurança cardiovascular positivo (Gilbert; Pratley, 2020).

O tratamento do GCK-MODY (MODY-2) é distinto dos outros tipos de DM, pois, na maioria dos casos, não exige intervenção farmacológica. Diferentemente de formas como MODY 1 e 3, que requerem sulfonilureias ou insulina para controle glicêmico e prevenção de complicações micro e macrovasculares, o GCK-MODY é caracterizado por hiperglicemia leve e estável, sem impacto significativo na progressão de complicações diabéticas. Assim, a abordagem terapêutica geralmente se restringe ao monitoramento regular, que geralmente envolve a avaliação dos níveis de glicose no sangue e a hemoglobina A1c (HbA1c) para assegurar que os níveis de glicose permaneçam dentro de uma faixa aceitável, sendo a administração de insulina indicada apenas em situações especiais, como na gravidez ou em casos atípicos como diabetes tipo 1 ou 2 e obesidade (Naylor *et al.*, 2018; Broome *et al.*, 2021).

O HNF1A - MODY (MODY-3) representa 30% a 65% de todos os casos MODY, o que a caracteriza como a variação genética mais comum. A terapia de primeira linha para MODY3 envolve o uso de sulfonilureias, mas é importante iniciar o tratamento em doses baixas para minimizar o risco de episódios de hipoglicemia, tendo em vista que esses pacientes têm sensibilidade normal ou aumentada à insulina (Naylor *et al.*, 2018).

Em casos que apresentam risco de hipoglicemia, meglitinidas, como nateglinida, podem ser utilizadas. Elas atuam no mesmo receptor que as sulfonilureias, mas apresentam menor afinidade de ligação e menor duração de ação, reduzindo o risco de hipoglicemia (Becker; Galler; Raile, 2014). Além disso, os agonistas do receptor de GLP-1 têm se mostrado uma opção terapêutica eficaz para o tratamento do MODY3, destacando-se por seu menor risco de hipoglicemia e seus efeitos benéficos sobre o controle do peso corporal. Contudo, seu uso

ainda não está tão consolidado quanto o das sulfonilureias no manejo dessa forma de diabetes (Müssig, 2024).

O tratamento do diabetes neonatal varia conforme as particularidades genéticas e clínicas de cada paciente. Pacientes que apresentam mutações nos genes *KCNJ11* ou *ABCC8*, responsáveis por codificar subunidades do canal de potássio ATP-sensível (KATP) nas células beta, podem se beneficiar do tratamento com sulfonilureias orais em doses elevadas. Estudos demonstram que esses indivíduos podem fazer a transição da terapia com insulina para sulfonilureias, como a glibenclamida. Além disso, a literatura destaca a eficácia prolongada desse tratamento em portadores de mutações no gene *KCNJ11* (León; Pinney, 2024).

Por outro lado, pacientes com mutações em genes como *INS*, *GATA6*, *EIF2AK3* e *FOXP3* geralmente necessitam de tratamento com insulina. A terapia pode ser conduzida por meio de infusão subcutânea contínua, uma estratégia que reproduz de forma mais fiel a liberação fisiológica da insulina em lactentes. Além disso, insulinas de ação prolongada, como glargina ou detemir, são frequentemente escolhidas por proporcionarem um perfil mais estável, sem picos de ação marcantes (Elsayed *et al.*, 2024).

Avanços e perspectivas

Nas últimas décadas, os avanços na genética e na biotecnologia promoveram uma evolução no entendimento e manejo do DM, abrindo novas concepções sobre terapia e diagnóstico. Atualmente, técnicas avançadas, como o sequenciamento de nova geração (NGS), têm permitido a identificação de mutações clássicas — como as encontradas nos genes *HNF1A*, *HNF4A* e *GCK* — e, cada vez mais, de variantes em regiões regulatórias e outros genes menos explorados, ampliando o espectro de diagnóstico e possibilitando uma abordagem mais precisa (Agência Nacional De Saúde Suplementar, 2025).

Dessa forma, as novas descobertas genéticas incorporadas ao ambiente clínico fomentam a medicina de previsão, um paradigma que correlaciona informações genômicas, metabólicas e clínicas para personalizar o tratamento do paciente. Tal abordagem permite que indivíduos portadores de mutações em *HNF1A* ou *HNF4A* sejam tratados com sulfonilureias. Entretanto, pacientes com mutações no gene *GCK*, os quais normalmente apresentam hiperglicemia leve e estável, podem ser manejados com um acompanhamento clínico menos invasivo (Zhang *et al.*, 2021)

Além do aprimoramento no diagnóstico, os avanços genéticos têm despertado o desenvolvimento de terapias inovadoras e direcionadas. Pesquisas atuais exploram o potencial de terapias celulares e técnicas de edição gênica, como CRISPR, para reparar ou compensar mutações que afetam as células beta pancreáticas. Em diabetes monogênicas, como MODY e diabetes neonatal, estratégias como substituição celular e correção gênica já apresentam resultados promissores em estudos pré-clínicos, enquanto terapias farmacológicas personalizadas (como sulfonilureias para certas mutações) são realidade na prática clínica (Maxwell *et al.*,

2020). Embora esses métodos ainda estejam em estágio experimental, os resultados preliminares sugerem que, no futuro, poderá ser possível corrigir a causa molecular da doença, em vez de ser apenas um tratamento paliativo, oferecendo uma abordagem potencialmente curativa (Souza; Pereira; Oliveira, 2020).

Outro aspecto importante é o uso de testes genéticos para rastreamento e aconselhamento familiar. Identificar uma mutação específica permite não só o diagnóstico precoce, mas também a adoção de estratégias preventivas em familiares assintomáticos, o que contribui para a redução da morbidade e um melhor controle da doença ao longo do tempo. O aconselhamento genético, por sua vez, é um processo de orientação que busca informar e apoiar indivíduos ou famílias sobre os riscos de doenças genéticas, ajudando na compreensão dos resultados dos testes e na tomada de decisões mais conscientes (Migliavacca, 2020).

Diante disso, é notório que os avanços na identificação de mutações genéticas associadas ao diabetes monogênico e ao desenvolvimento de terapias direcionadas têm revolucionado o tratamento dessa condição. A medicina de precisão, ao incorporar essas inovações, possibilita abordagens mais eficazes e personalizadas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e abrindo novas possibilidades para intervenções terapêuticas que, no futuro, podem alterar de maneira significativa o curso da doença. Essa integração entre tecnologia e prática clínica não só aprimora o diagnóstico e as opções de tratamento, mas também fortalece o papel do aconselhamento genético como uma ferramenta essencial na prevenção e no manejo do diabetes monogênico (Pinto *et al.*, 2021).

Conclusão

Nesse contexto, compreende-se que a diabetes monogênica, embora rara, representa uma importante categoria entre as doenças metabólicas, exigindo um olhar atento por parte dos profissionais de saúde. Portanto, é imprescindível a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no distúrbio, sobretudo nos subtipos MODY e diabetes neonatal, algo somente possível devido ao progressivo avanço das tecnologias em sequenciamento genético nas últimas décadas. Tal desenvolvimento vem possibilitando a identificação precisa de mutações causadoras dessa condição, permitindo intervenções terapêuticas mais eficazes. Ademais, um diagnóstico precoce também é importante não só para orientar um tratamento individualizado como também para possibilitar um rastreamento familiar e melhorar a qualidade de vida daquele núcleo de maneira considerável.

Portanto, torna-se evidente a importância de incorporar a medicina de precisão na prática clínica, preconizando estratégias diagnósticas e terapêuticas baseadas em evidências genéticas. A ampliação do acesso a essas tecnologias, a formação contínua de profissionais da saúde e a conscientização da população sobre a diabetes monogênica são passos corretos para o adequado manejo dessa condição na área médica. Dessa forma, será possível melhorar a qualidade de vida dos portadores de tal distúrbio por meio da personalização do tratamento e antecipação dos riscos genéticos.

Referências

- AARTHY, R. et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 35, n. 1, p. 107640, jan. 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Nota Técnica nº 5/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO**. Processo nº 33910.028115/2024-31. Brasília, 2025. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/sei/autenticidade>. Acesso em: 17 mar. 2025.
- BALATA, S. L. E.; SARAIVA, J. C. de P. M.; GOMES, M. L. V. **Diabetes monogênica**. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, 2023. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/111260>. Acesso em: 13 mar. 2025.
- BECKER, M.; GALLER, A.; RAILE, K. Meglitinide Analogues in Adolescent Patients With HNF1A-MODY (MODY 3). **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. e775–e779, 1 mar. 2014.
- BOMBONATO, M. et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY): a case report and literature review. **Hormones**, v. 24, n. 2, p. 495-498, 2025. DOI: 10.1007/s42000-025-00632-8.
- BROOME, David T. et al. Abordagem ao paciente com diabetes MODY-monogênico. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 1, p. 237-250, 2021.
- CHAKRAVARTI, A.; LITTLE, P. Nature, nurture and human disease. **Nature**, v. 421, no. 6921, p. 412-414, 2003. DOI: 10.1038/nature01401.
- ELSAIED, N. A. et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, n. Supplement_1, p. S181–S206, 2024.
- GILBERT, M. P.; PRATLEY, R. E. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: review of head-to-head clinical trials. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 3 abr. 2020.
- ILHARCO, M et al. Review Article: Maturity-Onset Diabetes of the Young: a type of diabetes still underdiagnosed in clinical practice. **Revista Portuguesa de Diabetes**, [S. l.], v. 13, p. 49-61, 2018.
- LEÓN, D.; PINNEY, S. E. **Permanent Neonatal Diabetes Mellitus**. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1447/>. Acesso em: 31 mar. 2025.
- MAXWELL, K. G. et al. Gene-edited human stem cell-derived β cells from a patient with monogenic diabetes reverse preexisting diabetes in mice. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 540, 2020.
- MIGLIAVACCA, M. P. **Aconselhamento Genético**: Saiba o que é e quando fazer. 2020. Disponível em: <https://www.dasagenomica.com/blog/aconselhamento-genetico/>. Acesso em: 17 mar. 2025.
- MIRSHAHI, U. L. et al. Reduced penetrance of MODY-associated HNF1A/HNF4A variants but not GCK variants in clinically unselected cohorts. **The American Journal of Human Genetics**, v. 109, n. 11, p. 2018–2028, 2022.

MORENO, C.; RUAS, L.; CARVALHEIRO, M. Artigo de revisão diabetes monogénica: doença rara ou subdiagnosticada? **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 7, n. 1, p. 37–43, 2012.

MURPHY, R. et al. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v. 4, n. 4, p. 200-213, 2008. DOI: 10.1038/ncpendmet0778.

MÜSSIG, K. Novel treatment options in patients with maturity-onset diabetes of the young. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 133, n. 01, p. 51–58, 8 out. 2024.

MARASSI, M. et al. A natureza elusiva do diabetes de início na maturidade relacionado ao ABCC8 em jovens (ABCC8-MODY). Uma revisão da literatura e discussão de caso. **Current Diabetes Reports**, v. 24, n. 9, p. 197-206, 2024.

NAYLOR, R. et al. **Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview**. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/>. Acesso em: 15 mar. 2025.

PEARSON, E. R. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to kir6.2 Mutations. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 5, p. 467–477, 3 ago. 2006.

PINTO, D. L. et al. Diabetes monogênico: Diabetes tipo MODY, diabetes neonatal diabetes monogênico: diabetes MODY, diabetes neonatal. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 7, n. 12, p. 114188-114205, 2021.

RAFIQUE, I. et al. Causal variants in maturity onset diabetes of the young (MODY) – a systematic review. **BMC Endocrine Disorders**, v. 21, n. 1, 11 nov. 2021.

SOUZA, M. et al. Cas9 como perspectiva de cura para o Diabetes mellitus tipo 1. **Revista de Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n. 12, e9691210709, 2020.

TOSUR, M.; PHILIPSON, L. H. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). **Journal of Diabetes Investigation**, v. 13, n. 9, p. 1465–1471, 16 jun. 2022.

URBANOVA, J. et al. How can maturity-onset diabetes of the young be identified among more common diabetes subtypes? **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 131, n. 17-18, p. 435-441, 2019. DOI: 10.1007/s00508-019-01543-6

YARIBEYGI, H; SATHYAPALAN, T; SAHEBKAR, A. Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity. **Life Sciences**, v. 234, p. 116776–116776, 16 ago. 2019.

ZELNIKER, T. A. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet**, v. 393, n. 10166, p. 31–39, jan. 2019.

ZHANG, H. et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 3, e142244, 2021.

CAPÍTULO VI

GLAUCOMA CONGÊNITO: UMA ABORDAGEM INTEGRAL SOBRE DIAGNÓSTICO, GENÉTICA E TRATAMENTO

Maria Vitória Silva Feitosa
Aysha Lohanne da Silva Rodrigues
Grazielle Apolinário de Andrade
Luiza Souto Alves

Introdução

O glaucoma congênito é uma condição rara que acomete crianças nos primeiros anos de vida em todo o mundo. A epidemiologia indica que a doença afeta, aproximadamente, um em cada 10 mil nascidos vivos, o que corresponde a uma prevalência de 0,01% dos nascimentos. O quadro manifesta-se tipicamente de forma bilateral e apresenta maior incidência no sexo masculino (Leite; Rolim-de-Moura, 2021).

Essa condição pode ser classificada em glaucoma de desenvolvimento primário e secundário. O glaucoma congênito primário é caracterizado por um desenvolvimento anormal isolado da malha trabecular, um tecido especializado localizado no ângulo da câmara anterior, essencial para a drenagem do humor aquoso. Embora raro, trata-se do tipo de glaucoma mais comum na infância e representa uma causa significativa de cegueira infantil (Mandal; Chattopadhyay, 2011). Por outro lado, o glaucoma de desenvolvimento secundário ocorre quando há danos ao sistema de drenagem do humor aquoso devido a anomalias em outras estruturas oculares (Curado; Paiva, 2023).

A patologia é causada por um aumento da pressão intraocular devido a uma malformação no desenvolvimento do olho ainda na vida fetal. Caso não seja diagnosticado e tratado precocemente, o glaucoma congênito pode levar à cegueira. Atualmente, estima-se que 1,5 milhão de crianças em todo o mundo sejam afetadas pela cegueira, sendo as doenças oculares congênitas a principal causa desse problema e o glaucoma congênito está incluído nessas doenças (Kurji; Damji, 2012).

Entre os sinais e sintomas destacam-se o bupftalmo (aumento do tamanho do globo ocular), miopia secundária, córnea opalescente e dilatada (associada a astigmatismo), além de lesões na membrana de Descemet, atrofia da íris e escavação do nervo óptico. A tríade clássica da doença inclui epífora (lacrimejamento excessivo devido à dificuldade na drenagem lacrimal), fotofobia e blefaroespasma, sintomas resultantes do edema do epitélio da córnea causado pela alta pressão intraocular (Silva, 2016).

Além dos fatores anatômicos, há evidências de que o glaucoma congênito primário possui uma forte participação genética. Estudos indicam que a predisposição hereditária desempenha um papel importante no desenvolvimento da doença, sugerindo a influência de fatores genéticos em sua patogênese (Moore *et al.*, 2013).

O diagnóstico precoce dessa condição representa um grande desafio, uma vez que os sinais e sintomas podem variar de acordo com a gravidade da malformação anatômica e com a idade de manifestação da doença (Vieira *et al.*, 2018). No que se refere ao tratamento, a principal abordagem terapêutica é a cirurgia, sendo que as medidas clínicas são apenas temporárias e visam à redução da pressão intraocular até o momento da intervenção cirúrgica (Chan *et al.*, 2015).

Diante da gravidade do glaucoma congênito e do elevado risco de cegueira irreversível e perda da funcionalidade ocular em crianças acometidas, o presente estudo tem como objetivo realizar uma análise das produções científicas relacionadas à genética dessa patologia.

Glaucoma congênito

O olho humano é um órgão complexo responsável pela captação e processamento da luz, permitindo a visão. Sua estrutura inclui a córnea, responsável pela refração inicial da luz; a pupila, que regula a entrada luminosa; o cristalino, que ajusta o foco para diferentes distâncias; e a retina, onde os fotorreceptores convertem a luz em impulsos elétricos transmitidos pelo nervo óptico ao cérebro. A imagem é formada na retina e processada pelo córtex visual, permitindo a percepção do ambiente (Snell; Lemp, 2014).

Inúmeras patologias podem acometer a visão, uma delas é o glaucoma congênito, uma neuropatia óptica rara e grave, decorrente de uma trabeculodisgenesia isolada, que provoca o aumento da pressão intraocular (PIO). Esse aumento resulta de um defeito anatômico congênito que compromete a drenagem do humor aquoso, causando danos progressivos às células ganglionares da retina. A elevação da PIO está associada a diferentes tipos de glaucoma e ocorre quando o sistema de drenagem ocular não funciona adequadamente (Vieira *et al.*, 2016).

Classificação de glaucoma congênito

Durante a embriogênese, o desenvolvimento das estruturas oculares ocorre entre a quarta e a oitava semana gestacional, e alterações nesse processo podem comprometer a formação adequada da malha trabecular, levando ao acúmulo de líquido intraocular e ao aumento da pressão ocular. Essa falha resulta na formação do glaucoma congênito primário (PCG), forma mais comum, relacionado a falhas no desenvolvimento embrionário do sistema de drenagem ocular, especialmente no ângulo da câmara anterior, onde ocorre o escoamento do humor aquoso (Goldberg, 1997).

Já o glaucoma congênito secundário (SCG) resulta de fatores extrínsecos ao desenvolvimento normal do olho, sendo associado a síndromes genéticas, inflamações intraoculares, traumas ou doenças sistêmicas. Anomalias genéticas e síndromes como Sturge-Weber, neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Marfan podem afetar a morfogênese ocular, contribuindo para a disfunção do sistema de drenagem do humor aquoso e para a elevação da pressão intraocular (Taylor; Hoyle, 2014).

Causas que resultam na elevação da pressão intraocular

A pressão intraocular (PIO) é determinada pelo equilíbrio entre a produção e a drenagem do humor aquoso, fluido essencial para a nutrição das estruturas oculares avasculares e para a manutenção da forma do olho. Esse líquido é produzido por processos ciliares no corpo ciliar e drenado, principalmente por duas vias: a trabecular, que corresponde a cerca de 80% da drenagem e ocorre por meio da malha trabecular até o canal de Schlemm, e a uveoscleral, responsável por aproximadamente 20% da drenagem, onde o humor aquoso é absorvido pelos tecidos da úvea. Alterações nesse equilíbrio podem causar a elevação da PIO, que é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma (Weimreb; Aung; Meyer, 2014).

A obstrução ou mau funcionamento da via trabecular é o principal fator envolvido na elevação da PIO. No glaucoma congênito primário, a elevação da PIO é causada por um desenvolvimento anormal da malha trabecular e essa condição leva a um acúmulo progressivo do fluido na câmara anterior, aumentando a pressão intraocular e causando danos nas células ganglionares da retina. Essa lesão progressiva pode resultar na atrofia do nervo óptico e na perda visual irreversível se não houver tratamento adequado (Jayaram *et al.*, 2023).

No caso do glaucoma congênito secundário, a elevação da PIO ocorre devido a fatores externos ao desenvolvimento do sistema de drenagem ocular. Condições como inflamações intraoculares (uveítes), hemorragias, traumas oculares ou síndromes genéticas, como a síndrome de Sturge-Weber e a neurofibromatose tipo 1, podem levar a alterações na drenagem do humor aquoso. Essas patologias podem provocar deposição de proteínas, células inflamatórias ou tecido fibrótico na malha trabecular, obstruindo a drenagem e elevando a PIO. Além disso, algumas malformações sistêmicas podem estar associadas ao desenvolvimento de anomalias estruturais no ângulo da câmara anterior, contribuindo para a elevação da pressão intraocular (Mansberger; Gordon, 2015).

A elevação crônica da PIO pode comprometer a perfusão do nervo óptico, levando a danos progressivos nas células ganglionares da retina e consequente redução do campo visual. Esse processo ocorre porque a alta pressão intraocular exerce compressão mecânica sobre o nervo óptico, além de comprometer o fluxo sanguíneo para essa região, resultando em isquemia e degeneração neural. Estudos indicam que a neuropatia óptica glaucomatosa é resultado de um conjunto de fatores mecânicos e vasculares, que atuam de maneira combinada para provocar a morte celular e a perda visual progressiva (Taylor; Hoyle, 2014).

Dessa forma, o tratamento adequado, seja ele clínico ou cirúrgico dessas causas, visa reduzir a PIO e preservar a função visual, evitando complicações irreversíveis. A detecção precoce e a intervenção são fundamentais para minimizar os danos estruturais e funcionais ao olho, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa condição (Weinreb; Aung; Meyer, 2014).

Sintomas

Nos primeiros meses de vida, o glaucoma congênito pode ser difícil diagnosticar devido à ausência de sintomas claros. Contudo, à medida que a pressão intraocular começa a aumentar, podem surgir sintomas típicos que auxiliam na identificação da patologia.

O sintoma mais comum e visível do glaucoma congênito é a bftalmia, que é o aumento do diâmetro do globo ocular, decorrente da pressão elevada que causa a dilatação do olho, uma vez que as estruturas oculares ainda não estão completamente desenvolvidas. A elasticidade da esclera e da córnea nos bebês permite a expansão do globo ocular, o que resulta em olhos visivelmente aumentados. A bftalmia pode ser facilmente observada, sendo um dos primeiros sinais que indicam a presença de glaucoma (Mansberger; Gordon, 2015).

Outro sintoma importante é a fotofobia, que é a sensibilidade à luz. Como a pressão elevada pode afetar a transparência da córnea, os olhos tornam-se mais sensíveis à luz, causando desconforto e dor nas crianças. A fotofobia é frequentemente associada a lacrimejamento excessivo (epífora), já que a córnea edemaciada ou irritada pode gerar uma resposta reflexa de produção de lágrimas. Além disso, as crianças com glaucoma congênito podem apresentar blefaroespasma, um espasmo involuntário das pálpebras, muitas vezes como resposta à dor ocular (Mandal; Chattopadhyay; Gupta, 2019).

À medida que a doença progride, outros sintomas podem surgir, como a opacificação corneana, que é a formação de uma névoa na córnea devido ao edema prolongado. Essa condição pode comprometer a acuidade visual da criança e, se não tratada, pode levar à perda permanente de visão. A opacidade da córnea é um sinal clínico importante, pois, além de interferir na visão, também pode ser associada à formação de estrias de Haab, fissuras na córnea, resultantes do estiramento excessivo do tecido ocular devido ao aumento da PIO (Kim; Lim; Ryu, 2020).

Base genética do glaucoma congênito

Fatores genéticos e hereditariedade

Segundo Alanazi (2013), em ambas as formas de glaucoma congênito, é possível observar fatores como histórico familiar positivo, apresentação bilateral e consanguinidade. Além disso, no glaucoma congênito primário, não há predominância de um sexo sobre o outro, enquanto

no glaucoma congênito secundário, a condição acomete cerca de 1,5 vezes mais pacientes do sexo masculino. Observa-se também uma maior prevalência de pacientes com SCG nascidos de parto prematuro (cerca de 2% a mais) em comparação ao PCG, uma vez que alguns pacientes eram acometidos por retinopatia na prematuridade. Ademais, mais de 90% dos neonatos nasceram a termo (Tamçelik *et al.*, 2014).

Em relação à sua etiologia genética, o glaucoma congênito pode ser herdado de diferentes maneiras, incluindo autossômica recessiva ou autossômica dominante, dependendo do tipo de mutação genética envolvida (Fingert, 2019; Alward, 2021). A forma mais comum é a herança autossômica recessiva com mutações no gene CYP1B1, na qual, para manifestar a doença, são necessárias duas cópias do alelo recessivo no locus gênico, ou seja, os genes devem ser expressos em homozigose. Dessa forma, para que a criança desenvolva o glaucoma, é necessário que ela herde uma cópia do gene mutado de cada um dos pais, os quais carregam uma cópia do gene mutado, mas não manifestam a doença. Os pais, geralmente, são assintomáticos e podem não ter histórico familiar conhecido de glaucoma (Sangermano *et al.*, 2020).

Uma outra forma de manifestação clínica da doença é por herança autossômica dominante, frequentemente associada a mutações no gene PITX2 que está localizado no cromossomo 4, especificamente na posição 4q25. Esse gene codifica um membro da família homeobox RIEG/PITX, que está na classe bicoid de proteínas homeodomain. A proteína codificada atua como um fator de transcrição e regula a expressão do gene da lisil hidroxilase do procolágeno, que tem um papel essencial no desenvolvimento das estruturas oculares, incluindo o ângulo da câmara anterior, que é responsável pela drenagem do humor aquoso. Mutações nesse gene resultam em obstrução do fluxo do humor aquoso e, conseqüentemente, aumento da pressão intraocular (Khor *et al.*, 2021).

Além disso, o gene *FOXC1*, que pertence à família *forkhead* de fatores de transcrição e que está localizado no cromossomo 6 na posição 6p25.3, também está implicado em alguns casos de glaucoma congênito com herança autossômica dominante. Mutações nesse gene afetam o desenvolvimento das estruturas oculares, incluindo a formação do ângulo da câmara anterior, onde ocorre o escoamento do humor aquoso. Como resultado, há um aumento da pressão intraocular que pode levar a danos no nervo óptico (Liu *et al.*, 2021). Desse modo, o glaucoma congênito de herança dominante tende a ser menos severo que o recessivo, pois a alteração costuma ser menos disruptiva no desenvolvimento ocular, mas, mesmo assim, pode levar a complicações significativas se não for tratado adequadamente.

Mutações genéticas

Uma das mutações mais conhecidas associadas ao glaucoma congênito autossômico recessivo ocorre no gene *MYOC* (*Myocilin*) de posição 1q24.3, que é crucial para a regulação da pressão intraocular. Além disso, mutações em outros genes, como o CYP1B1 de posição cromossômica 2p22.2, também têm sido identificadas como causas principais do glaucoma

congenito recessivo. O gene CYP1B1 está envolvido no metabolismo do humor aquoso e na manutenção da homeostase ocular, e suas mutações resultam em falhas no desenvolvimento do ângulo da câmara anterior do olho, impedindo o escoamento adequado do fluido e aumentando a pressão ocular (Flores *et al.*, 2020).

Recentemente, mutações em *TEK* (*Tunica interna Endothelial cell Kinase*), um gene que codifica o receptor tirosina quinase TIE2, localizado no braço curto do cromossomo 9, na posição 9p21, e responsável pela regulação da homeostase vascular por meio da sua auto e transfosforilação, foram reconhecidas como causais para PCG em alguns cortes nas quais mutações em outros genes de doenças conhecidas não foram identificadas. PCG relacionada a *TEK* é uma doença autossômica dominante incompletamente penetrante que exibe um fenótipo clínico que é variável em gravidade e idade de início. Assim, as evidências atuais apoiam um padrão autossômico dominante para glaucoma congênito primário devido a variantes patogênicas de *TEK* (Chacon-Camacho *et al.*, 2024).

Quando ocorrem mutações nesses genes, há um desenvolvimento anormal de estruturas-chave para o escoamento do humor aquoso, como a malha trabecular, córnea e íris. As mutações em genes como CYP1B1 e MYOC podem causar falhas no desenvolvimento dessa malha trabecular ou em outros componentes do sistema de drenagem, podendo aumentar a incidência de bftalmia e o diâmetro horizontal médio da córnea (Akbas *et al.*, 2023).

Esse aumento da resistência ao fluxo de humor aquoso eleva a pressão intraocular, o que é a principal característica do glaucoma. Quando a pressão não é adequadamente controlada, pode haver danos ao nervo óptico, levando à perda de campo visual e cegueira permanente se não tratado de maneira eficaz.

Diagnóstico precoce e importância do exame oftalmológico

O diagnóstico precoce do glaucoma congênito é essencial para evitar a progressão da doença e prevenir danos permanentes ao nervo óptico, que podem resultar em perda visual irreversível. Nesse sentido, a principal ferramenta para a detecção precoce do glaucoma congênito é o Teste do Olhinho, também conhecido como teste do reflexo vermelho, um exame simples, rápido e indolor, realizado ainda na maternidade, preferencialmente nas primeiras 48 horas de vida do recém-nascido. Consiste na observação do reflexo vermelho que aparece quando um feixe de luz ilumina o olho do bebê; alterações nesse reflexo podem indicar obstruções no eixo visual, como as causadas pelo glaucoma congênito (Brasil, 2024).

Caso o teste não seja realizado na maternidade, é fundamental que seja efetuado na primeira consulta pediátrica. Recomenda-se, ainda, que o exame seja repetido regularmente durante as consultas de acompanhamento nos primeiros anos de vida, pois algumas manifestações do glaucoma congênito podem surgir tardiamente (Prefeitura de Aracajú, 2023).

Além do Teste do Olhinho, é importante que os pais e profissionais de saúde estejam atentos a sinais e sintomas que podem indicar a presença do glaucoma congênito. Entre eles, destacam-se: fotofobia, lacrimejamento excessivo, blefaroespasma, buftalmia e opacificação da córnea (IMO, 2022). A identificação desses sinais deve motivar uma avaliação oftalmológica imediata.

O diagnóstico precoce e o tratamento oportuno são fundamentais para o prognóstico visual da criança. O tratamento do glaucoma congênito é predominantemente cirúrgico, visando normalizar a pressão intraocular e prevenir danos adicionais ao nervo óptico (Fundação Oswaldo Cruz, 2023). Intervenções precoces aumentam as chances de preservar a visão e promover o desenvolvimento visual adequado.

Outra ferramenta utilizada é o exame oftalmológico completo, importante tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento da condição. Esse exame inclui a avaliação da pressão intraocular, o exame do fundo de olho, a medição do diâmetro corneano, a profundidade da câmara anterior e a análise do nervo óptico. O acompanhamento regular permite monitorar a progressão da doença e avaliar a resposta ao tratamento, que pode envolver o uso de colírios e procedimentos cirúrgicos (Sociedade Brasileira De Glaucoma, 2022).

O exame inicial deve incluir a medição da pressão intraocular (PIO), que pode ser feita por meio de tonometria, embora em recém-nascidos seja um desafio devido à natureza da técnica. Em crianças pequenas, a medição da PIO pode ser realizada com dispositivos especiais, como o tonômetro de aplanção, que é mais preciso e seguro em pacientes pediátricos (Kohler *et al.*, 2021).

Outros exames complementares, como a tomografia de coerência óptica (OCT), podem ser utilizados para avaliar a estrutura do nervo óptico e as possíveis alterações relacionadas ao aumento da pressão ocular. Esse tipo de imagem pode fornecer informações detalhadas sobre a espessura da camada de fibras nervosas da retina, o que pode ser útil na detecção precoce de danos no nervo óptico (Gallardo *et al.*, 2020).

Tratamento

O conhecimento das mutações genéticas envolvidas no glaucoma congênito tem se mostrado fundamental para o aprimoramento do diagnóstico precoce e para a adoção de abordagens terapêuticas mais personalizadas, auxiliando na previsão da resposta a determinados tratamentos e possibilitando a escolha de estratégias mais eficazes no manejo do glaucoma congênito.

O principal objetivo do tratamento do glaucoma infantil é manter a visão por toda a vida, controlando a PIO. Portanto, o tratamento do glaucoma infantil é, geralmente, desafiador, especialmente em crianças com outras disgenesias oculares complexas, como anomalia de Peters, aniridia, síndrome de Axenfeld-Rieger e síndrome de Sturge-Weber. Tradicionalmente, uma

“abordagem em etapas” é usada para a tomada de decisões cirúrgicas. O tratamento inicial geralmente envolve cirurgias de ângulo, principalmente goniotomia ou trabeculotomia (TROC). A goniotomia é frequentemente o procedimento de escolha, pois envolve a preservação da conjuntiva; no entanto, a TROC pode ser realizada em córneas inchadas ou opacas, alcançando melhores taxas de sucesso. Ambos os procedimentos podem ser repetidos em caso de falha e estão associados a boas taxas de sucesso; todavia, a taxa geral de falha é de 20%, e muitas crianças necessitam de cirurgia adicional para controlar a PIO a longo prazo (Vasconcelos *et al.*, 2024).

O diagnóstico precoce e a intervenção são essenciais para preservar a visão e evitar danos irreversíveis ao nervo óptico. A genética desempenha papel fundamental nesse contexto, já que a identificação de mutações em genes específicos pode ajudar a diagnosticar e prever o risco de glaucoma, possibilitando um acompanhamento mais rigoroso e tratamento adequado.

Conclusão

O glaucoma congênito é uma patologia rara, porém grave, que pode levar à cegueira irreversível se não for diagnosticado e tratado precocemente. Caracteriza-se por um aumento da pressão intraocular devido a anomalias no sistema de drenagem do humor aquoso, podendo ser classificado em primário ou secundário. Sua etiologia envolve tanto fatores anatômicos quanto genéticos, com mutações em genes como CYP1B1, PITX2, FOXC1 e TEK desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento da doença.

Os sinais clínicos, como buftalmia, epífora, fotofobia e aumento da córnea, são essenciais para a identificação precoce da condição. No entanto, o diagnóstico ainda representa um desafio, especialmente nos primeiros meses de vida, exigindo exames oftalmológicos detalhados, incluindo tonometria e tomografia de coerência óptica. Por sua vez, o tratamento cirúrgico continua sendo a principal abordagem terapêutica, uma vez que as opções clínicas apenas auxiliam no controle temporário da pressão intraocular. Dessa forma, o acompanhamento oftalmológico especializado é essencial para minimizar o risco de danos permanentes ao nervo óptico e preservar a função visual.

Diante da gravidade do glaucoma congênito e de seu impacto na qualidade de vida das crianças afetadas, torna-se indispensável o fortalecimento das políticas de saúde voltadas para o rastreamento precoce bem como o incentivo a pesquisas genéticas e terapêuticas inovadoras. Assim, estratégias de prevenção e tratamento podem ser aprimoradas, reduzindo a incidência de cegueira infantil e proporcionando melhor prognóstico para os pacientes.

Referências

AKBAS, A. C. *et al.* CYP1B1 and MYOC Gene Analysis of Patients with Primary Congenital Glaucoma in the Cukurova Region of Türkiye. **Journal of Pediatric Genetics**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1-8, 2023. DOI: 10.1055/s-0043-1774294.

ALANAZI, F. F. *et al.* Primary and secondary congenital glaucoma: baseline features from a registry at King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. **Am J Ophthalmol.** V. 155, n. 5, p. 882-889, 2013.

ALWARD, W. L. Congenital glaucoma: pathogenesis and clinical management. **Ophthalmology Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 259-268, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde da criança: cuidado neonatal.** 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/cuidado-neonatal>. Acesso em: 07 mar. 2025.

CHACON-CAMACHO, O. F. *et al.* TEK gene-related primary congenital glaucoma: Phenotypic features and mutational spectrum in a Mexican cohort of 10 unrelated families. **American Journal of Medical Genetics part A**, v. 194, n. 10, e63716, 2024. DOI: 10.1002/ajmg.a.63716.

CHAN, J. Y. Y. *et al.* Review on the management of primary congenital glaucoma. **Journal of current glaucoma practice**, v.9, n.3: p. 92–99, 2015.

CURADO, S. C. C.; PAIVA, I. B. Glaucoma: uma revisão bibliográfica. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 12, p. e13121243731, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i12.43731.

FINGERT, J. H. Genetics of glaucoma. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 30, n. 2, p.89-95, 2019.

FLORES, M. L. *et al.* Mutations in CYP1B1 gene in pediatric glaucoma: genetic findings and implications. **Journal of Glaucoma Research**, v. 34, n. 2, p. 135-142, 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Diagnóstico precoce pode evitar cegueira em crianças. Agência Fiocruz de Notícias.** 2023. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/diagnostico-precoce-pode-evitar-cegueira-em-criancas>. Acesso em: 07 mar. 2025.

GALLARDO, M. J. *et al.* Advances in optical coherence tomography and the role in diagnosing glaucoma in pediatric patients. **Pediatric Ophthalmology Review**, v. 12, n. 3, p. 159-164, 2020.

GOLDBERG, M. F. Developmental and genetic aspects of congenital glaucoma. **Ophthalmology Clinics of North America**, v. 10, n. 1, p. 1-14, 1997.

IMO. Instituto de Moléstias Oculares. **Pais precisam estar atentos ao glaucoma congênito.** São Paulo: IMO, 2022. Disponível em: <https://imo.com.br/pais-precisam-estar-atentos-ao-glaucoma-congenito>. Acesso em: 07 mar. 2025.

JAYARAM, H.; KOLKO, M.; FRIEDMAN, D. S.; GAZZARD, G. Glaucoma: now and beyond. **Lancet**, v. 402, 10414, p. 1788-1801, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01289-8.

KHOR, C. *et al.* PITX2 and FOXC1 gene mutations in hereditary glaucoma. **Journal of Pediatric Ophthalmology**, v. 39, n. 5, p. 189-194, 2021.

KIM, M. J.; LIM, S. A.; RYU, I. H. Clinical Features and Surgical Outcomes of Primary Congenital Glaucoma: A Review. **Ophthalmology Science**, v. 7, n. 2, p. 122-130, 2020.

KOHLER, L. *et al.* Tonometry in pediatric glaucoma: challenges and solutions. **Journal of Pediatric Ophthalmology**, v. 44, n. 1, p. 14-19, 2021.

KURJI, D. K.; DAMJI, K. Answer: Can you identify this condition? Primary congenital glaucoma. **Can Fam Physician**, v. 58, n. 4, p. 412-413, 2012.

LEITE, A.; ROLIM-DE-MOURA, C. Referral reasons for evaluating childhood glaucoma in a tertiary service. **Arquivos Brasileiros de oftalmologia**, v. 85, n. 5, p. 465-471, 2022.

LIU, Y. *et al.* The role of FOXC1 mutations in congenital glaucoma: pathogenesis and clinical implications. **Ophthalmic Genetics**, v. 42, n. 4, p. 367-374, 2021.

MANDAL, A. K.; CHAKRABARTI, D. Update on congenital glaucoma. **Indian Journal Ophthalmol**, v. 59, p. 145-157, 2011.

MANDAL, A. K.; CHATTOPADHYAY, A.; GUPTA, S. K. Clinical Spectrum and Management of Congenital Glaucoma. **Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus**, v. 56, n. 3, p. 163-174, 2019.

MANSBERGER, S. L.; GORDON, M. O. Mechanisms of Glaucoma development and progression. **Survey of Ophthalmology**, v. 60, n. 1, p. 1-12, 2015.

MOORE, D. B.; TOMKINS, O.; BEN-ZION, I. A review of primary congenital glaucoma in the developing world. **Surv Ophthalmol**, v. 58, n. 3, p. 278-285, 2013.

MURPHY, C. *et al.* CYP1B1 mutations in congenital glaucoma: implications for clinical practice. **Genetics in Medicine**, v. 22, n. 7, p. 953-960, 2020.

PREFEITURA MUNICIPAL DE ARACAJÚ. **Triagem neonatal**: Prefeitura reforça importância dos testes preventivos em bebês recém-nascidos. 2023. Disponível em: https://www.aracaju.se.gov.br/noticias/104057/triagem_neonatal_prefeitura_reforca_importancia_dos_testes_preventivos_em_bebes_recem-nascidos.html. Acesso em: 07 mar. 2025.

SANGERMANO, R. *et al.* Genetic causes of congenital glaucoma. **Ophthalmic Genetics**, v. 41, n. 5, p. 409-419, 2020.

SILVA, M. I. **Diagnóstico do Glaucoma Congênito** – Revisão Sistemática. 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/20857>. Acesso: em 12 mar. 2025.

SNELL, R. S.; LEMP, M. A. **Histologia Clínica para Medicina**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GLAUCOMA. **O que é glaucoma congênito**. Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2022. Disponível em: <https://sbgzinha.sbglaucoma.org.br/o-que-e-glaucoma-congenito/>. Acesso em: 24 fev. 2025.

TAMÇELIK, N. *et al.* Demographic features of subjects with congenital glaucoma. **Indian Journal Ophthalmol**, v. 62, n. 5, p. 565-569, 2014. DOI: 10.4103/0301-4738.126988.

TAYLOR, D.; HOYLE, C. **Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. 4. ed. London: Elsevier, 2014.

VASCONCELOS, A. T. *et al.* Glaucoma drainage devices in children: an updated review children Facebook Twitter. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 87, n. 6, e2021-0338, 2024.

VIEIRA, J. M. *et al.* Glaucoma congênito - desafios do diagnóstico precoce, tratamento e acompanhamento. **Revista médica de Minas Gerais**. v. 28, supl.7, p. 6-9, 2018.

VIEIRA, J. M. *et al.* Glaucoma congênito: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 1, p. 35-40, 2016.

WEINREB, R. N.; AUNG, T.; MEDEIROS, F. A. Fisiopatologia e tratamento do glaucoma: uma revisão. **JAMA**, v. 311, p. 1901–1911, 2014.

CAPÍTULO VII

DOENÇAS RARAS NO BRASIL: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E INTERVENÇÕES FISIOTERAPÊUTICAS

Lucas Ramon da Silva Bonfim
Laysmara dos Santos Araújo
Ítalo Hiroshi Kishi

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, mapeou entre 5 mil e 8 mil doenças raras. O conceito de doenças raras adotado por esse grupo envolve características da doença e fatores epidemiológicos, com determinação de baixa prevalência (OMS, 2012). É importante notar que a definição epidemiológica varia entre diferentes países. No Brasil, por exemplo, em 2014, o Ministério da Saúde estabeleceu como doença rara aquela que possui prevalência abaixo de 65 a cada 100.000 pessoas (Brasil, 2014).

Pode-se considerar, em termos epidemiológicos, que a expressão “doença rara” determina grupos portadores de doenças raras e específicas quando vistas de forma isolada e são consideradas reduzidas, porém, quando são agrupadas, tornam-se visíveis em termos quantitativos. O Ministério da Saúde afirma que as doenças raras afetam 8% da população mundial e, dessa estimativa, 80% são de origem genética, advindas de mutações e heranças recessivas, e, no Brasil, são responsáveis pela segunda maior causa de morte na infância, enquanto os 20% restantes são de causas imunológicas, ambientais, infecciosas e outros (Pereira *et al.*, 2024).

Até maio de 2022, não havia uma definição internacionalmente reconhecida de doenças raras. Após a adoção da Resolução da Organização das Nações Unidas sobre Pessoas Vivendo com Doenças Raras, a *Rare Diseases International* realizou um evento na Assembleia Mundial de Saúde, em Genebra, quando foi proposta uma definição universal de DR: Uma doença rara é uma condição médica com um padrão específico de sinais, sintomas e achados clínicos que afetam até uma a cada 2 mil pessoas (Wainstock; Katz, 2023).

As doenças raras têm tido cada vez mais reconhecimento dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), com destaque para a Atenção Primária à Saúde (APS), que, em tese, participa do acolhimento, encaminhamento e monitorização desses indivíduos, atrelando serviços especializados no SUS (Lima; Ferreira; Ribeiro; 2022). Pessoas com doenças raras têm o direito garantido pela Constituição Federal de serem diagnosticadas e seus tratamentos devem ser feitos de forma exclusiva e individual por uma equipe multiprofissional e, em sua maioria, o sistema de saúde deve investir capital para realizá-los, por isso é que diversos setores de pesquisa de

doenças raras no mundo vêm crescendo e investindo para disponibilizar esses diagnósticos mais rapidamente, e tratamentos que não possuem a necessidade de despender muitos recursos (Novaes; De Soárez, 2019).

Mesmo assim, muitos pacientes enfrentam dificuldades no acesso a esse serviço dentro da rede pública de saúde, como dificuldade em ter um diagnóstico, ausência de protocolos, falta de profissionais qualificados, impedimentos para conseguir medicamentos e outros (Austríaco-Teixeira; Da Silva, 2025).

Atualmente, com o avanço das tecnologias, doenças que eram consideradas sem cura estão sendo tratadas com abordagem personalizada e direcionada à mutação genética de cada indivíduo e, com isso, são criadas expectativas acerca da perspectiva de vida baseada no tratamento (Azevedo *et al.*, 2023). Portanto, o uso de novas tecnologias é fundamental para acelerar o diagnóstico e a descoberta de novos tratamentos, sendo essa uma meta do Consórcio Internacional de Pesquisa sobre as Doenças Raras e suas corporações para melhoria do sistema (Perígolo *et al.*, 2022).

Além disso, já foi constatado que é elevado o custo para cuidar de pessoas com doenças raras que foram diagnosticadas tardiamente, podendo causar, também, danos físicos e psicológicos (Perígolo *et al.*, 2022). Diante disso, os altos custos, as questões éticas e a necessidade de ensaios clínicos continuam sendo uma barreira a ser superada (Azevedo *et al.*, 2023), visto que novas tecnologias estão em desenvolvimento para otimizar a personalização do tratamento e acompanhamento. Por isso, novas estratégias em setores específicos precisam ser usadas para que haja melhoria da qualidade do sistema de saúde (Perígolo *et al.*, 2022).

No Brasil, há escassez de dados genéticos das doenças raras que afetam os humanos. Esses dados, normalmente, limitam-se a pesquisas sobre patologias específicas; além disso, a maioria desses dados são advindos de pesquisas internacionais realizadas em território brasileiro, sendo restringidos ao público, exceto os trabalhos publicados em revistas ou apresentados em congressos (Pereira *et al.*, 2024). Além disso, a maioria dos estudos são conduzidos com a população norte-americana e europeia, carecendo de dados acerca da população indígena e afrodescendente, o que compromete ainda mais a personalização do tratamento, visto que a população brasileira é miscigenada.

Diagnóstico e tratamento

Inicialmente, é fundamental ressaltar que o diagnóstico preciso de doenças raras exerce papel central no manejo clínico, permitindo a implementação de terapias adequadas, a prevenção de intervenções desnecessárias e a redução de efeitos adversos associados a tratamentos inadequados. Nas doenças raras de origem genética, a identificação da variante causadora e do padrão de herança proporciona informações críticas aos pacientes e familiares, orientando sobre o risco de transmissão para as gerações futuras e subsidiando decisões relacionadas ao planejamento reprodutivo (Marwaha *et al.*, 2022), bem como aos cuidados que devem ser tomados durante o pré-natal e pós-natal.

Apesar dos avanços recentes, o diagnóstico dessas condições continua sendo um desafio clínico, frequentemente caracterizado por atrasos que podem variar de meses a décadas, o que acarreta a peregrinação do paciente por vários médicos. Fatores como fenótipo, idade do paciente e disponibilidade de recursos diagnósticos especializados influenciam significativamente o tempo até a confirmação diagnóstica, que, em média, situa-se entre quatro e cinco anos, podendo ultrapassar uma década em casos específicos. Essa realidade, conhecida como “odisseia diagnóstica”, evidencia a necessidade de estratégias diagnósticas integradas e mais eficientes (Poli *et al.*, 2024).

Além disso, Iriart *et al.* (2019) identificaram percursos terapêuticos longos para o diagnóstico, desconhecimento de profissionais sobre doenças raras, dificuldades de transporte, acesso a especialistas, exames diagnósticos e complementares e acesso a medicamentos e alimentos de alto custo como importantes barreiras enfrentadas por pacientes e familiares em diferentes municípios brasileiros. De maneira geral, embora tenha havido algumas iniciativas para abordar o tema das doenças raras no Brasil, ainda existem desafios a serem enfrentados em relação à representação política, acesso a terapias e cobertura para procedimentos diagnósticos (Pascarelli; Pereira, 2022).

Com base nisso, é notória a importância da realização de um pré-natal adequado, visto que, durante o acompanhamento, vários testes e exames são realizados na tentativa de diagnósticos de doenças genéticas. Esses diagnósticos são necessários para evitar que os fenótipos se manifestem em sua completude logo nos primeiros anos de vida da criança.

Até 2014, as doenças raras eram diagnosticadas e tratadas no Brasil em centros especializados, como serviços de genética médica em hospitais universitários (HU) ou serviços de referência em triagem neonatal (SRTN). Esses centros estavam localizados, principalmente, em grandes cidades e capitais e ofereciam diagnóstico de DR por meio de laboratórios clínicos e, especialmente, laboratórios de pesquisa. A maioria dos testes genéticos não era oferecida pelo Sistema Único de Saúde, com exceção do cariótipo (Giugliani *et al.*, 2016).

Sob esse viés, o acesso ao diagnóstico genômico para doenças raras varia significativamente entre os países, refletindo desigualdades socioeconômicas e estruturais. Em nações de alta renda, o sequenciamento do exoma completo (WES) e do genoma (WGS) já são frequentemente empregados como exames de primeira linha. Esses métodos baseiam-se em tecnologias de sequenciamento paralelo massivo (*Massively Parallel Sequencing* – MPS), que permitem analisar de forma abrangente as regiões codificantes ou todo o genoma humano, proporcionando identificação mais precisa das variantes genéticas responsáveis por diversas condições raras (Chung; Chu; Chung, 2022). Contudo, ainda é muito complicado realizar a análise desses macro-dados, o que remonta a uma ampliação de estudos na área da genômica que vão melhorar a qualidade do diagnóstico.

Antes da difusão dessas tecnologias, pacientes eram submetidos a múltiplas consultas, exames laboratoriais e procedimentos invasivos sem obter diagnóstico definitivo, em razão da

heterogeneidade clínica e genética das mais de seis mil doenças raras conhecidas. Logo, os benefícios clínicos do WES são evidentes: meta-análises indicam que, aproximadamente, 48% dos pacientes diagnosticados por essa técnica tiveram mudanças significativas em seu manejo terapêutico, incluindo ajustes farmacológicos e encaminhamentos multidisciplinares (Quaio *et al.*, 2025).

Contudo, o acesso a essas tecnologias ainda apresenta grande disparidade global. Países desenvolvidos utilizam WES e WGS como exames de primeira linha, enquanto nações de baixa e média renda e/ou países em desenvolvimento permanecem dependentes de avaliações clínicas convencionais, testes bioquímicos, citogenética ou painéis gênicos, em função de restrições financeiras e escassez de profissionais especializados. Essa desigualdade evidencia a urgência de políticas públicas voltadas à democratização do acesso a métodos genômicos avançados (Poli *et al.*, 2024).

Além das tecnologias de sequenciamento genômico, a inteligência artificial (IA) tem se mostrado promissora no diagnóstico e manejo de doenças raras. Modelos de IA permitem analisar grandes volumes de dados clínicos, identificando padrões e auxiliando na tomada de decisões, mesmo em contextos com informações limitadas. Sua integração com tecnologias emergentes, como telessaúde e sensores vestíveis, contribui para monitoramento contínuo, diagnóstico mais rápido e personalização do tratamento, representando um avanço importante na redução da “odisséia diagnóstica” e na otimização do cuidado multidisciplinar (Wojtara *et al.*, 2023).

No contexto brasileiro, políticas públicas têm avançado para reduzir barreiras e estruturar redes de atenção integrada. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria nº 199/2014) organiza linhas de cuidado e serviços de referência, enquanto o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) permite o rastreio precoce de doenças genéticas ainda no período neonatal. Por outro lado, a Rede Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras (RNDR) articula centros especializados, bancos de dados e protocolos clínicos, buscando reduzir o tempo até o diagnóstico e garantir acesso a tratamentos adequados (Pascarelli *et al.*, 2022).

Portanto, o tratamento de doenças raras exige abordagem terapêutica integrada que combine estratégias farmacológicas e não farmacológicas, personalizadas de acordo com as necessidades do paciente. Entre as intervenções farmacológicas, destacam-se medicamentos órfãos, terapias enzimáticas de reposição, terapias gênicas e fármacos sintomáticos específicos, todos orientados por protocolos nacionais e internacionais. Simultaneamente, o manejo multidisciplinar, envolvendo fisioterapia, terapia ocupacional, acompanhamento nutricional e suporte psicológico, é essencial para otimizar resultados clínicos, preservar funções, promover autonomia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Christoudolou; Aristeidou; Zamba-Papanicolau, 2025).

Atuação fisioterapêutica nas síndromes genéticas raras

A atuação fisioterapêutica em síndromes genéticas raras organiza-se como cuidado longitudinal, individualizado e interdisciplinar, voltado para promover ganhos funcionais, prevenir complicações secundárias e favorecer a autonomia e a qualidade de vida. Conseqüentemente, esse cuidado envolve desde estratégias de fortalecimento muscular e alongamento para prevenção de deformidades até o treinamento funcional e respiratório em condições que comprometem o desenvolvimento motor e cardiorrespiratório (Alvarenga *et al.*, 2025).

Dessa forma, quando iniciada precocemente e ajustada às necessidades específicas de cada síndrome, pode potencializar marcos motores, reduzir a progressão de incapacidades e contribuir para a inclusão social dos pacientes. Evidências recentes demonstram que programas de reabilitação em doenças raras neuromusculares resultam em ganhos clínicos relevantes em capacidade funcional e resistência física, reforçando a importância da reabilitação estruturada no manejo dessas populações (Alzahraini *et al.*, 2024).

Em condições específicas, como atrofia muscular espinhal (AME), é notório que avaliações periódicas, planejamento reabilitador abrangente e tecnologias assistivas/robóticas contribuem para melhores desfechos motores e respiratórios no contexto das novas terapias modificadoras de doença (Silva *et al.*, 2021). Para subgrupos com hipotonia, obesidade e baixa aptidão física, como na síndrome de Prader–Willi, o treinamento de resistência progressiva é factível e pode aumentar força e função quando supervisionado e individualizado, complementando intervenções comportamentais e nutricionais (Shields *et al.*, 2022)

Além disso, a fisioterapia neurológica tem se destacado como campo de suporte relevante no manejo da síndrome genética de Tourette (ST), sobretudo por meio do uso de técnicas de estimulação cerebral não invasiva (ENI). Segundo Dyke, Jackson e Jackson (2022), métodos como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) podem modular a excitabilidade cortical em regiões associadas à produção de tiques, como a área motora suplementar, contribuindo para a redução da frequência e intensidade dos sintomas.

Nesse contexto, a atuação fisioterapêutica não se restringe apenas à aplicação da neuromodulação, mas, também, à integração com programas de reabilitação motora e estratégias de controle postural, de modo a otimizar a funcionalidade global e minimizar o impacto dos movimentos repetitivos sobre a musculatura. Assim, o fisioterapeuta atua de forma estratégica dentro da equipe multiprofissional, promovendo intervenções seguras e individualizadas que ampliam o potencial terapêutico das técnicas de ENI (Dyke; Jackson; Jackson, 2022).

No que concerne à síndrome de West, o fisioterapeuta tem papel crucial ao atuar diminuindo sequelas motoras e obtendo marcos motores. A utilização de métodos e técnicas terapêuticas como alongamentos, mobilização articular, equoterapia, hidroterapia, método *Bobath*, *Therasuit* e *Cuevas Medek Exercises* podem ser empregados para obter avanços seguindo às

etapas do desenvolvimento motor da criança. A fisioterapia respiratória pode ser empregada ao tratamento, utilizando-se técnicas e manobras específicas para trazer mais qualidade de vida, visto que pode haver déficit nos músculos respiratórios, comprometendo seu funcionamento (Pereira *et al.*, 2021).

Paralelo a isso, a atuação da fisioterapia na Síndrome de Charcot-Marie-Tooth (CMT) atua diretamente na redução das limitações funcionais causadas pela fraqueza muscular distal, atrofia progressiva e deformidades ortopédicas. As principais condutas envolvem o fortalecimento muscular associado à facilitação neuromuscular proprioceptiva (FNP), técnicas que favorecem a ativação de grupos musculares enfraquecidos e preservam a amplitude de movimento. Além disso, o treino de equilíbrio e marcha tem papel essencial na prevenção de quedas, ao passo que o uso de órteses tornozelo-pé contribui para a correção postural, alinhamento dos pés e maior segurança durante a deambulação (Ribeiro *et al.*, 2021).

Como recursos complementares, destacam-se a hidroterapia, que utiliza propriedades físicas da água para promover fortalecimento e relaxamento muscular, e as abordagens tecnológicas, como a realidade virtual e gameterapia, que ampliam a motivação e a adesão ao tratamento. Nos casos em que há comprometimento respiratório, a fisioterapia respiratória, com técnicas de expansão pulmonar e ventilação não invasiva, torna-se essencial para prevenir complicações cardiorrespiratórias. Dessa forma, a combinação dessas condutas contribui para a preservação da funcionalidade, manutenção da autonomia e melhora da qualidade de vida dos pacientes com CMT (Ribeiro *et al.*, 2021).

Ademais, o método *Bobath* tem sido amplamente utilizado em condições neurológicas e demonstrou eficácia na regulação do tônus muscular, melhoria da coordenação motora e controle postural em pacientes com síndromes genéticas raras, como a síndrome de Ehlers-Danlos. Nesse sentido, a abordagem estimula movimentos normativos por meio de técnicas de manuseio específicas e participação ativa do paciente, favorecendo o desempenho funcional nas atividades da vida diária (Aksoy *et al.*, 2013).

O *Cuevas Medek Exercises* (EMC) é um método terapêutico desenvolvido para aprimorar o controle postural e o equilíbrio em indivíduos com deficiências motoras, incluindo aqueles com distúrbios neurológicos como paralisia cerebral (Novak; Morgan, 2019). Esse método, desenvolvido pelo fisioterapeuta chileno Ramon Cuevas, concentra-se em promover respostas posturais automáticas e padrões de movimento funcionais por meio de exercícios específicos e interações dinâmicas com um terapeuta. Seu objetivo é desafiar o sistema de controle postural do indivíduo, introduzindo perturbações controladas e incentivando respostas ativas, melhorando, em última análise, o equilíbrio e a mobilidade funcional (Cuevas, 2012).

Já o uso do método *Therasuit*[®] apresenta um impacto positivo no aprimoramento da função motora grossa em crianças e adultos, especialmente quando aplicado em protocolos intensivos e individualizados. Nesse sentido, durante a análise dos estudos, observou-se avanços significativos no equilíbrio, no controle postural, na força muscular e na progressão nos marcos motores (Baptista *et al.*, 2023).

Diante disso, a fisioterapia se apresenta como uma abordagem promissora no manejo das síndromes raras, uma vez que integra diversos recursos terapêuticos, técnicas de reabilitação motora e estratégias de prevenção de complicações. Além disso, evidencia-se sua capacidade de promover melhorias na funcionalidade, na autonomia e na qualidade de vida dos pacientes (Alvarenga *et al.*, 2025).

Logo, verifica-se a importância e a necessidade dos profissionais de fisioterapia na reabilitação e acompanhamento de pacientes com determinadas doenças genéticas, uma vez que os conhecimentos acerca das terapias que são utilizadas podem melhorar significativamente a qualidade de vida do paciente. Acerca disso, é relevante citar que esses profissionais precisam conhecer as doenças genéticas e os mecanismos que desencadeiam os fenótipos de tais síndromes ou doenças, para que tenham êxito no tratamento da pessoa nessas condições.

Conclusão

Apesar dos avanços na área da saúde, ainda existem inúmeras barreiras a serem superadas para que se alcance um manejo realmente eficaz das doenças raras, especialmente no contexto brasileiro. No Brasil, a escassez de dados epidemiológicos e científicos sobre essas enfermidades dificulta a formulação de políticas públicas robustas e a tomada de decisões clínicas mais assertivas. Soma-se a isso as falhas estruturais do Sistema Único de Saúde, como a falta de profissionais devidamente qualificados para lidar com essas condições específicas, a limitação no acesso a exames de alta complexidade e o elevado custo tanto para a obtenção de um diagnóstico preciso quanto para a realização de tratamentos adequados.

Diante desse cenário desafiador, torna-se essencial adotar abordagens integradas que envolvam o fortalecimento das políticas públicas, a ampliação da rede de atenção especializada e o uso estratégico de tecnologias emergentes. O avanço tecnológico no campo do diagnóstico, aliado à implementação de ferramentas de inteligência artificial, tem se mostrado promissor ao oferecer suporte na identificação precoce dessas doenças e na personalização das intervenções terapêuticas. Esse novo modelo contemporâneo de cuidado promove uma mudança significativa na trajetória clínica dos pacientes, reduzindo o sofrimento associado à chamada “odisseia diagnóstica”, o longo e desgastante percurso até a obtenção de um diagnóstico, e proporcionando tratamentos mais eficazes e direcionados às necessidades individuais de cada paciente.

Nesse contexto, a fisioterapia desempenha um papel fundamental, especialmente quando associada a um diagnóstico precoce e a terapias medicamentosas específicas. A atuação fisioterapêutica, quando integrada ao plano de cuidados desde os estágios iniciais da doença, pode contribuir significativamente para a manutenção das funções motoras, a prevenção de complicações secundárias e a promoção de uma melhor qualidade de vida para as pessoas que convivem com doenças raras.

Referências

AKSOY, G. *et al.* The effectiveness of bobath treatment approach in physiotherapy of case with ehlers-danlos syndrome. **J Arthritis**, v. 5, n. 1, p. 100191, 2016. DOI:10.4172/2167-7921.1000191.

ALVARENGA, B. G. *et al.* Perfil de doenças genéticas atendidas na clínica escola de fisioterapia em um centro universitário de Itabira, Minas Gerais. **Research, Society and Development**, v. 14, n. 6, e3714648959, 2025.

ALZHRANI, A. *et al.* Intervenções fisioterapêuticas para pacientes com distúrbios raros de desgaste muscular de origem genética: uma revisão sistemática e meta-análise. **Cureus**, v. 16, n. 8, e66349, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.66349>.

AZEVEDO, K. J. P. L. R. *et al.* Avanços na terapia genética para doenças genéticas raras. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 1484–1490, 2023. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i8.10989>.

AUSTRÍACO-TEIXEIRA, P.; DA SILVA, M. DE G. B. Atenção humanizada a pacientes com síndromes raras: perspectivas na prática médica em hospitais públicos. **Aracê**, v. 7, n. 7, p. 37833–37839, 2025.

BAPTISTA, P. P. A.; FURTADO, A. C. A.; FERNANDES, T. G. *et al.* Positive impact of the Theraputmethod on gross motor function of children with autism spectrum disorder: case series. **Frontiers in Neurology**, v. 14, n. 1, p. 1-18, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. **Portaria GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em: 10 set. 2025.

CHRISTODOULOU, C. C.; ARISTEIDOU, D.; ZAMBA-PAPANICOLAOU, E. Uma revisão abrangente das terapias farmacológicas e não farmacológicas para a doença de Huntington. **Medical Research Archives**, v. 13, n. 2, p. 1-20, 2025. DOI: <https://doi.org/10.18103/mra.v13i2.6279>.

CHUNG, C. C. Y.; CHU, A. T. W.; CHUNG, B. H. Y. Doenças raras emergentes como uma prioridade global de saúde pública. **Frontiers in Public Health**, v. 10, e1028545, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1028545>.

CUEVAS RJCCMEIC. **Cuevas medek exercise**. 2012.

DYKE, K.; JACKSON, G.; JACKSON, S. Estimulação cerebral não invasiva como terapia: revisão sistemática e recomendações com foco no tratamento da síndrome de Tourette. **Experimental Brain Research**, v. 240, p. 341–363, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06229-y>.

GIUGLIANI, R. *et al.* Rare disease landscape in Brazil: report of a successful experience in in-born errors of metabolism. **Orphanet Journal Rare Disease.**, v. 11, n. 1, 76, 2016.

IRIART, J. A. B. *et al.* From the search for diagnosis to treatment uncertainties: challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 10, p. 3637-3650, 2019.

LIMA, M.; FERREIRA, J.V.G.; RIBEIRO, T. R. Análise do manejo de doenças raras no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. **Revista Científica do Tocantins**, v. 2, n. 2, p. 1–14, 2022.

MARWAHA, S.; KNOWLES, J. W.; ASHLEY, E. A. Um guia para o diagnóstico de doenças raras e não diagnosticadas: além do exoma. **Genome Medicine**, v. 14, n. 23, 28 fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01026-w>.

NOVAES, H. M. D.; DE SOÁREZ, P. C. Doenças raras, drogas órfãs e políticas para a incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde: repercussões sobre a teoria e prática da Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Sociologias**, v. 21, n. 51, p. 332-365, 2019.

NOVAK, I.; MORGAN, C. High-risk follow-up: early intervention and rehabilitation. **Handb Clin. Neurol.**, v. 162, p. 483-510, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00023-0.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Bulletin of the World Health Organization. **Coming together to combat rare diseases**, v. 90, n. 6, p. 401-476, 2012.

PASCARELLI, D. B. N.; PEREIRA, E. L. Doenças raras no Congresso Nacional brasileiro: análise da atuação parlamentar. **Caderno de Saúde Pública**, v. 38, n. 6, e00167721, 2022.

PEREIRA, P. S. *et al.* Intervenção fisioterapêutica na síndrome de West: revisão de literatura. **Multidebates**, v. 5, n. 3, p. 140–148, 2021.

PEREIRA, J. G. S. *et al.* Doenças genéticas raras em humanos no nordeste brasileiro: uma revisão sistemática. **Aracê**, v. 6, n. 3, 5 dez. 2024. DOI: <https://doi.org/10.56238/arev6n3-366>.

PERÍGOLO, L. B. da T. *et al.* A ampliação do teste do pezinho no Brasil e suas implicações relativas à triagem neonatal, detecção das doenças raras e anormalidades congênitas. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 16, p. 1-6, 2022. DOI: <https://doi.org/10.25248/REAMed.e10861.2022>.

POLI, C.; REBOLLEDO-JARAMILLO, B.; LAGOS, C. Decodificando fenótipos herdados complexos em doenças raras: a iniciativa DECIPHERD para doenças raras não diagnosticadas no Chile. **European Journal of Medical Genetics**, 2024.

QUAIO, C. R. D. C. *et al.* Uma década de sequenciamento completo do exoma na Neurologia brasileira: dos insights do passado ao futuro perspectivas. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 83, n. 4, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0045-1807715>.

RIBEIRO, A. A. S. *et al.* Intervenção fisioterapêutica nos acometimentos neuromusculares em pacientes portadores da Síndrome de Charcot-Marie-Tooth. **Revista Científica Ipedss: A ciência a favor da saúde e sociedade**, v. 1, n. 1, p. 73-83, 2021.

SHIELDS, N. *et al.* Progressive resistance training in young people with Prader-Willi syndrome: protocol for a randomised trial (PRESTO). **BMJ Open**, [S.l.], v. 12, n. 12, e060306, 2022.

SILVA, J. R. *et al.* A contribuição da fisioterapia no tratamento da atrofia muscular espinhal (AME): revisão integrativa. **Revista Brasileira de Terapias Físicas**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 1-10, 2021.

WAINSTOCK, D.; KATZ, A. Advancing rare disease policy in Latin America: a call to action. **Lancet Reg Health Am**, v. 18, 100434, 2023.

WOJTARA, M. *et al.* Inteligência artificial no diagnóstico e tratamento de doenças raras. **Clinical and Translational Science**, [s. l.], v. 16, n. 11, p. 2106-2111, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.13619>.

CAPÍTULO VIII

POLÍTICAS PÚBLICAS E DIFICULDADES FAMILIARES COM AS DOENÇAS RARAS NO BRASIL

Lucas Ramon da Silva Bonfim
Ítalo Hiroshi Kishi
Laysmara dos Santos Araújo
Wyllyane Rayana Chaves Carvalho

Introdução

É salutar traçar uma linha do tempo que nos localize frente às doenças raras para, assim, podermos enxergar quais são os atores desse cenário. Em 2013, em torno de 300 milhões de pessoas viviam com uma patologia considerada rara, ou seja, 4% da população mundial (Ophanet, 2013). Recentemente, esse número foi atualizado. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) afirmam que aproximadamente 400 milhões de indivíduos sofrem com alguma Doença Rara (DR) no mundo (Marqui, 2020).

Especificamente, no Brasil, são 65 indivíduos afetados a cada 100.000, ou seja, 1,3 de indivíduos a cada 2.000 pessoas, acometendo entre 16 e 17 milhões de brasileiros. Cerca de 80% dessas ocorrências têm origem genética e, mesmo classificadas como raras, somam um grupo significativo da população, tornando-se um problema de saúde pública no país (Davico et al., 2024).

Há diversos parâmetros para considerar uma DR ao redor do mundo, porém há um consenso que caracteriza que uma enfermidade que atinge um número pequeno de pessoas é considerada rara (Pascarelli; Pereira, 2022). No Brasil, o cuidado com as pessoas com DR se divide em dois eixos, as de origem genética e as não genética. As de origem genética, inclui transtorno de início tardio, anomalias congênitas, erros inatos do metabolismo e deficiência intelectual; as de origem não genética, inclui doenças inflamatórias, infecciosas e autoimunes (Felix et al., 2022).

As DR podem ser congênitas ou podem se manifestar ao longo da vida; as doenças genéticas podem impactar a vida em diferentes faixas etárias e podem estar ligadas a abortos espontâneos, defeitos congênitos em recém-nascidos, deficiências físicas e intelectuais e câncer em adultos. Essas alterações podem ser hereditárias ou não hereditárias e podem ter como fator de risco a exposição a teratógenos na gravidez, idade materna ou paterna, consanguinidade, histórico familiar e outros (Santos et al. 2020).

As doenças raras afetam a qualidade de vida desses indivíduos, pois elas podem ser degenerativas, progressivas, crônicas ou incapacitantes, podendo levar à morte (Amaral; Rego, 2020). Com isso, torna-se indispensável o investimento em formação profissional, incluindo capacitação de médicos, da família e equipes multiprofissionais para o manejo inicial e para o fluxo de referência e contrarreferência (Cardoso-Júnior et al., 2023).

Apesar das tentativas do Sistema Único de Saúde (SUS) de minimizar as desigualdades e melhorar o acesso e a integralidade da saúde, a regulamentação e a operacionalização das políticas públicas permanecem como um obstáculo impositivo à saúde da população desde sua criação (Lopes-Júnior et al., 2022). Os serviços de referência de doenças raras ainda são poucos e, atualmente, o atendimento às DR em território nacional é realizado, principalmente, em hospitais universitários. Considerando o território e a população brasileira, há instalações insuficientes para atender à população com DR (De Oliveira, 2023).

Políticas públicas para doenças raras no Brasil

Ao pensar sobre as doenças raras de uma maneira coletiva, e não as especificidades que compõem esse termo de doenças raras (no plural), ou mesmo doenças genéticas, deve-se pensar na atuação das políticas públicas eficazes nos níveis globais e nacionais para, assim, haver um maior empenho em melhorar a qualidade de vida dessa população (Brotto; Rosaneli, 2021).

No Brasil, políticas públicas que demandam atenção ou assistência à saúde para a população de doenças raras no país são cada vez mais debatidas. Os eixos de debate envolvem desde questões como acesso aos medicamentos e atenção multidisciplinar a alternativas terapêuticas. A primeira abordagem nacional mais abrangente sobre a temática ocorreu em 2009 durante o I Congresso Brasileiro de Doenças Raras, culminando, cinco anos depois, na promulgação da Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que trata sobre a Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com Doença Rara (PNAIPDR), visando garantir o cuidado integral e de qualidade às pessoas com doenças raras dentro do Sistema Único de Saúde (Brasil, 2014).

É importante salientar que, apesar de o Ministério da Saúde ter publicado a referida portaria no âmbito do Sistema Único de Saúde, essa população ainda luta no enfrentamento do desamparo frente às peculiaridades e dificuldades de seus tratamentos. A construção dessas políticas voltadas para doenças genéticas raras no Brasil envolvem uma cadeia importante de organização dos serviços de saúde, acesso a tecnologias e medicamentos, formação de profissionais e atenção primária (Pascarelli; Pereira, 2022). Embora represente um avanço significativo, sua implementação ainda enfrenta desafios de financiamento, desigualdade regional e judicialização (Cunico et al., 2023; Coutinho, 2025; Ribeiro; Büttenbender, 2024).

Ainda assim, a política em questão tem papel fundamental no direito à saúde dessas pessoas e na visibilidade dentro do SUS, com objetivos claros de reduzir a mortalidade e

morbimortalidade, bem como melhorar a qualidade de vida, o acesso à informação, o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno, além de promover a integração e articulação dos serviços de saúde por meio da Rede Brasileira de Doenças Raras. Dessa forma, o eixo regulatório que a PNAIPDR estabeleceu foram as diretrizes para prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação no âmbito do SUS (Brasil, 2014; Pascarelli; Pereira, 2022).

Pensando na execução dessas políticas em saúde para pessoas com doenças raras, entende-se que um aspecto central nesse campo é a triagem neonatal, com destaque para a Política Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), promulgada em 2001 pela Portaria nº 822, com o objetivo de promover o diagnóstico precoce de doenças de manifestações tardias, porém assintomáticas no período neonatal, e o impacto na saúde e no desenvolvimento da criança (Brasil, 2001). A PNTN engloba o escopo das seguintes doenças raras: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita, deficiência de biotinidase e toxoplasmose congênita (Brasil, 2023).

Atualmente, pretende-se estabelecer de forma robusta a PNTN na Rede de Atenção à Saúde (RAS), a partir da organização da rede e dos fluxos. No entanto, os principais gargalos seriam paralisações do rastreamento neonatal por problemas de contratação laboratorial, compra/entrega de insumos, dificuldades na implantação da ampliação da triagem neonatal, defasagem dos valores de procedimentos relacionados à triagem neonatal e indicadores de processo (tempos entre a chegada da amostra, liberação do resultado e data da primeira consulta). (Brasil, 2023).

Ressalta-se a importância do teste do pezinho ampliado, a triagem neonatal mais comum, que permite a detecção precoce de doenças metabólicas e genéticas. Essa estratégia representa um dos pontos mais eficazes na redução da morbimortalidade associada às doenças raras, por possibilitar encaminhamento imediato e início precoce do tratamento. No entanto, a efetividade dessa política depende diretamente da Atenção Primária à Saúde (APS), que deve ser capaz de realizar suspeição clínica, encaminhamento adequado e acompanhamento longitudinal dos pacientes (Santos et al., 2020).

Retomando a PNAIPDR, no que tange ao acesso, diagnóstico e terapias, há progressos contínuos, mas ainda aquém da universalidade prevista pelo SUS. A ampliação de protocolos para fornecimento de medicamentos de alto custo, especialmente após a implementação da política, tem contribuído para maior inclusão, mas o processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e os mecanismos de custeio permanecem como gargalos estruturais (Bomfim et al., 2023; Cunico et al., 2023; Mega, 2025).

As terapias gênicas e celulares se destacam como alternativas inovadoras para doenças raras, porém, ainda enfrentam entraves relacionados ao custo elevado, à necessidade de infraestrutura altamente especializada e à garantia de eficácia e segurança em longo prazo (Barbosa et al., 2024; Leite et al., 2024). Embora a disponibilidade de testes genéticos te-

na aumentado, ainda existem barreiras significativas de acesso, seja pela concentração dos serviços em grandes centros, seja pela escassez de geneticistas no país (Marqui, 2020; Abreu et al., 2021; Lima et al., 2021).

A regionalidade e aplicação de medidas emergem como conflitos de desigualdades regionais, sobretudo em áreas do Nordeste onde há maior prevalência de certas doenças genéticas raras e menor oferta de serviços especializados; nesse sentido, o fortalecimento das redes regionais de atenção se mostra imprescindível (Pereira et al., 2024).

Experiências recentes com telemedicina e telegenética têm contribuído para reduzir barreiras de acesso, permitindo a comunicação direta entre municípios e centros de referência em genética humana. Indicando que essas ferramentas aumentam a satisfação dos profissionais, qualificam condutas clínicas e ampliam o alcance do aconselhamento genético, representando um recurso estratégico para a equidade no SUS (Sobrinho et al., 2021; Sobrinho et al., 2022).

Outro desafio recorrente é a judicialização da saúde, frequentemente acionada para garantir acesso a medicamentos e terapias de alto custo. Embora cumpra o papel de assegurar direitos individuais, a judicialização provoca efeitos colaterais na alocação de recursos e na sustentabilidade financeira do SUS. Pesquisas enfatizam a importância de estruturar políticas que reduzam a dependência do judiciário, incorporando mecanismos administrativos de negociação de preços, avaliação de custo-efetividade e financiamento estável (Nunes; Lehfeld, 2021; Ribeiro; Büttendbender, 2024).

A biossíntese das políticas públicas para doenças genéticas raras no Brasil demonstra avanços importantes, mas revela, também, desafios estruturais persistentes. Apresentando ações que necessitam de melhorias, como: (I) ampliar a triagem neonatal e fortalecer a atuação da APS no diagnóstico precoce; (II) consolidar ambulatorios de genética médica e equipes multiprofissionais; (III) garantir modelos estáveis de financiamento e ATS adaptados ao contexto brasileiro; (IV) expandir o uso de telemedicina e telegenética como forma de reduzir desigualdades regionais; e (V) desenvolver estratégias jurídicas e institucionais que reduzam a judicialização excessiva, conciliando o direito à saúde com a sustentabilidade fiscal (Abreu et al., 2021; Cunico et al., 2023; Silva et al., 2024; Coutinho, 2025).

A PNAIPDR representa um marco regulatório importante, buscando promover diagnóstico precoce, atenção integral e acesso a terapias. Entretanto, sua implementação ainda enfrenta limitações práticas e demanda maior articulação com a atenção básica, além de investimentos em infraestrutura e capacitação profissional (Haag; Fatuch, 2021; Pascarelli; Pereira, 2022; Cardoso-Júnior et al., 2023).

Em 2009, dando continuidade à normatização aos direitos dos pacientes, o Governo Federal emitiu a portaria nº 1.820, que dispôs sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde. Em seu artigo 3º, a portaria ressalta: “Toda pessoa tem direito ao tratamento adequado e no tempo certo para resolver o seu problema de saúde”. Além disso, outro instrumento nor-

mativo emitido foi o Código de Ética Médica, criado em termos de resolução feita pelo Conselho Federal de Medicina 2.217/18 que, em seu capítulo V, regulou as relações com os pacientes e com seus familiares, prevendo o dever médico de esclarecer as possibilidades e riscos dos tratamentos, bem como o acolhimento do paciente e o socorro imediato em casos graves e urgentes, e ainda proibindo o abandono do paciente por parte do médico, exceptuando nos casos que prejudiquem o desempenho ou o relacionamento do médico com o usuário (Ribeiro; Büttenbender, 2024).

Dificuldades familiares

A família é o grupo primário no qual o ser humano está inserido, sendo assim, a dinâmica que a família constrói mediante a doença rara de um filho é específica para cada qual (Brotto; Rosaneli, 2021), existe uma mútua relação entre a saúde e a família, e isso acaba por influenciar investigações de todas as especialidades nesse campo da saúde/doença (Machado, 2009).

O enfrentamento das doenças raras de origem genética no Brasil revela um cenário marcado por múltiplas dificuldades para os pacientes e suas famílias. De acordo com o Ministério de Direitos Humanos e Cidadania, estima-se que, aproximadamente, 13 milhões de brasileiros convivem com essas condições, caracterizadas por alta heterogeneidade clínica e baixo conhecimento científico, o que reforça sua relevância em saúde pública (Santos et al., 2020; Davico et al., 2024).

Entre os maiores desafios está a demora no diagnóstico correto, muitas vezes decorrente da sobreposição de sintomas com doenças comuns. Esse atraso compromete o manejo clínico adequado, intensifica o sofrimento familiar e gera trajetórias terapêuticas longas e frustrantes, conhecidas como “itinerários terapêuticos” (Roque et al., 2021; Riegel; Schmitz, 2022; Aureliano et al., 2023).

Existe uma característica no meio familiar que, após o diagnóstico, vem a procura pela responsabilização da doença. Logo, cresce uma variância dos sentimentos, sensações e sintomas, tendo por base a culpa, inutilidade, depressão e ansiedade sobre a idealização de uma criança perfeita. É interessante perceber as características psicológicas da relação entre família e doença, mediante o desenvolvimento das funções que cada membro familiar possui. Por vezes, sentimentos negativos permanecem, pois não há um espaço para falar sobre o impacto que a doença traz ao núcleo da família (Oliveira et al., 2016).

É notório que uma característica que é comum às famílias que possuem uma doença sem cura é o que diz respeito ao cuidador, os primeiros cuidadores do doente crônico serão sempre os familiares. Associado a isso, existem quatro características comuns às famílias que têm no seu meio pessoas com doenças raras: a) a doença tem a tendência de dominar a vida familiar; b) o desenvolvimento de relações mais acentuadas entre a pessoa e a família; c) a capacidade de adaptação da família ao exterior diminui; e d) as famílias com doentes tendem a isolar-se ou sua rede de contatos é restrita (Alves et al., 2007; Cardoso et al., 2012).

Com base no mencionado acima, é perceptível que as famílias enfrentam um grande desafio quando uma pessoa com doença rara nasce na família. Um dos maiores desafios enfrentados, na maioria das vezes, é o diagnóstico, visto que muitas doenças raras não são conhecidas, existem poucos médicos geneticistas no Brasil e poucas clínicas voltadas para tais problemas, o que acarreta dificuldades de acesso, por estas estarem localizadas nos grandes centros urbanos. Nessa linha de raciocínio, Soares, Araújo e Bellato (2016) e Iriart *et al.* (2019) relatam que a peregrinação entre os serviços de saúde constitui o desafio mais marcante nos itinerários terapêuticos das famílias de pacientes com doenças raras. Segundo os autores, a falta de informações fidedignas sobre os serviços ofertados, o despreparo profissional, bem como a falta de conhecimento dos fluxos de atendimentos contribuem para o diagnóstico tardio, o desgaste físico e emocional, angústias e futuro incerto.

Após esse longo processo para descoberta, outras dificuldades vão surgindo, tais como a busca por conhecimento, a falta de letramento em saúde, a falta de recursos financeiros e a ausência de um plano de saúde comprometem ainda mais o acompanhamento e tratamento, indo ao encontro à necessidade de políticas públicas que possam prover um tratamento, caso exista. Luz e Silva (2015) destacam que a ocorrência de uma DR acaba por fragilizar todo o seio familiar da pessoa afetada, principalmente no que se refere às necessidades prioritárias que giram em torno do processo de adoecimento, como o conhecimento acerca da doença, as estruturas de apoio especializado, a aceitação e inserção social, bem como a privacidade da vida pessoal e familiar

Sob essa perspectiva, as doenças raras exigem abordagens multidisciplinares e, muitas vezes, terapias inovadoras de alto custo. Contudo, a insuficiência de políticas públicas para garantir acesso universal ao “medicamento órfão” resulta em desigualdades de cuidado. Famílias, frequentemente, relatam dificuldades para obter medicamentos, seja por entraves burocráticos, seja pela inexistência de alternativas terapêuticas disponíveis no SUS (Lopes *et al.*, 2022; Pascarelli; Pereira, 2022; Nascimento *et al.*, 2023). Essa realidade impõe não apenas ônus financeiro, mas, também, carga emocional adicional aos cuidadores (Davico *et al.*, 2024).

As questões psicossociais constituem outro eixo de dificuldades. O cuidado de um familiar com doença rara envolve desgaste emocional, estigma social e insuficiência de apoio psicológico. Associações de pacientes têm desempenhado papel importante no suporte psicossocial, mas carecem de maior integração com as políticas públicas e de investimentos consistentes (Costa *et al.*, 2022; Carvalho *et al.*, 2024). A falta de educação em saúde voltada às especificidades das doenças raras deixa muitas famílias sem orientações adequadas para lidar com o cotidiano da condição (Leite *et al.*, 2024).

A judicialização do acesso a tratamentos emerge como uma alternativa recorrente diante das lacunas regulatórias e orçamentárias. Embora represente um meio de efetivar o direito constitucional à saúde, a via judicial expõe as fragilidades do sistema e gera incertezas e desigualdades entre famílias com diferentes níveis de acesso à justiça (Amaral; Rêgo, 2020;

Duarte; Vidal, 2020; Marqui, 2020). Esse fenômeno, além de evidenciar falhas estruturais, reforça a necessidade de políticas públicas mais consistentes e menos dependentes de pressões judiciais (Metzger et al., 2021).

No momento, há um caminhar lento frente a programas políticos e investigações científicas nesse campo, embora não haja tratamentos específicos para inúmeras doenças raras, tanto no que tange ao prolongamento de vida quanto para a qualidade desta. Em contrapartida, um número menor de doenças consegue ter significativo progresso, devido a investigações e à solidariedade social. A demora em ter um diagnóstico pode trazer risco para a vida dos pacientes, assim como aumentar possíveis gastos com exames e realizar uma série de consultas e prescrições medicamentosas inadequadas. Esse tempo de diagnóstico pode variar de meses a anos, sendo que a média de espera a se fechar o diagnóstico é de três anos e estipula-se que aconteçam de dois a três diagnósticos preliminares, sendo necessário seis ou sete exames antes da confirmação da doença rara (Felipe et al., 2020).

Segundo Brotto e Rosaneli (2023), em todos os âmbitos, a demora pelo diagnóstico traz muito sofrimento e complexidade no processo de cuidado e até mesmo aceitação da condição de luto da saúde perfeita. Foi possível perceber que em cada especificidade de uma doença rara ou ultrarrara tem-se um processo jurídico ou diálogo com a secretarias de saúde e equipe médica, mas toda pessoa e família que possui doença rara deveria ser acolhida psicologicamente e, assim, entender o momento que está vivendo, entender suas dúvidas e emoções.

Conclusão

Nesse contexto, o papel do SUS e das políticas públicas torna-se fundamental, pois há grandes dificuldades enfrentadas por pessoas com doenças raras no Brasil, que vão desde o diagnóstico ao tratamento terapêutico. Além das próprias pessoas, há também as dificuldades enfrentadas pelos familiares e/ou cuidadores, visto que são inúmeros os problemas enfrentados pré e pós-diagnóstico, principalmente por não ter o conhecimento necessário para atuar diante de tal condição.

A superação dessas barreiras depende do fortalecimento de políticas públicas inclusivas, da atualização de políticas existentes, da ampliação de redes de apoio comunitário e do investimento contínuo em educação e formação de profissionais de saúde, visto que o número de doenças raras, principalmente as genéticas, vem aumentando a cada ano. Compreender essas complexidades é de suma importância para que profissionais, gestores e a sociedade civil possam responder de forma mais eficaz e serem assertivos no diagnóstico e no tratamento, avançando rumo a um sistema de saúde mais equitativo, inclusivo e solidário às pessoas que convivem com condições raras no país.

Atrelado a isso, os familiares e pessoas com doenças raras ficarão mais respaldados, uma vez que as políticas públicas melhoram a qualidade do atendimento e atenção combinados

com um profissional qualificado que possa atuar diretamente com essas pessoas fornecendo as informações necessárias para o cuidado e saúde.

Referências

ABREU, T. *et al.* Do surgimento à extinção: a trajetória de um serviço ambulatorial de genética médica no Brasil. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 19, n. 68, 2021.

ALVES, L. C. *et al.* A influência das doenças crônicas na capacidade funcional dos idosos do município de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 8, p. 1924-1930, 2007.

AMARAL, M. B.; REGO, S. Doenças raras na agenda da inovação em saúde: avanços e desafios na fibrose cística. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 12, 2020.

AURELIANO, W. *et al.* Uma questão de família: agenciamento em torno do diagnóstico para doenças raras hereditárias. **Vivência: Revista de Antropologia**, v. 1, n. 61, 2023.

BARBOSA, R. S. *et al.* Terapia gênica e terapia celular para doenças genéticas: Revisão dos avanços recentes e desafios na aplicação clínica das terapias para doenças hereditárias. **Journal of Medical and Biosciences Research**, v. 1, n. 5, p. 126–140, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Portaria GM/MS no 822/GM, de 06 de junho de 2001. **Diário Oficial da União** de 07 de junho de 2001, seção 1, p. 162.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Gabinete do Ministro. Portaria no 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. **Diário Oficial da União**. 12 Feb 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Relatório anual de dados do PNTN; monitoramento aos estados do PNTN. CGSH/DAET/SAS/MS, Brasil. 2023.

BROTTO A, ROSANELI C. Vulnerabilidades de cuidadores familiares de pacientes com doenças raras: uma revisão integrativa. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 22, n. 2, p. 659-673, 2021.

BROTTO, A. M.; ROSANELI, C. F. E a história do cuidador, quem conta? Narrativas dos cuidadores familiares nas doenças raras no Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p.31060-31077, 2023. DOI:10.34119/bjhrv6n6-346

BOMFIM, S. *et al.* Avanços na terapia genética para doenças genéticas raras. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 1484–1490, 2023.

CARDOSO, L. *et al.* O cuidador e a sobrecarga do cuidado a saúde de pacientes egressos de internação psiquiátrica. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, n. 4, p. 517-523, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002012000400006>.

CARDOSO JÚNIOR, L. M.; ARAGÃO, M. M.; BUENO, L. S. M. Formação de um residente de Medicina de Família e Comunidade no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 18, n. 45, p. 3155, 2023.

CARVALHO, N. D. M.; NEVES, R. DE O.; PRAZERES, V. M. G. Liga Acadêmica de Doenças Raras do Amazonas como ferramenta para o conhecimento e divulgação das doenças raras: Relato de experiência. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 3, p. e13813345427, 2024.

COSTA, C. *et al.* As associações de doenças raras em Portugal: Uma fonte importante de apoio psicossocial. **Psicologia**, v. 36, n. 2, p. 108–118, 2022.

CUNICO, C.; VICENTE, G.; LEITE, S. N. Initiatives to promote access to medicines after publication of the Brazilian Policy on the Comprehensive Care of People with Rare Diseases. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 18, n. 1, 2023.

COUTINHO, B. Políticas públicas e o desafio do acesso ao tratamento para pacientes com doenças raras. **Aracê**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 961–976, 2025. DOI: <https://doi.org/10.56238/are-v7n1-059>.

DAVICO, C. da A. *et al.* A importância da equipe multiprofissional no tratamento de doenças neuromusculares raras. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 21, n. 6, p. e5162, 2024.

DE OLIVEIRA, B. M. **Caracterização epidemiológica e de procedimentos diagnósticos para doenças raras no Brasil**: um estudo baseado na Rede Nacional de Doenças Raras. Tese de Doutorado em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2023. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/276127/001201525.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 set. 2025.

DUARTE, L. G. M.; VIDAL, V. L. O direito fundamental à saúde e as doenças raras: considerações acerca do controle de políticas públicas pelo Supremo Tribunal Federal. **Revista de Direito Sociais e Políticas Públicas**, v. 5, n. 2, p. 43, 2020.

FELIPE, R. *et al.* Fatores de vulnerabilidades em itinerários terapêuticos de Doenças Raras: uma revisão integrativa. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 8, n. 3, p. 1-13, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v8i3.6014>.

FÉLIX, T. M. *et al.* Epidemiology of rare diseases in Brazil: protocol of the Brazilian Rare Diseases network (RARAS-BRDN). **Orphanet journal of rare diseases**, v. 17, n. 1, p. 84, 2022.

HAAG, A.; FATUCH, M. O. C. Fibrose cística no Brasil: expectativa de vida e seus desafios / Cystic fibrosis in Brazil: life expectancy and its challenges. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 60094–60102, 2021.

IRIART, J. A. B. *et al.* From the search for diagnosis to treatment uncertainties: challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. **Cien Saude Colet.**, v. 24, n. 10, p. 3637-3650, 2019.

LEITE, L. *et al.* Terapias Crispr-Cas9 para doenças genéticas raras: avanços recentes e desafios. **Revista Contemporânea**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. e5352–e5352, 2024. DOI: <https://doi.org/10.56083/rcv4n8-040>.

LIMA, G. E. dos S. *et al.* Perfil dos pacientes atendidos em ambulatório de genética médica em um Centro Universitário De Belém, Pará, Amazônia. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, ano 06, ed. 03, v. 11, p. 48-62, 2021. DOI: [10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/ambulatorio-de-genetica](https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/ambulatorio-de-genetica).

LOPES, F. *et al.* A lacuna regulatória de medicamentos órfãos impacta na disponibilidade de alternativas terapêuticas no Brasil? **Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacéuticas**, [s. l.], v. 51, n. 2, 2022. DOI: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n2.98783>.

LOPES-JÚNIOR, L. C. *et al.* Health Policies for Rare Disease Patients: a scoping review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 19, n. 22, 15174, 2022.

LUZ, S. G.; SILVA, M. R. S.; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 5, p. 395-400, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500067>.

MACHADO, M. M. P. (2009). **Adesão o Regime Terapêutico: Representações das Pessoas com IRC sobre o contributo dos Enfermeiros**. Tese de Mestrado em Educação na Especialidade de Educação para a Saúde. Instituto de Educação e Psicologia). Disponível em: <http://revistas.rcaap.pt/millennium/article/view/8228/5843>. Acesso em: 10 set. 2025.

MARQUI, A. B. T. Doenças genéticas raras e judicialização no Brasil. **Saúde (Santa Maria)**, v. 46, n. 2, 2020.

MEGA, P. A incorporação de tecnologias em saúde para doenças raras no SUS. **Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia**, [s. l.], v. 3, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2018.v3.s1.p.5>.

METZGER, P. B. *et al.* Tratamento endovascular de aneurisma sacular aórtico associado à doença de Adamantiades-Behçet. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 20, 20:e20200201, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200201>.

NASCIMENTO, L.; ANDRADE, M.; ZIMMERMANN, I. Estratégias de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para medicamentos para doenças raras: uma revisão rápida de escopo. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 15, n. 2, p. 116–128, 2023.

NUNES, D. H.; LEHFELD, L. S. Saúde e doenças raras: análise de judicialização acerca do acesso ao tratamento e suas limitações. **Revista Brasileira de Políticas Públicas**, v. 11, n. 1, 2021.

OLIVEIRA, A. P. B. *et al.* Qualidade de vida de pacientes em hemodiálise e sua relação com mortalidade, hospitalizações e má adesão ao tratamento. **Brazilian Journal Nephrology**, v. 38, n. 4, p. 411-420, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160066>.

ORPHANET. **Políticas de Doenças Raras**. 2013. Disponível em: www.orpha.net/comsor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?Ing=EN. Acesso em: 10 set. 2025.

PASCARELLI, D. B. N.; PEREIRA, É. L. Doenças raras no Congresso Nacional brasileiro: análise da atuação parlamentar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 6, 2022.

PEREIRA, J. *et al.* Doenças genéticas raras no nordeste brasileiro: uma revisão sistemática bibliométrica. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, [s. l.], v. 17, n. 13, p. e13823–e13823, 2024. DOI: <https://doi.org/10.55905/revconv.17n.13-341>.

RIBEIRO, L. C.; BÜTTENBENDER, P. L. O Direito dos pacientes portadores de doenças raras no Brasil e dificuldades encontradas do diagnóstico ao tratamento. **Caderno Pedagógico**, v. 21, n. 12, p. e10422, 2024.

RIEGEL, B. A.; SCHMITZ, J. Itinerário terapêutico na doença rara e a importância da enfermagem nesse processo. **Enfermagem em Foco**, v. 13, 13:e-20228, p. 1-7, 2022.

ROQUE, M. H. G. *et al.* Abordagem de crise miastênica infanto-juvenil: relato de caso. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e567101220893, 2021.

SANTOS, C. S. dos. *et al.* Identificação de doenças genéticas na Atenção Primária à Saúde: experiência de um município de porte médio no Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 15, n. 42, p. 2347–2347, 2020.

SILVA, L. C. da *et al.* Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR): uma revisão de literatura. **Europub Journal of Health Research**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. e4953, 2024. DOI: <https://doi.org/10.54747/ejhrv5n2-003>.

SOARES, J. L.; ARAUJO, L. F. S.; BELLATO, R. Cuidar na situação de adoecimento raro: vivência da família e sua busca por amparo dos serviços de saúde. **Saúde & Sociedade**, v. 25, n. 4, p. 1017-1030, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-12902016162301>.

SOBRINHO, M. *et al.* Teleinterconsulta médica no cuidado de crianças com suspeita de doenças raras: relato de experiência de um estudo piloto no Brasil durante a pandemia de COVID-19. **Latin American Journal of Telehealth**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2022. DOI: [https://doi.org/10.32443/2175-2990\(2022\)414](https://doi.org/10.32443/2175-2990(2022)414).

SOBRINHO, M. *et al.* Website para informação sobre doenças raras de origem genética: primeiro passo para telegenética em Minas Gerais, Brasil. **Latin American Journal of Telehealth**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 138–153, 2021. DOI: [https://doi.org/10.32443/2175-2990\(2020\)366](https://doi.org/10.32443/2175-2990(2020)366).

CAPÍTULO IX

FERRAMENTAS TECNOLÓGICAS DA GENÉTICA APLICADAS À SAÚDE

Guilherme Fernandes Sales
Anderson da Silva Carneiro
Lucas Santana Gomes
Leandro Pereira Rezende

Introdução

O avanço da biotecnologia e da bioinformática nas últimas duas décadas transformou profundamente a prática médica, abrindo espaço para a chamada medicina genômica. Desde a conclusão do Projeto Genoma Humano, tornou-se possível mapear em larga escala variações genéticas associadas a doenças, o que permitiu diagnósticos mais precisos e o desenvolvimento de abordagens personalizadas de prevenção e tratamento (Wijmenga, 2021; Brlek *et al.*, 2024).

Entre as inovações mais relevantes, destacam-se as técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) e, mais recentemente, o sequenciamento completo do genoma (WGS). Essas metodologias possibilitam não apenas a detecção de mutações pontuais, mas também de variantes estruturais, como deleções e duplicações de segmentos gênicos e cromossômicos, alterações no número de cópias e expansões de repetições dos genes. Tais recursos vêm sendo aplicados em diferentes contextos clínicos, incluindo oncogenômica, doenças raras, farmacogenômica, triagem neonatal e doenças infecciosas (Sahajpal *et al.*, 2021; Cipri *et al.*, 2022; Cohen *et al.*, 2022).

Paralelamente, o aumento exponencial do volume de dados genômicos trouxe novos desafios relacionados à interpretação clínica. Estima-se que cada genoma contenha milhões de variantes, das quais apenas uma fração apresenta relevância patogênica (Karczewski *et al.*, 2020; Rehm, 2017). Nesse cenário, ferramentas computacionais, bancos de dados internacionais e, mais recentemente, a inteligência artificial (IA) desempenham papel central no processo de análise, reduzindo o tempo de revisão e aumentando a acurácia diagnóstica (Lupski *et al.*, 2020; De la Vega *et al.*, 2021; Król *et al.*, 2023).

A integração de múltiplas tecnologias também tem impulsionado a identificação de novas associações genótipo-fenótipo. Estudos recentes, por exemplo, no campo dos transtornos do neurodesenvolvimento, mostram que a análise combinada de variantes raras, mutações *de novo* e alterações estruturais, amplia a compreensão da arquitetura genética de doenças complexas (Satterstrom *et al.*, 2020; Trost *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a incorporação de ferramentas tecnológicas aplicadas à genética na saúde representa não apenas um avanço científico, mas um marco na transição para a medicina personalizada, em que decisões clínicas passam a ser orientadas pelo perfil genômico de cada indivíduo. O presente capítulo revisa criticamente essas tecnologias, discutindo seus principais campos de aplicação, benefícios, limitações e perspectivas futuras.

Ferramentas tecnológicas na genética

Sequenciamento de nova geração (ngs) e sequenciamento completo do genoma (WGS)

O desenvolvimento do sequenciamento de nova geração (NGS) e, posteriormente, do sequenciamento completo do genoma (WGS) representa um dos marcos mais importantes da medicina genômica contemporânea. Essas tecnologias possibilitam a análise em larga escala do material genético, permitindo a identificação de variantes germinativas e somáticas com alta acurácia e custo progressivamente reduzido. O impacto clínico dessas metodologias é notório em diversas áreas, incluindo desde a oncogenômica à farmacogenômica, iniciando desde a triagem neonatal até as doenças infectocontagiosas (Cipri *et al.*, 2022; Brlek *et al.*, 2024).

Ao contrário de painéis gênicos direcionados, o WGS amplia o escopo de investigação ao incluir regiões não codificantes que compõem cerca de 98% do genoma humano e desempenham papel regulatório essencial. Isso permite detectar não somente mutações pontuais em regiões exônicas, como também variantes em promotores, enhancers e regiões intergênicas, além de variações estruturais complexas (Król *et al.*, 2023). A incorporação desses recursos na medicina vem modificando profundamente a forma como diagnósticos são estabelecidos e como terapias personalizadas são propostas, tornando-os cada vez mais especializados.

Sequenciamento de longa leitura

Embora o NGS, baseado em leituras curtas, tenha se consolidado como padrão na última década, ainda existem limitações para o mapeamento de regiões altamente repetitivas e para a detecção de variantes estruturais complexas. Sob esse viés, surgiram as tecnologias de longa leitura, como PacBio HiFi e *Oxford Nanopore*, que permitem maior continuidade na montagem genômica e melhor resolução haplotípica. Estudos demonstram que o uso do HiFi-GS quadruplica a detecção de variantes raras em comparação com o sequenciamento de curta leitura, especialmente em doenças genéticas pediátricas (Cohen *et al.*, 2022).

Além disso, o sequenciamento de longa leitura tem se mostrado particularmente útil para identificar expansões de repetições, inversões e variantes em regiões de difícil acesso, muitas vezes invisíveis às plataformas convencionais. Essas características tornam a tecnologia uma ferramenta indispensável para a elucidação de casos não resolvidos por métodos tradicionais, reforçando seu papel no diagnóstico de doenças raras e na caracterização de síndromes genéticas complexas (Cohen *et al.*, 2022).

Optical Genome Mapping (OGM)

Outra inovação recente é o *Optical Genome Mapping* (OGM), uma tecnologia citogenômica de alta resolução que permite identificar todas as classes de variantes estruturais (SVs) cromossômicas, incluindo grandes deleções, duplicações e translocações, além de variações no número de cópias (CNVs). O OGM vem sendo incorporado em laboratórios clínicos como uma alternativa aos métodos clássicos, como o cariótipo, o FISH (Hibridização *in situ* por fluorescência) e a *microarray* cromossômico (CMA), oferecendo maior abrangência diagnóstica em um único ensaio (Sahajpal *et al.*, 2021).

Sua aplicabilidade já é evidente em análises pré-natais, no diagnóstico de doenças genéticas constitucionais e na caracterização de neoplasias hematológicas. Por unificar em uma só metodologia a capacidade de detectar alterações antes identificadas por múltiplas técnicas, o OGM desponta como uma ferramenta promissora para tornar o diagnóstico genético mais eficiente e acessível em diferentes cenários clínicos.

Bancos de dados genômicos e *Big Data*

O crescimento exponencial de dados genômicos impulsionou a criação de grandes bancos de dados, como o *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), o *Genome Aggregation Database* (gnomAD) e o MSSNG, voltado para estudos de autismo. Esses repositórios permitem não somente a comparação de variantes em diferentes populações, mas ainda a descoberta de novas associações genótipo-fenótipo, fundamentais para a prática da medicina personalizada (Trost *et al.*, 2022; Król *et al.*, 2023).

A diversidade populacional é um fator crítico nesse processo. Enquanto bancos internacionais fornecem uma visão global, bases de dados locais refletem variações específicas de populações sub-representadas, reduzindo vieses e ampliando a precisão diagnóstica. Esse movimento de integração entre *big data* e genética clínica fortalece a capacidade preditiva da genômica, ao mesmo tempo que levanta desafios éticos e técnicos relacionados à privacidade e à padronização dos dados.

Inteligência artificial e aprendizado de máquina

A interpretação clínica do genoma continua sendo um dos principais gargalos na prática da medicina genômica. Cada indivíduo apresenta milhões de variantes, das quais apenas uma fração mínima possui impacto patogênico. Para enfrentar esse desafio, a inteligência artificial (IA) e o aprendizado de máquina têm se consolidado como ferramentas centrais, acelerando a análise e aumentando a acurácia diagnóstica.

Plataformas baseadas em IA, como o GEM (*Fabric Genomics*), demonstraram capacidade de reduzir drasticamente o tempo de revisão, priorizando automaticamente genes candidatos a partir da integração de dados fenotípicos e genômicos. Em estudos comparativos, o sistema

alcançou mais de 90% de acerto na identificação dos genes causais, incluindo variantes estruturais, mesmo em análises realizadas sem dados parentais (De La Vega *et al.*, 2021). Assim, a IA surge como um catalisador da medicina de precisão, com impacto especial no diagnóstico de doenças raras.

Atualmente, há uma necessidade de ferramentas para análise e interpretação dos resultados, visto que os macrodados produzidos ainda não são totalmente entendidos, o que evidencia o surgimento de novas ferramentas tecnológicas aplicadas na genética. Diante disso, para entender melhor a genômica clínica, as alterações encontradas precisam ser entendidas em nível molecular e fisiológico, o que demanda tempo para análise e estudo.

Integração multiômica

Finalmente, a integração entre diferentes camadas de dados biológicos – genômica, transcriptômica, epigenômica, proteômica e metabolômica – representa a fronteira atual da biomedicina. Essa abordagem, denominada “multiômica”, permite compreender a interação entre variantes herdadas e alterações somáticas, revelando mecanismos complexos de doenças multifatoriais. Na oncologia pediátrica, por exemplo, a análise integrada já tem permitido caracterizar mecanismos de resistência terapêutica e identificar novos alvos moleculares (Cipri *et al.*, 2022).

Do mesmo modo, em doenças raras e neurodesenvolvimentais, a integração multiômica tem ampliado a compreensão da arquitetura genética, permitindo diagnósticos mais robustos e potenciais intervenções terapêuticas (Brlek *et al.*, 2024). Essa convergência de tecnologias reforça a ideia de que a medicina do futuro será orientada não apenas pelo genoma isoladamente, mas por um ecossistema de informações biológicas integradas (Li *et al.*, 2021).

Diante disso, é notório que a multiômica é uma ciência bastante complexa por envolver diferentes mecanismos de abordagens ao mesmo tempo que consegue abranger os diferentes produtos biológicos que são de interesse para a compreensão na genética. Ao integrar RNA, metabólitos, proteínas e epigenética, é possível ter uma visão mais completa e ampla do problema, haja vista que o problema não ocorre de forma isolada.

Aplicações em saúde

Oncogenômica

A oncogenômica é uma das áreas mais beneficiadas pelo avanço das ferramentas genômicas. O uso de NGS e WGS possibilitou a identificação de mutações germinativas e somáticas que dirigem o desenvolvimento tumoral, além de permitir a distinção entre cânceres hereditários e esporádicos. Essas informações são fundamentais para o diagnóstico, a estratificação prognóstica e a escolha de terapias direcionadas (Cipri *et al.*, 2022). Em tumores pediátricos, por exemplo, a caracterização genômica tem revelado mecanismos de resistência e novos alvos

terapêuticos, permitindo o desenvolvimento de protocolos mais eficazes e menos tóxicos (Cipri *et al.*, 2022).

Além disso, a integração de dados transcriptômicos e epigenômicos com o perfil mutacional amplia a compreensão da biologia tumoral, favorecendo a identificação de subtipos de câncer e de biomarcadores de resposta a tratamentos. Com isso, a oncogenômica vem consolidando a medicina personalizada, na qual decisões clínicas são orientadas pelo perfil molecular do tumor de cada paciente.

Outro fator importante associado à oncogenômica é que as ferramentas genômicas foram essenciais para o entendimento dos padrões de mutações encontrados em diversos tumores. Com tais ferramentas, foi observado que existem mutações passageiras e mutações condutoras. As mutações condutoras foram observadas repetidamente em genes que podem atuar no desenvolvimento ou na progressão do câncer. Enquanto as mutações passageiras não possuem um padrão, mas sim uma aleatoriedade.

Doenças raras

As doenças raras constituem um campo em que as tecnologias de sequenciamento têm impacto clínico imediato. Estima-se que existam mais de 7 mil doenças raras, a maioria de origem genética, muitas vezes com manifestações clínicas inespecíficas e de difícil diagnóstico. O uso de NGS, WES e WGS tem aumentado significativamente a taxa de diagnóstico que, em alguns contextos, pode ultrapassar 50% dos casos (Cohen *et al.*, 2022).

O sequenciamento de longa leitura, aliado a algoritmos de priorização baseados em inteligência artificial, tem permitido a detecção de variantes complexas, como expansões em *tandem* e rearranjos estruturais, frequentemente ausentes em testes convencionais (De La Vega *et al.*, 2021). Essas ferramentas não apenas reduzem o tempo de diagnóstico, como também auxiliam na identificação de novas associações genótipo-fenótipo, contribuindo para o avanço do conhecimento científico sobre essas condições.

As novas ferramentas de sequenciamento e interpretação dos resultados dessa técnica tem contribuído para o rastreamento de doenças genéticas, bem como para um diagnóstico mais rápido e preciso no que tange às doenças raras. Nesse contexto, é importante a precocidade do diagnóstico para que o tratamento seja iniciado e tenha êxito, visto que algumas doenças genéticas podem manifestar o fenótipo associado logo no início da vida.

Farmacogenômica

A farmacogenômica aplica a informação genética individual para orientar o uso de medicamentos com o objetivo de maximizar a eficácia terapêutica e reduzir reações adversas. Polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de fármacos, como os do sistema CYP450, influenciam diretamente a resposta a tratamentos em áreas como oncologia, cardiologia e psi-

quiatria. O desenvolvimento de painéis farmacogenômicos baseados em NGS permite avaliar simultaneamente múltiplos genes de relevância clínica, integrando esses dados à prática médica (Brlek *et al.*, 2024).

Na prática clínica, essa abordagem já é utilizada para guiar a prescrição de anticoagulantes, antidepressivos e agentes quimioterápicos, reduzindo eventos adversos e aumentando a efetividade do tratamento. Assim, a farmacogenômica representa uma das aplicações mais diretas da medicina de precisão na rotina assistencial. É notório que as pessoas respondem de forma diferente aos medicamentos, ao passo que um mesmo medicamento pode ter reações diferentes em pacientes diferentes. Nesses casos, a farmacogenômica auxilia na compreensão de como esses fatores se manifestam.

Medicina reprodutiva e pré-natal

No campo da medicina reprodutiva, os avanços genômicos ampliaram as possibilidades de diagnóstico pré-natal e de aconselhamento genético. Testes como o *Non-Invasive Prenatal Testing* (NIPT) utilizam DNA fetal circulante para identificar aneuploidias comuns, enquanto tecnologias como o *Optical Genome Mapping* (OGM) e o WGS oferecem a possibilidade de detectar variantes estruturais e mutações patogênicas em estágios precoces da gestação (Sahajpal *et al.*, 2021).

Além disso, a genética na medicina reprodutiva também se destaca pelos testes de diagnóstico já disponíveis, como o rastreamento genético pré-implantacional (PGT) realizado em embriões durante a fertilização *in vitro*, e os exames moleculares aplicados ao período pré-natal, que permitem a identificação de doenças monogênicas e alterações cromossômicas antes do nascimento. Apesar do avanço científico, esses métodos ainda não são utilizados em larga escala devido a fatores como o alto custo dos exames, a necessidade de equipamentos e equipes altamente especializadas, além de questões éticas e da limitação ao acesso em serviços públicos de saúde. Esses desafios explicam por que, apesar do potencial de ampliar a prevenção e o manejo de doenças hereditárias, tais recursos permanecem restritos a contextos específicos e, muitas vezes, a centros de referência.

Esses recursos são complementares às técnicas tradicionais e permitem identificar desde alterações cromossômicas amplas até mutações gênicas específicas, aumentando a acurácia diagnóstica. A implementação desses métodos reforça a importância de estratégias preventivas em saúde, com impacto potencial na redução da morbimortalidade associada a doenças genéticas.

Doenças neuropsiquiátricas e do neurodesenvolvimento

Outro campo de grande impacto é o estudo de transtornos do neurodesenvolvimento, como o espectro autista. A análise integrada de variantes raras, mutações *de novo* e alterações

estruturais têm ampliado a compreensão da arquitetura genética dessas condições (Trost *et al.*, 2022). Estudos de larga escala, como o projeto MSSNG, que reúne mais de 11 mil genomas completos, vêm identificando novas variantes associadas ao autismo e permitindo o desenvolvimento de escores poligênicos de risco, além de evidenciar a importância da abordagem multiômica. Essa estratégia, ao integrar dados genômicos, transcriptômicos, epigenômicos e proteômicos, possibilita uma visão mais abrangente dos mecanismos moleculares envolvidos, sendo essencial para avançar no entendimento de doenças complexas como os transtornos do neurodesenvolvimento (Trost *et al.*, 2022).

A utilização de WGS em larga escala também contribui para a diferenciação entre subtipos clínicos, oferecendo novas perspectivas para estratificação prognóstica e desenvolvimento de terapias personalizadas.

Doenças infecciosas

Por fim, a aplicação das ferramentas genômicas em doenças infecciosas tem ganhado destaque, sobretudo após a pandemia de covid-19. O sequenciamento genômico de patógenos permite monitorar mutações em tempo real, identificar variantes de interesse e direcionar estratégias de saúde pública. Além disso, a integração com dados de hospedeiros humanos possibilita investigar fatores genéticos de suscetibilidade e resistência a infecções, com potencial para guiar tanto o desenvolvimento de vacinas quanto de terapias antivirais (Król *et al.*, 2023).

O sequenciamento genômico, atualmente, contribui significativamente para o conhecimento do genoma dos patógenos e entender de que forma a farmacogenômica pode atuar na produção de medicamentos que atuem de forma mais precisa. Além disso, entender como o corpo atua na produção de imunoglobulinas em resposta a uns patógenos é crucial para a qualidade da saúde. Portanto, os estudos de associação entre genoma do patógeno e hospedeiros garantem uma abordagem mais ampla das relações de parasitismo, por exemplo.

Essa abordagem exemplifica a versatilidade das ferramentas tecnológicas aplicadas à genética, evidenciando que seu impacto ultrapassa a prática clínica individual e alcança dimensões coletivas de vigilância e controle epidemiológico.

Desafios e perspectivas

Apesar dos avanços expressivos das tecnologias genômicas, a implementação plena da medicina personalizada enfrenta diversos desafios. Um dos principais é a interpretação clínica das variantes genéticas. Cada genoma humano contém milhões de variantes, mas apenas uma pequena fração possui relevância patogênica comprovada. A maioria dos achados permanece classificada como variantes de significado incerto (VUS), o que limita sua aplicabilidade imediata em decisões médicas (Trost *et al.*, 2022). Essa dificuldade reforça a necessidade de atualização constante de bancos de dados e da integração de múltiplas camadas de informação, incluindo dados funcionais e clínicos.

Outro obstáculo é o desafio tecnológico e financeiro. Embora os custos de sequenciamento tenham diminuído drasticamente desde o Projeto Genoma Humano, o WGS ainda demanda infraestrutura avançada, com capacidade de armazenamento e processamento de grandes volumes de dados. Além disso, os países de baixa e média renda frequentemente enfrentam barreiras de acesso, o que acarreta riscos de ampliação das desigualdades em saúde (Brllek *et al.*, 2024). A equidade no acesso a tecnologias de alta qualidade é, portanto, um ponto crucial para que os benefícios da medicina genômica sejam universais.

Questões éticas, legais e sociais também assumem papel central nesse cenário. A privacidade dos dados genômicos é um tema de grande sensibilidade, visto que essas informações são permanentes, únicas e compartilhadas biologicamente entre familiares. A criação de bancos genômicos populacionais, embora fundamental para melhorar a representatividade, exige regulamentações rigorosas para proteger os indivíduos contra usos indevidos, como discriminação genética em seguros ou empregos (Król *et al.*, 2023). Além disso, o consentimento informado deve ser continuamente revisado, dado o caráter dinâmico da pesquisa em genômica.

Do ponto de vista científico, a integração multiômica é uma das maiores perspectivas futuras. Combinar dados de genômica, transcriptômica, epigenômica, metabolômica e proteômica permitirá compreender melhor as interações complexas que determinam fenótipos de saúde e doença. Essa abordagem já tem mostrado impacto na oncologia e nas doenças raras, possibilitando a identificação de mecanismos de resistência e de novos alvos terapêuticos (Cipri *et al.*, 2022; Brllek *et al.*, 2024). O avanço das tecnologias de terceira e quarta geração, como o sequenciamento de leitura longa, o sequenciamento de célula única, sequenciamento de exoma e genoma completo e a nanotecnologia, tende a expandir ainda mais esse horizonte.

Outra tendência promissora é o uso crescente da inteligência artificial (IA). Ferramentas de aprendizado de máquina já demonstraram eficiência na priorização de variantes e na interpretação automatizada de genomas, reduzindo tempo e custo do diagnóstico (De La Vega *et al.*, 2021). No futuro, espera-se que sistemas de suporte à decisão clínica baseados em IA sejam integrados diretamente à prática médica, oferecendo recomendações personalizadas em tempo real.

Por fim, vislumbra-se que a medicina genômica avance para um modelo de prevenção personalizada, em que indivíduos poderão conhecer seus riscos genéticos antes do surgimento da doença e adotar estratégias preventivas sob medida. Programas de triagem populacional por sequenciamento, hoje em caráter experimental, podem se tornar parte da rotina clínica nas próximas décadas. Entretanto, para que esse futuro seja alcançado, será essencial superar barreiras de custo, equidade, infraestrutura e ética, garantindo que os benefícios da biotecnologia sejam distribuídos de forma justa e responsável.

Conclusão

O avanço das ferramentas tecnológicas aplicadas à genética transformou de maneira profunda a prática médica contemporânea, inaugurando a era da medicina genômica e personalizada. O desenvolvimento de métodos de sequenciamento de alta resolução, aliado ao surgimento de tecnologias como o *Optical Genome Mapping* e a multiômica, os bancos de dados populacionais e o uso crescente da inteligência artificial, ampliou significativamente a capacidade de diagnóstico, prognóstico e intervenção terapêutica personalizada em diferentes áreas da saúde.

Essas inovações já demonstram impacto direto em campos como oncogenômica, doenças raras, farmacogenômica, medicina reprodutiva, neurogenética e doenças infecciosas, consolidando-se como ferramentas indispensáveis para uma abordagem clínica mais precisa e centrada no paciente. Entretanto, sua implementação plena ainda enfrenta desafios relevantes, que vão desde a interpretação das variantes genéticas até questões éticas, legais, sociais e de equidade no acesso.

As perspectivas futuras apontam para uma integração cada vez maior entre diferentes tecnologias – incluindo multiômicas e inteligência artificial – permitindo a construção de modelos preditivos mais robustos e a expansão da medicina preventiva personalizada. Nesse contexto, a consolidação da medicina genômica não deve ser vista apenas como um avanço científico, mas também como um compromisso social e ético de garantir que seus benefícios alcancem, de forma justa e equitativa, todas as populações.

Assim, este capítulo buscou apresentar uma visão crítica e abrangente das ferramentas tecnológicas aplicadas à genética na saúde, destacando seu potencial transformador, seus limites atuais e as direções que se desenham para o futuro. O cenário que se projeta é o de uma medicina cada vez mais orientada pelo genoma, em que ciência, tecnologia e humanidade se articulam em prol de uma prática clínica mais precisa, eficiente e inclusiva.

Referências

BRLEK, P. *et al.* Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives. **Cells**, v. 13, n. 504, p. 1-23, 2024.

CIPRI, S. *et al.* How genetics and genomics advances are rewriting pediatric cancer research and clinical care. **Medicina**, v. 58, n. 1386, p. 1–21, 2022.

COHEN, A. S. A. *et al.* Genomic answers for children: dynamic analyses of >1000 pediatric rare disease genomes. **Genetics in Medicine**, v. 24, p. 1336–1348, 2022.

DE LA VEGA, F. M. *et al.* Artificial intelligence enables comprehensive genome interpretation and nomination of candidate diagnoses for rare genetic diseases. **Genome Medicine**, v. 13, n. 153, p. 1–19, 2021.

KARCZEWSKI, K. J. *et al.* The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. **Nature**, v. 581, p. 434–443, 2020.

KRÓL, Z. J. *et al.* WGS Data Collections: how do genomic databases transform medicine? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3031, p. 1–15, 2023.

LI, Y. *et al.* Advances in bulk and single-cell multi-omics approaches for systems biology and precision medicine. **Briefings in bioinformatics** vol. 22, n. 5, 2021.

LUPSKI, J. R. *et al.* Clinical genomics and contextualizing genome variation in the diagnostic laboratory. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 20, n. 10, p. 995–1002, 2020.

REHM, H. L. Evolving health care through personal genomics. **Nature reviews. Genetics**, v. 18, n. 4, p. 259-267, 2017.

SAHAJPAL, N. S. *et al.* Optical genome mapping as a next-generation cytogenomic tool for detection of structural and copy number variations for prenatal genomic analyses. **Genes**, v. 12, n. 398, p. 1–11, 2021.

SATTERSTROM, F. K. *et al.* Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of Autism. **Cell**, v. 180, p. 568–584, 2020

TROST, B. *et al.* Genomic Architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. **Cell**, v. 185, n. 23, p. 4409–4427.e18, 2022.

WIJMENGA, C. From LD-based mapping to GWAS. **Nat Rev Genet.**, v. 22, p. 480–481, 2021.

CAPÍTULO X

EDUCAÇÃO EM GENÉTICA NA FORMAÇÃO EM SAÚDE: DESAFIOS E POTENCIALIDADES

Ana Luiza Rodrigues Holdefer
Murilo Ribeiro Alves Coimbra
Raquel Campos da Silva
Leandro Pereira Rezende

Introdução

Nas últimas décadas, os avanços em genômica e biotecnologia transformaram o campo da saúde, posicionando a genética como eixo central na compreensão dos mecanismos de saúde e doença. A medicina genômica, por exemplo, tem permitido diagnósticos mais precoces e precisos, além de tratamentos personalizados que consideram o perfil genético individual dos pacientes (Santos; Mourão; Oliveira, 2024).

Esse novo cenário traz novos desafios à formação dos profissionais de saúde que precisam atuar como mediadores entre o conhecimento científico e sua aplicação ética e social. A incorporação de práticas como o aconselhamento genético e a farmacogenômica exige competências específicas que ainda são pouco abordadas nos currículos tradicionais dos cursos da área da saúde (Santos; Mourão; Oliveira, 2024). Dessa forma, há lacunas significativas na educação genética tanto em termos de conteúdo quanto de metodologias pedagógicas, dificultando a atualização frente ao ritmo acelerado das descobertas científicas (Lopes *et al.*, 2021).

No contexto brasileiro, a qualificação em genética representa um componente estratégico para o fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS), principalmente diante dos desafios impostos pelas doenças raras e pela crescente demanda por práticas clínicas mais precisas e personalizadas. Diante disso, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), instituída pela Portaria nº 199/2014 do Ministério da Saúde, evidencia esse cenário ao reconhecer a genética como elemento essencial na atenção primária (Silva *et al.*, 2024).

A presença da genética na atenção básica exige que os profissionais de saúde estejam aptos para identificar sinais clínicos precoces, realizar encaminhamentos adequados e oferecer aconselhamento genético de forma ética e acessível. Essa atuação não se limita ao médico, mas envolve uma equipe multiprofissional cuja formação deve contemplar os fundamentos da genética clínica e suas implicações sociais. Assim, a capacitação desses profissionais é fundamental para que o SUS possa oferecer respostas eficazes às necessidades da população, respeitando suas singularidades genéticas e promovendo o cuidado centrado na pessoa (Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica, 2021).

Entretanto, apesar dos avanços, persistem desafios significativos na implementação da PNAIPDR, como a distribuição desigual dos centros de referência, a escassez de profissionais capacitados e a ausência de conteúdos genéticos nos currículos da maioria dos cursos da área da saúde. A superação dessas barreiras depende de investimentos em educação, integração entre ensino e serviço, e valorização da genética como ferramenta de equidade no cuidado (Santos; Mourão; Oliveira, 2024).

Panorama da genética na saúde atual

A genética ocupa papel central na medicina contemporânea, servindo como base para a compreensão de doenças multifatoriais, raras e hereditárias, e impulsionando o avanço da medicina de precisão. Dessa maneira, o entendimento dos mecanismos genéticos subjacentes permite não apenas o diagnóstico mais acurado, mas também a estratificação de risco, o aconselhamento familiar e o desenvolvimento de terapias direcionadas, com impacto direto na gestão clínica (Tesi *et al.*, 2023; Charron; Proukhnitzky, 2025).

Nos tempos atuais, com rápidos avanços na genética médica e disponibilidade limitada de geneticistas e conselheiros genéticos (Penon-Portmann *et al.*, 2020), os médicos precisam de formação aprimorada em genética para que possam implementá-la adequadamente no atendimento clínico (Dragojlovic *et al.*, 2020), bem como os outros profissionais de saúde também carecem do conhecimento em genética para sua prática profissional.

A compreensão dos princípios e da prática da genética se tornam necessárias na atenção primária, pois esses profissionais estão diretamente envolvidos no diagnóstico, encaminhamento de pacientes, educação e gestão (Silva *et al.*, 2024). Entretanto, no Brasil, são registrados apenas 342 médicos especialistas na área, o que reflete esse déficit de profissionais no cenário atual (Medicina S/A, 2023). Esses dados reforçam que existe uma carência de profissionais da área da genética na saúde, bem como de médicos e outros profissionais da saúde que sejam também pesquisadores.

No Brasil, iniciativas como o Projeto Genomas SUS, que visa o sequenciamento genético de milhares de brasileiros com foco na diversidade populacional, evidenciam o esforço institucional em democratizar o acesso à genômica e promover sua aplicação no Sistema Único de Saúde (Brasil, 2020). Além desse, há também a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, instituída pela Portaria nº 199 de 2014, que promove a criação de serviços especializados e oferecem atendimento multidisciplinar, incluindo aconselhamento genético, reabilitação e suporte às famílias, além de incentivar a formação de profissionais capacitados (Brasil, 2018). A iniciativa de sequenciamento genético em massa promoverá um banco de dados genético e também o conhecimento de polimorfismos únicos da população brasileira, garantindo, assim, um direcionamento para o tratamento, terapia e a farmacogenética.

Contudo, apesar desses avanços, ainda há lacunas significativas na formação acadêmica. A percepção de estudantes de medicina, por exemplo, revela que a disciplina de genética

médica é, frequentemente, considerada complexa e de difícil assimilação, sendo abordada de forma insuficiente nos currículos tradicionais. Essa realidade compromete a formação de profissionais aptos a interpretar exames genéticos, compreender variantes genômicas e aplicar esse conhecimento na tomada de decisões clínicas (Lopes *et al.*, 2021).

Destarte, a produção científica voltada ao ensino de genética no Brasil ainda é incipiente. Levantamentos bibliométricos indicam uma baixa produtividade acadêmica na área, o que limita o desenvolvimento de estratégias pedagógicas eficazes e a consolidação de uma cultura educacional voltada à genética clínica. Diante desse cenário, torna-se urgente a reformulação dos programas de ensino, com a adoção de metodologias ativas, recursos tecnológicos e abordagens interdisciplinares que favoreçam a construção de competências genéticas entre os futuros profissionais da saúde (Fonseca; Junior; Jesus, 2023).

Logo, o cenário da genética no ensino superior voltado à área da saúde evidencia não apenas os entraves estruturais da educação brasileira, mas também as oportunidades que emergem com os avanços científicos recentes. A superação dessas limitações demanda ações articuladas entre instituições de ensino, órgãos reguladores e a comunidade científica, com o objetivo de formar profissionais mais capacitados para atuar em um sistema de saúde progressivamente guiado pela biologia molecular e pela medicina de precisão (Lopes *et al.*, 2021).

Dilemas e barreiras da educação em genética na formação profissional

Embora a genética seja amplamente reconhecida como um componente essencial na formação e na prática dos profissionais de saúde, ainda se observam lacunas significativas em sua abordagem educacional e aplicação clínica. O estudo brasileiro de Moreira *et al.* (2022), realizado com médicos, enfermeiros e outros profissionais da área da saúde, evidenciou que 27,5% não tiveram aulas práticas de genética durante a graduação e 65% não se sentiam seguros nem para solicitar, nem para interpretar e comunicar os resultados de testes genéticos. Tais porcentagens demonstram uma deficiência no ensino da genética, a qual compromete a atuação dos profissionais no cuidado da saúde.

Ao analisar o âmbito curricular, observa-se que, em comparação com outras disciplinas da formação em saúde, tanto a carga horária destinada ao ensino de genética quanto a qualidade do conteúdo ofertado permanecem insatisfatórias. Soma-se a isso o fato de que os estudantes têm pouco contato direto com profissionais especializados, como geneticistas e conselheiros genéticos, o que reduz significativamente as oportunidades de vivência prática e de integração do conhecimento teórico com situações reais da prática profissional. Essa limitação compromete a compreensão aplicada dos conteúdos genéticos e dificulta o desenvolvimento de competências essenciais para a atuação clínica, como a interpretação de exames, a condução de avaliações iniciais e a capacidade de orientar pacientes e familiares diante de condições genéticas (Haspel *et al.*, 2021).

Ainda no âmbito curricular, os dados apresentados na Tabela 1 demonstram a distribuição da carga horária teórica e prática da disciplina de Genética em diferentes cursos da área da saúde em universidades públicas e privadas brasileiras. Observa-se que muitos cursos no país apresentam uma oferta limitada, ou até mesmo inexistente, de aulas práticas. Essa lacuna evidencia a falta de planejamento pedagógico voltado à experiência prática, o que pode comprometer a consolidação do conhecimento dos estudantes.

A falta de carga horária prática de genética não compromete muito o aprendizado, contudo, a carga horária total da disciplina, sim, visto que os conteúdos a serem abordados no currículo da disciplina são extensos e precisam ser debatidos e discutidos com certa profundidade com os alunos, de modo que estes tenham ciência e noção da abordagem e manejo de pacientes que tenham uma doença genética. Por exemplo, como um dentista fará o manejo de um paciente com anemia falciforme ou hemofilia durante uma cirurgia bucal, como uma nutricionista compreende o processo de expressão gênica diante das diferentes dietas, como um fisioterapeuta conduz um paciente com síndrome de Down, entre outros.

Outro problema associado é a escassez de materiais didáticos inclusivos, que representa um entrave significativo para a formação de profissionais da saúde. Essa limitação torna-se particularmente evidente quando se observa a carência de livros e recursos genéticos que apresentam descrições fenotípicas e representações clínicas de síndromes dismórficas em indivíduos de ascendência não norte-europeia. A ausência de exemplos que contemplem a diversidade étnica contribui para vieses no reconhecimento de características clínicas, aumentando o risco de diagnósticos equivocados, atrasados ou subestimados em populações sub-representadas (Matalon *et al.*, 2023).

Tabela 1. Carga horária da disciplina de Genética nos cursos da área da saúde em diferentes universidades brasileiras públicas e privadas.

Curso	Carga horária teórica	Carga horária prática	Universidade
Biomedicina	64h	00h	Universidade Federal de Goiás
Enfermagem	36h	00h	Universidade do Estado de Santa Catarina
Enfermagem	30h	00h	Universidade Estadual do Tocantins
Enfermagem	72h	18h	Universidade Federal do Maranhão
Enfermagem	30h	00h	Unidade de Ensino Superior do Sul do Maranhão
Enfermagem	80h	00h	Universidade Ceuma
Farmácia	64h	00h	Universidade Federal de Mato Grosso
Farmácia	72h	18h	Universidade Federal do Maranhão
Fisioterapia	60h	00h	Universidade Federal de São Carlos
Fisioterapia	30h	00h	Unidade de Ensino Superior do Sul do Maranhão
Medicina	45h	15h	Universidade Federal de Minas Gerais
Medicina	60h	15h	Universidade Estadual do Tocantins

Medicina	Distribuída em módulos		Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão
Medicina	Distribuída em módulos		Universidade Federal do Maranhão
Medicina	Distribuída em módulos		Universidade Ceuma
Medicina	60h	20h	Universidade Federal Fluminense
Veterinária	30h	00h	Universidade Federal de Alfenas
Nutrição	40h	20h	Universidade Federal do Maranhão
Odontologia	30h	15h	Universidade Federal de Pelotas
Odontologia	Distribuída em módulos		Universidade Federal do Maranhão

Fonte: autores, 2025.

No contexto do ensino prático em laboratórios, observam-se diversas limitações como a indisponibilidade de equipamentos e materiais ou sua presença em estado danificado, projeto inadequado do prédio laboratorial, tempo limitado para atividades práticas, ausência de cronograma de práticas, recursos orçamentários limitados e ausência de pessoas que auxiliem na gestão do laboratório (Aliyah; Puspitasari, 2022). Essas limitações comprometem diretamente a qualidade dos cursos, pois reduzem as oportunidades de prática, dificultam a consolidação do conhecimento teórico e prejudicam o desenvolvimento de habilidades técnicas essenciais.

No que concerne à prática de Genética com alunos dos cursos da saúde, a disciplina deve estar bem alinhada com o componente curricular Biologia Molecular, pois ambas se completam em termos de prática laboratorial, fazendo com que os alunos tenham conhecimento prático de laboratório na disciplina de Biologia Molecular e aplique esse conhecimento na disciplina de Genética.

No que se refere ao diagnóstico de doenças raras, embora as tecnologias de sequenciamento genômico tenham revolucionado a identificação de doenças mendelianas, uma parcela significativa dos pacientes ainda permanece sem diagnóstico. Essa lacuna compromete o aconselhamento genético, a implementação de tratamentos personalizados e a adoção de estratégias eficazes de prevenção, evidenciando a necessidade de aprimorar os fluxos diagnósticos e o acesso a tecnologias avançadas de detecção (Van Karnebeek *et al.*, 2024).

No cenário do aconselhamento genético, evidencia-se a necessidade de programas mais acessíveis, especialmente para indivíduos residentes em áreas rurais ou em comunidades sem cobertura de centros médicos acadêmicos. Nessas regiões, os pacientes frequentemente enfrentam longos períodos de espera e grandes distâncias para receber atendimento especializado, devido à escassez de médicos geneticistas e conselheiros genéticos para suprir a demanda existente em menores centros urbanos. Para contornar essas barreiras, o uso da telessaúde surge como uma alternativa promissora, embora sua eficácia ainda seja limitada pela disponibilidade e qualidade da infraestrutura tecnológica (Matalon *et al.*, 2023).

Potencialidades e perspectivas no ensino da genética

A educação em genética tem se tornado um componente diferencial na formação em saúde. O que antes era tratado com importância restrita à área laboratorial ou como uma disciplina pouco explorada do currículo, passou a ser considerado imprescindível para a construção de um caráter transversal de atuação nos cursos da área da saúde. Em muitas graduações, como na Medicina, a genética constitui a base para a prática profissional, tendo muitos de seus princípios e técnicas aplicados com o objetivo de promover um cuidado integral e interdisciplinar (Santos; Mourão; Oliveira, 2024).

Tendo em vista a necessidade de aprimoramento do processo ensino-aprendizagem associado à disciplina de Genética Humana, têm sido implementadas metodologias ativas que visam facilitar o estudo e a associação a fenômenos biológicos, como a Aprendizagem Baseada em Problemas (PBL), o *Team-Based Learning* (TBL), Sala de aula invertida, as simulações e os estudos de caso clínico. Esse tipo de abordagem permite maior integração entre teoria e prática, estimula o raciocínio crítico e prepara o estudante para situações reais da prática clínica. Além disso, promove tanto a aquisição de conhecimento quanto o desenvolvimento de competências para a tomada de decisão (Maciel *et al.*, 2024; Santos; Mourão; Oliveira, 2024).

Outro ponto relevante, refere-se à fragmentação do ensino, que se apresenta como consequência da integração da genética às disciplinas clínicas, favorecendo a aplicação dos conteúdos ao raciocínio diagnóstico, bem como a definição de condutas terapêuticas assertivas e ações de prevenção. Dessa forma, a genética acaba compondo o eixo central da atuação profissional em consonância com o conceito de medicina de precisão (Iriart, 2019). Ademais, com a incorporação de tecnologias digitais e ferramentas de bioinformática, o ensino torna-se mais dinâmico e atualizado, por meio de laboratórios virtuais e bancos de dados genômicos. Essa alternativa também democratiza o acesso ao conhecimento em cenários que não dispõem de infraestrutura laboratorial, ampliando a difusão de conteúdos e a capacitação profissional em diferentes contextos (Nicandido Filho, 2019).

Outro pilar importante no ensino da genética é a educação interprofissional. A formação conjunta de estudantes de Medicina, Enfermagem, Farmácia, Biomedicina, Odontologia e outras áreas possibilita o desenvolvimento de uma prática colaborativa, imprescindível para a interpretação e o aconselhamento genético. Essa metodologia potencializa a integração do conhecimento e a qualidade da atenção em saúde (Baquião *et al.*, 2020). Além disso, é necessário promover a formação crítica e humanizada dos acadêmicos, de modo a garantir discernimento ao lidar com dilemas éticos, sociais e emocionais relacionados ao aconselhamento genético, estimulando a capacidade de comunicação sensível e profissional, com prioridade à confidencialidade das informações genéticas (Silva; Sei, 2021).

Por fim, incentivar a pesquisa e a extensão universitária é essencial para fortalecer a educação em genética. Quando a universidade se aproxima da comunidade, especialmente

por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), o conhecimento genômico deixa de ficar restrito às salas de aula e laboratórios e passa a ter impacto direto na vida das pessoas. Essa troca permite contemplar diferentes realidades, promove maior equidade no acesso ao conhecimento e contribui para práticas de saúde cada vez mais humanas e fundamentadas em evidências (Ferreira *et al.*, 2024).

Dessa forma, esses dois eixos são essenciais para auxiliar os estudantes na aplicação prática da genética. A experiência com projetos de pesquisa na área possibilita exercitar a interpretação de resultados, compreender os avanços científicos do campo e reconhecer a relevância desse conhecimento no diagnóstico clínico e no tratamento. Já a extensão promove o desenvolvimento de habilidades de comunicação, acolhimento e atuação profissional no aconselhamento genético, inserindo os alunos em contato direto com a sociedade e permitindo a aprendizagem no contexto real de atenção à saúde. Assim, a integração entre pesquisa e extensão contribui para a formação de profissionais capacitados e preparados para atuar na interpretação de exames específicos e na solicitação de testes genômicos, além de favorecer um cuidado pautado em princípios éticos e humanizados (Souza *et al.*, 2024; Fernández *et al.*, 2025).

Conclusão

É notável que a genética tem se consolidado como um eixo estruturante na prática clínica contemporânea, sendo fundamental para o avanço da medicina de precisão, para a compreensão de doenças raras e multifatoriais e para a promoção de um cuidado mais individualizado. Contudo, constata-se que a formação profissional em saúde ainda apresenta lacunas significativas no que diz respeito ao ensino da genética, tanto em termos de carga horária quanto na utilização de metodologias pedagógicas capazes de integrar teoria e prática.

As barreiras identificadas, como a escassez de materiais didáticos inclusivos, a baixa produção científica nacional sobre ensino de genética, a carência de infraestrutura laboratorial e a insuficiente vivência prática junto a geneticistas, comprometem a preparação dos profissionais para atender às demandas crescentes do Sistema Único de Saúde. Tais limitações tornam-se ainda mais relevantes frente aos desafios impostos pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que requer profissionais aptos a atuar de forma multiprofissional, ética e humanizada.

Em contrapartida, observam-se avanços e potencialidades que podem transformar o cenário educacional, como a incorporação de metodologias ativas, o uso de tecnologias digitais, a integração interprofissional e a valorização da pesquisa e da extensão universitária. Essas estratégias contribuem não apenas para a consolidação do conhecimento científico, mas também para a formação de competências clínicas, comunicacionais e éticas indispensáveis ao exercício profissional.

Dessa forma, conclui-se que o fortalecimento do ensino de genética na formação em saúde demanda esforços conjuntos entre instituições de ensino, gestores, comunidade científica e sociedade civil. Apenas por meio dessa articulação será possível superar as barreiras estruturais e pedagógicas, promovendo uma educação genética mais inclusiva, crítica e aplicada. Assim, a genética poderá cumprir plenamente seu papel estratégico no fortalecimento do SUS e na promoção de uma assistência em saúde mais equitativa, integral e centrada no indivíduo.

Referências

ALIYAH, G. R.; PUSPITASARI, E. D. Biology Laboratory: Facilities, Infrastructure and Utilization in Biology Learning. **Journal on Biology and Instruction**, v. 2, n. 2, p. 77–88, 2022.

BAQUIÃO, A. P. S. S. *et al.* Educação interprofissional em saúde: revisão integrativa da literatura brasileira (2008-2018). **Rev. Psicol. Saúde**, v. 12, n. 4, p. 125-139, 2020. DOI: <https://doi.org/10.20435/pssa.vi.1275>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Genomas Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/decit/genomas-brasil>. Acesso em: 18 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política de saúde: atenção integral às pessoas com doenças raras**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude>. Acesso em: 28 ago. 2025.

CHARRON, P.; PROUKHNITZKY, J. Modern clinical genetics in cardiology. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 111, n. 8, p. 378-386, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324171>.

DRAGOJLOVIC, N. *et al.* The composition and capacity of the clinical genetics workforce in high-income countries: a scoping review. **Genetics in Medicine**, v. 22, n. 9, p. 1437-1449, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0825-2>.

FERNÁNDEZ, D. M. *et al.* Integration of university substantive processes teaching-research-extension: informed reflections. **Mendive**, v. 23, n. 1, 2025. Disponível em: <https://mendive.upr.edu.cu/index.php/MendiveUPR/article/view/4050>. Acesso em: 28 ago. 2025.

FERREIRA, J. G. S. *et al.* GENÉTICA SIMPLIFICADA EM UBSs E A EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA: um relato de experiência. **Caderno Impacto em Extensão**, v. 5, n. 2, 2024.

FONSECA, C.; JUNIOR, J.; JESUS, A. **O ensino de genética no Brasil: um estudo métrico sobre a produção científica na área de Ensino de Ciências (2011–2020)**. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, 2023. Disponível em: <https://www2.uesb.br/laboratorios/lebio/wp-content/>

uploads/2023/09/Artigo-final-Christian-Fonseca-2.pdf. Acesso em: 18 ago. 2025.

HASPEL, R. L. *et al.* Call for improvement in medical school training in genetics: results of a national survey. **Genetics in Medicine**, v. 23, n. 6, p. 1151–1157, jun. 2021.

IRIART, J. A. B. Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 3, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00153118>

LOPES, C. *et al.* Avaliação da percepção de discentes de medicina sobre a genética médica durante o curso e a vida profissional, em um Centro Universitário de Belém, Pará, Amazônia. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, ano 6, n. 3, v. 11, p. 63-77, 2021. DOI: [10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/genetica-medica](https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/genetica-medica).

MACIEL *et al.* Integração de metodologias ativas no ensino de genética mendeliana durante o isolamento na pandemia de COVID-19. **International Journal Education and Teaching**, v. 7, n. 3, p. 162-181, 2024. DOI: <https://doi.org/10.31692/2595-2498.v7i3.398>.

MATALON, D. R. *et al.* Clinical, technical, and environmental biases influencing equitable access to clinical genetics/genomics testing: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). **Genetics in Medicine**, v. 25, n. 6, p. 100812, 2023.

MEDICINA S/A. **Número de geneticistas no Brasil praticamente dobrou na última década**. 2023. Disponível em: <https://medicinasa.com.br/geneticistas-brasil/>. Acesso em: 28 ago. 2025.

MOREIRA, R. P. *et al.* Genética em Medicina e Enfermagem: percepções de profissionais de saúde envolvidos com o processo ensino-aprendizagem. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 46, n. 3, 2022.

NICANDIDO FILHO, A. S. **Ensino e aprendizagem de genética mendeliana mediados pelas tecnologias digitais de informação e comunicação**. Dissertação (Mestrado em Ensino de Ciências e Matemática) – Centro de Educação, Programa de Pós-Graduação em Ensino de Ciências e Matemática, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019. 98 p. Disponível em: <http://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/6065>

PENON-PORTMANN, M. *et al.* Genetics workforce: distribution of genetics services and challenges to health care in California. **Genetics in Medicine**, v. 22, n. 1, p. 227-231, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0628-5>.

SANTOS, M. C. F.; MOURÃO, L. P. S.; OLIVEIRA, H. V. C. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem em genética humana: percepção de discentes dos cursos de saúde. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 48, n. 3, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v48.3-2023-0250>.

SILVA, A. C. M.; SEI, M. B. A humanização na formação acadêmica em saúde: perspectiva de egressos de um projeto de extensão. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 13, n. 3, p. 3-18, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.20435/pssa.v13i3.1269>.

SILVA, L. *et al.* Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIP-DR): uma revisão de literatura. **Europub Journal of Health Research**, v. 5, n. 2, p. 1–15, 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA. **Cartilha genética para profissionais que atuam na atenção primária à saúde no Brasil**. São Paulo: SBGM, 2021. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/uploads/cartilha.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2025.

SOUZA, J. B. N. de *et al.* A importância dos projetos de extensão na formação acadêmica universitária e para a sociedade. **Brazilian Journal of Education**, v. 2, n. 1, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.47538/BJE-2024.V2N1>.

TESI, B. *et al.* Precision medicine in rare diseases: what is next?. **Journal of Internal Medicine**, v. 294, n. 4, p. 397-412, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13655>.

VAN KARNEBEEK, C. D. M. *et al.* Leaving no patient behind! Expert recommendation in the use of innovative technologies for diagnosing rare diseases. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 19, n. 1, 27 set. 2024.

CAPÍTULO XI

O ENSINO DA GENÉTICA NO CURSO DE FISIOTERAPIA VERSUS A GENÉTICA NA PRÁTICA PROFISSIONAL DO FISIOTERAPEUTA

Lucas Ramon da Silva Bonfim
Viviany Victoria Leao De Oliveira
Aylana Silva Mendes
Leandro Pereira Rezende

Introdução

Mesmo estando presente desde a nossa origem, o estudo da genética somente virou ciência há mais ou menos 100 anos, quando o monge Gregor Mendel iniciou suas pesquisas ao realizar o cruzamento de ervilhas e descrever como as características são herdadas pelas plantas. Essa ciência pode ser definida como a ciência que estuda os genes e como eles são passados pelas gerações por meio da hereditariedade (Araújo; Matos, 2020).

Na área da saúde, o foco que pode permitir melhor engajamento dos estudantes em atividades que os aproximem da genética é a utilização de aspectos relacionados a doenças/condições genéticas. Como esses profissionais poderão atuar na atenção primária à saúde, o reconhecimento e entendimento de doenças/condições genéticas será imprescindível para a orientação e encaminhamento de pacientes (Melo *et al.*, 2019).

Em 2017, a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM) definiu competências mínimas em genética que devem ser integradas aos currículos dos cursos de saúde, como na fisioterapia. Essa necessidade se justifica pela crescente descoberta de genes associados a diferentes doenças, incluindo condições hereditárias relevantes para a prática do fisioterapeuta. Compreender a relação entre os mecanismos genéticos e a resposta às intervenções permite uma reabilitação mais individualizada e assertiva (Cornwall; Osmotherly, 2014; Moreira *et al.*, 2022).

Entretanto, no Brasil, a formação superior é orientada pelos currículos mínimos definidos pelo Ministério da Educação. Infelizmente, essa inflexibilidade dificulta a integração entre ensino, pesquisa e extensão. Nesse contexto, a disciplina de Genética requer adaptações específicas para o curso de Fisioterapia. O entendimento de tópicos como aconselhamento genético, malformações congênitas e bases cromossômicas das doenças genéticas são conhecimentos fundamentais para o desenvolvimento do raciocínio clínico do fisioterapeuta (Da Silva; Schamber-Reis, 2017; Bisio; Peripato, 2024).

A importância dessa integração não é compreendida por muitos acadêmicos, seja pela falta ou desatualização de recursos didáticos, seja pela descontextualização e incapacidade de adaptar o conteúdo para os diferentes públicos. Isso frequentemente resulta em um aproveitamento deficiente dos componentes curriculares obrigatórios. Por isso, faz-se necessário que docentes e preceptores de estágios estimulem seus estudantes a integrar teoria e prática, adquirindo habilidades e competências ligadas à genética no cuidado integral dos indivíduos (De Matos *et al.*, 2020; Moreira *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o uso de metodologias ativas facilita a consolidação de conhecimento complexo e aplicação na atuação profissional. Entre elas, destaca-se a Aprendizagem Baseada em Projeto (ABPj), que envolve os estudantes em telessaúde, estimulando a busca por soluções e resultando em um plano de ação. A adoção dessa estratégia também é importante para a potencialização da interdisciplinaridade, que, diante da complexidade genética, exige uma atuação integrada de uma equipe multidisciplinar (Bisio; Peripato, 2024; Santos, Mourão, Oliveira, 2024).

A colaboração interdisciplinar do fisioterapeuta com outras áreas da saúde fortalece o modelo de atenção centrado no paciente. Por isso, o fisioterapeuta deve concentrar seus esforços em adquirir novos conhecimentos na área da genética, especialmente no campo que investiga os efeitos dos fatores ambientais e do exercício na expressão gênica, conhecido como epigenética. Isso pode melhorar a precisão e a eficácia dos tratamentos baseados no movimento (Zheng *et al.*, 2025).

Logo, é notório que a metodologia de ensino utilizada atualmente compromete o aprendizado acerca da real necessidade. A genética é um campo amplo que carece de profissionais que entendam sobre o assunto, principalmente nas áreas da saúde. Muitos profissionais passam pela disciplina de Genética não dando importância, ou pelo fato de ser considerada complexa ou por falta de interesse em uma área que demanda dedicação.

Nesse sentido, é crucial que seja repensada a carga horária e a metodologia de ensino voltada para os cursos da saúde, de modo que os futuros profissionais, principalmente os fisioterapeutas, interessem-se pelo conteúdo abordado para que não tenham contato apenas quando formados e em situações que exijam prática e rapidez.

A metodologia de ensino atual

Entende-se que a genética é uma área da saúde em constante mudança e atualização, sendo necessária a implementação de avanços dentro do processo de aprendizado dos profissionais da saúde. Tendo em vista que não há nenhuma disciplina que não utilize princípios ou técnicas da área da genética para sua prática clínica, essa disciplina não pode ser restrita ou limitada, mas sim um componente curricular imprescindível na grade dos cursos da saúde (Santos, Mourão, Oliveira, 2024).

Entretanto, a disciplina muitas vezes é negligenciada nos cursos da saúde. Por vezes, sua carga horária é reduzida em detrimento de outras práticas clínicas, bem como é comum observar também que a disciplina é agrupada com outras disciplinas, por exemplo Biologia Molecular, Embriologia, entre outras. Outro problema comum é a negligência dos conteúdos de genética nos cursos que oferecerem metodologias ativas, tais como *Problem-Based Learning* (PBL) ou cursos ofertados por meio de eixos curriculares ou temáticos.

A genética é uma área da ciência que conecta diferentes campos ao abordar aspectos distintos dentro do âmbito da saúde. Por exemplo, as doenças genéticas são abordadas de diferentes formas dentro dos currículos da área da saúde. Na medicina, é importante conhecer os sinais e sintomas e, portanto, como fazer a triagem, o diagnóstico correto e o manuseio do tratamento medicamentoso para cada patologia. Já na fisioterapia, é relevante o conhecimento acerca dos sinais e sintomas para compreender as alterações funcionais que as patologias causam e, com a avaliação, direcionar a realização de um plano de tratamento fisioterapêutico específico voltado para as disfunções de cada indivíduo.

Sob esse viés, o ensino da genética na graduação em fisioterapia pode ser considerado ainda muito incipiente, ou seja, fraco e pouco presente. A maioria dos cursos abordam a temática nos primeiros anos da faculdade e, em outros, a disciplina não tem um departamento próprio ou normalmente está atrelada a outras disciplinas, tornando seu conteúdo sem delimitação própria e específica (Moreira *et al.*, 2022). Atualmente, não existem muitos profissionais dentro da área da saúde especializados no manejo de doenças de origem genética, o que leva a dificuldades e até atraso no diagnóstico e no tratamento (Alvarenga *et al.*, 2025).

É importante destacar, conforme mencionado por Moreira *et al.* (2022) e Alvarenga *et al.* (2025), que o ensino está associado ou permeia outras disciplinas e que os profissionais estão em números reduzidos, o que acaba comprometendo o aprendizado acerca da real necessidade da genética. Quando a disciplina é vista em conjunto ou atrelada a outras, muitos conteúdos e abordagens passam despercebidos e, além disso, quando são abordados de maneira tradicional, os estudantes entendem como algo chato e enfadonho, necessitando, assim, de uma abordagem que demonstre como o profissional fisioterapeuta pode atuar frente ao surgimento de doenças genéticas no seu cotidiano.

Para tanto, com o crescimento das condições crônicas no Brasil, houve necessidade de aumentar o escopo da integralidade do cuidar na Atenção Primária em Saúde (APS). Com isso, ocorreram mudanças na grade curricular do curso de graduação em fisioterapia, fazendo com que o profissional desenvolva habilidades técnico-científicas para atuar na atenção primária à saúde (Da Rocha *et al.*, 2020).

Assim, o ensino da genética pode ser integrado de forma mais assertiva dentro do conteúdo teórico e prático da fisioterapia e das outras áreas da saúde, pois promove a facilidade no desenvolvimento de boas práticas clínicas, trazendo melhorias dos atendimentos, como também contribui para o desenvolvimento profissional (Cornwall; Osmotherly, 2014).

O estudo da genética é considerado por muitos alunos como extenso e de difícil compreensão, visto que possui termos científicos variados e necessita de raciocínio clínico para correlacionar processos fisiológicos. O aprendizado baseado na metodologia ativa busca uma interação mais participativa dos discentes, podendo ser um método de ensino eficaz, principalmente em disciplinas de difícil assimilação ou de conteúdos mais extensos, como é o caso da genética (Santos, Mourão, Oliveira, 2024). Com base nisso, devido à genética ser uma área integradora que engloba histologia, embriologia, anatomia, fisiologia e patologia, é necessário que o professor da disciplina faça essa correlação, o que pode elevar o nível da disciplina e atrair os olhares dos alunos com mais interesse em compreender essa área.

No entanto, a grande realidade mostra que as aulas tendem a seguir um processo mais teórico de aprendizado, com heterogeneidade na grade curricular, apresentando variações no conteúdo, na carga horária da disciplina e com pouco conteúdo prático. Outro ponto válido, é a necessidade da capacitação e atualização dos docentes responsáveis por ministrar tal disciplina, para que consigam melhorar suas habilidades essenciais e, assim, possam transmitir com maior propriedade e segurança o conteúdo (Moreira *et al.*, 2022).

Quando mencionado o processo de capacitação docente, tal proposta já é prevista pelo Ministério da Educação. O profissional docente precisa passar por capacitações e atualizações profissionais para que tenha sucesso ao ministrar sua disciplina. Essa capacitação docente faz-se necessária principalmente quando os docentes não são familiarizados com o curso ao qual estão vinculados ou possuem área de formação diferente daquela em que está atuando; por exemplo, o profissional biomédico lecionando em um curso de fisioterapia. Nessa linha de raciocínio, as atualizações profissionais, principalmente as metodologias de ensino, precisam ser discutidas e ampliadas.

Muitas demandas presentes dentro do currículo acadêmico e até mesmo demandas extracurriculares corroboram para que os docentes, por vezes, tenham dificuldades em ministrar todo o conteúdo programático, provocando um ensino deficiente e incompleto. Uma solução é a implementação de mentorias para complementação desse ensino, contribuindo para um aprendizado mais efetivo e maximizado. No entanto, é preciso superar alguns pontos limitantes existentes, como a fragmentação dos conteúdos abordados e uso exclusivo de livro didático que, em alguns casos, podem ser desatualizados (De Matos *et al.*, 2020).

Tendo em vista que alguns conceitos podem ser aprendidos de forma equivocada, quando ensinados unicamente a partir de livros didáticos desatualizados, provocam um ensino deficiente. Por isso, metodologias mais ativas, que instigam a pesquisa educacional, a contextualização com temas atuais e atividades práticas dentro da genética, mostram-se mais efetivas no aprendizado (Diniz, Barros e Jorge, 2023).

Assim, recursos atualizados, docentes especializados e uma boa didática podem formar profissionais com um bom raciocínio clínico dentro da área da genética e que são capazes de avaliar, diagnosticar e tratar diversas complicações genéticas a partir de manifestações clínicas

e conceitos aprendidos em sala de aula. Em especial, os fisioterapeutas, que atuam dentro da assistência multidisciplinar e podem colaborar e fortalecer essa equipe e proporcionar um atendimento mais assertivo (Omelchuk, 2021).

A genética na prática profissional do fisioterapeuta

O fisioterapeuta, como parte integrante da equipe multidisciplinar, com seus conhecimentos prévios em neurologia, fisiologia, bioquímica, farmacologia, entre outras, é capaz de criar e validar modelos para que possam desenvolver tratamentos a fim de promover cura e trazer melhora na qualidade de vida em diversas áreas voltadas para suas habilidades (Kolhe *et al.*, 2023). Nesse percurso profissional, enquadra-se também o conhecimento em genética, que fornecerá base teórico-prática para conhecimento de causa de pacientes que tenham uma determinada condição genética.

Acerca disso, as doenças genéticas são condições de saúde resultantes de alterações no DNA de um indivíduo, que podem ser herdadas dos pais ou ocorrer de forma espontânea. Essas alterações podem afetar o funcionamento normal das células, tecidos e órgãos, levando a diversas condições de saúde. A crescente prevalência dessas condições, somada ao impacto social e aos elevados custos envolvidos, justifica o investimento da genética médica, sobretudo diante das possibilidades de prevenção (Souza Júnior *et al.*, 2015; Tavares *et al.*, 2020).

Atualmente, existem inúmeras condições genéticas que englobam desde condições gênicas até mesmo condições poligênicas e multifatoriais, e que todas elas podem ocasionar danos irreversíveis ao fenótipo do indivíduo. Essas condições podem estar presentes em grupos familiares, visto que podem ser herdadas, ou seja, são hereditárias, o que corrobora a necessidade do conhecimento de herança genética familiar para esclarecimento de dúvidas dos familiares envolvidos. É nesse ponto que a genética médica tem papel crucial na condução de diagnósticos e tratamentos.

A genética médica é a especialidade mais recente da medicina, tendo sido oficialmente reconhecida pela Organização Mundial da Saúde em 1961. Essa área atua na prevenção, diagnóstico e no tratamento dessas condições. E o médico especializado nesse campo tem um papel fundamental nesse processo, ao realizar o aconselhamento genético com a finalidade de orientar as famílias em risco. Isso permite que elas entendam o diagnóstico, o provável desenvolvimento da doença, as medidas de controle disponíveis e os riscos de recorrência entre os familiares (Brasil, 2018; Tavares *et al.*, 2020).

Apesar dos avanços, as doenças genéticas exigem acompanhamento profissional que abrange não apenas a saúde física, mas também a educação em saúde. No Brasil, elas representam um impacto significativo na saúde pública e, apesar das políticas criadas para minimizar esse efeito, a carência de profissionais de saúde capacitados com as competências básicas em genética ainda limita uma abordagem terapêutica eficaz (Melo *et al.*, 2019; Alvarenga *et al.*, 2025).

Na maioria dos casos de doenças raras, o paciente apresenta limitações que podem ser cognitivas, motoras ou emocionais, fazendo com que este necessite de acompanhamento profissional por toda a vida. Esses profissionais mantêm um cuidado integral com os pacientes, fortalecendo laços com a família. No tratamento das crianças, esse serviço se torna uma grande rede de apoio físico e emocional (Franciscatto *et al.*, 2020). Complementando, Santos *et al.* (2022) relatam que o fisioterapeuta deve favorecer o tratamento fisioterapêutico das crianças, empregando técnicas e recursos terapêuticos que despertem seu interesse. Durante a prática de habilidades motoras, o sucesso e a motivação da criança estarão diretamente relacionados à forma como as atividades são conduzidas, aos tipos de materiais utilizados e ao modo como esses elementos são inseridos no ambiente terapêutico.

Muitas das doenças raras apresentam condições crônicas ou degenerativas, e a maioria não tem tratamento efetivo, restando apenas cuidados paliativos e a reabilitação; com isso, a fragmentação do cuidado se torna indesejável, visto que uma abordagem multiprofissional pode ser mais assertiva (Davico *et al.*, 2024). Assim, o acompanhamento do fisioterapeuta se torna essencial pois esse profissional realiza avaliação, diagnóstico fisioterapêutico, plano de tratamento individualizado e metas de tratamento para seguir intervenções eficazes (Freitas, Sofiatti, Vieira, 2021).

O fisioterapeuta está presente na equipe multidisciplinar e mostra-se fundamental durante o acompanhamento desses indivíduos, atuando na promoção de saúde, prevenção de agravos e na reabilitação (Alvarenga *et al.*, 2025). Por exemplo, Lopes (2009), com o objetivo de avaliar os efeitos de um programa de treino proprioceptivo no equilíbrio de indivíduos com síndrome de Down, verificou um quadro de melhora significativa na estabilidade após o programa, com diferença estatística significativa em todos os testes aplicados. Outro exemplo, é o estudo de Lemos (2018) que abordou o uso da cinesioterapia em crianças da síndrome de Down, encontrando resultados positivos para o desenvolvimento do controle postural, equilíbrio e aquisição da marcha, evidenciando sua eficácia na intervenção terapêutica.

O fisioterapeuta, por sua vez, também tem grande importância, por exemplo, no tratamento da distrofia muscular de Duchenne, pois esse profissional consegue oferecer melhor qualidade de vida para as crianças distróficas ao promover desenvolvimento motor, manutenção dos movimentos, equilíbrio e coordenação motora, além de ajudar também a retardar o uso de cadeira de rodas e corrigir o alinhamento postural, que é afetado pela distrofia. É válido ressaltar que, nesses casos, a fisioterapia consegue se enquadrar nos três níveis de atenção à saúde, atuando desde a avaliação inicial até os cuidados terminais da patologia (Boas; Moreira, 2020).

Pode-se mencionar também que a intervenção fisioterapêutica precoce e contínua na síndrome de Short, uma condição genética rara dominante que ocasiona baixa estatura, hiperextensibilidade das articulações, depressão ocular, anomalia de Rieger e atraso na erupção dentária (Albuquerque *et al.*, 2014), é essencial para o desenvolvimento motor e funcional do paciente. Por meio de condutas como mobilizações e alongamentos globais para manter a

amplitude articular e prevenir encurtamentos-treino de sedestação sem apoio com correção postural, alcance bilateral para rotação de tronco, estímulo tátil plantar com bola cravo, treinos de transições posturais e equilíbrio estático em superfícies instáveis-são obtidas melhoras no quadro de controle da postura corporal e na aquisição de macros motores (Almeida; Coelho; Da Silva, 2025).

Diante disso, o diagnóstico precoce fornece um melhor planejamento de vida e das possíveis alterações funcionais, direcionando o fisioterapeuta a um tratamento mais efetivo, pois o profissional se enquadra nos três níveis de atenção à saúde, atuando desde a avaliação inicial até os cuidados paliativos no fim da vida, proporcionando qualidade de vida (Oliveira *et al.*, 2025). Portanto, o diagnóstico precoce é essencial para a prática e atuação multiprofissional, pois quando a causa é conhecida, o processo de acompanhamento e tratamento é direcionado de modo mais adequado, facilitando o processo de busca por novas alternativas e metodologias que possam melhorar ainda mais o quadro do indivíduo.

Conclusão

O conhecimento sobre genética tem se mostrado cada vez mais essencial para todos os profissionais da área da saúde, considerando os avanços constantes na medicina e o aumento na identificação de doenças com base genética. Diante dessa realidade, torna-se evidente a necessidade de atualização e reformulação das grades curriculares dos cursos da área da saúde, a fim de proporcionar uma formação mais completa e alinhada com as demandas contemporâneas. Compreender os princípios da genética é fundamental para que os profissionais estejam devidamente preparados para oferecer uma assistência qualificada, humanizada e baseada em evidências científicas.

No contexto da atuação profissional, o fisioterapeuta desempenha um papel relevante tanto de forma individual quanto integrado à equipe multiprofissional. Sua contribuição é indispensável nas áreas de promoção da saúde, prevenção de agravos e reabilitação funcional de pacientes acometidos por doenças raras, muitas das quais têm origem genética. Essas enfermidades podem provocar comprometimentos motores, neurológicos e funcionais irreversíveis, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

Dessa forma, o domínio do conhecimento relacionado às doenças genéticas e à maneira como elas impactam o corpo humano torna-se indispensável para a prática clínica. Entender a complexa relação entre genética e o processo saúde-doença é parte fundamental da formação dos profissionais da saúde, permitindo uma abordagem mais eficaz, preventiva e individualizada no cuidado com o paciente.

Referências

ALBUQUERQUE, P. L. DE et al. Accuracy of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS) to detect developmental delay of gross motor skills in preterm infants: a systematic review. **Developmental Neurorehabilitation**, v. 18, n. 1, p. 15–21, 2014.

ALMEIDA, J. E. M. C.; COELHO, L. de A.; DA SILVA, J. C. T. C. A importância da fisioterapia em pacientes pediátricos com síndrome de Short: estudo de caso clínico. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n.7, 2025. DOI: doi.org/10.51891/rease.v11i7.20261.

ALVARENGA, B. G. et al. Perfil de doenças genéticas atendidas na clínica escola de fisioterapia em um centro universitário de Itabira, Minas Gerais. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1-10, 12 jun. 2025.

ARAÚJO, M. O; DE MATOS, R. F. Genética: um comparativo sobre os conhecimentos adquiridos no ensino médio e superior. **Ciência ET Praxis**, v. 13, n. 26, p. 41–50, 2020.

BISIO, M. de C.; PERIPATO, A. C. Genética na prática: integrando genética e fisioterapia em ensino, pesquisa e extensão. **Ciência & Educação (Bauru)**, v. 30, p. e24024, 2024.

BOAS, H. J. V.; MOREIRA, D. de O. Atuação da fisioterapia na manutenção da marcha em pacientes distróficos. **Revista Científica Pro Homine**, v.2, n.3, p. 26-37, 2020.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. **Genética Médica para não especialistas: reconhecimento de sinais e sintomas**. 2018 [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1436683/issue-90306a0237c000d33f4dbd3f8f41ba7c.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2025.

CORNWALL, J.; OSMOTHERLY, P. Genomic medicine and the future of physiotherapy. **The Australasian medical journal**, v. 7, n. 8, p. 361, 2014.

DA ROCHA, L. P. et al. Atuação do fisioterapeuta na atenção primária í saúde: revisão de escopo. **Fisioterapia Brasil**, v. 21, n. 6, p. 625–646, 2020.

DAVICO, C. A. et al. A importância da equipe multiprofissional no tratamento de doenças neuromusculares raras. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 21, n. 6, p. e5162, 24 jun. 2024.

DA SILVA, D. C; SCHAMBER-REIS, B. L. F. **Percepção dos discentes de ciências da saúde sobre o ensino de genética e aconselhamento genético**. 2017. Disponível em: https://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2017/TRABALHO_EV071_MD1_SA12_ID576_13052017185400.pdf. Acesso em: 31 ago. 2025.

DE MATOS, E. V. et al. Genética prática e aplicada no ensino de Biologia e Medicina. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 59703-59713, 2020.

DINIZ, P. G. Z.; BARROS, M. D. M.; JORGE, T. C. de A. Ensino de genética na educação básica: uma revisão sistemática sobre o tema. **Revista Ponto de Vista**, v. 12, n. 3, p. 1-21, 21 jun. 2023.

FRANCISCATTO, L.H.G. *et al.* Doença genética na família: trajetórias e experiências em serviços públicos de saúde. **Escola Anna Nery**, v. 24, p. e20190128, 21 out. 2019.

FREITAS, O. F.; SOFIATTI, S. L.; VIEIRA, K. V. S. A importância da fisioterapia na inclusão de portadores de síndrome de Down. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 4, p. 869-883, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.51891/rease.v7i4.1019>.

KOLHE, P. D. *et al.* Multimodal physiotherapy approach for autism with speech impairment and attention deficit: a case report. **Cureus**, v. 15, n. 12, p. 50547, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.50547>.

LEMOS, TD. **Efeito da cinesioterapia no controle postural e marcha de uma criança com Síndrome de Down** – estudo de caso [Artigo]. Trabalho de Conclusão de Curso. Barra Mansa: Centro Universitário de Barra Mansa, 2018.

LOPES, B. M. S. **A Influência de um Programa de Treino Proprioceptivo no Equilíbrio de Indivíduos com Síndrome de Down**. Dissertação de Mestrado. Universidade do Porto, 2009.

MELO, D. G.; SILVA, A. A.; EL HUSNY, A. S.; FERRAZ, V. E. F. Perfil de competência em genética para médicos do Brasil: uma proposta da sociedade brasileira de genética médica e genômica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 43, n. 1, p. 440-450, 2019. DOI: <https://doi.org/m2wz>.

MOREIRA, R. P. *et al.* Genética em Medicina e Enfermagem: percepções de profissionais de saúde envolvidos com o processo ensino-aprendizagem. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 46, n. 3, 2022.

OLIVEIRA, V. C. *et al.* A importância do fisioterapeuta no desenvolvimento motor de crianças com distrofia muscular de Duchenne. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 8, n. 18, p. e082098–e082098, 2025.

OMELCHUK, O.V. Uma Visão Moderna Sobre o Estudo da Genética Médica Para a Competência Profissional de Mestres. **Revista científica da Universidade Pedagógica Nacional Dragomanov**, [s. l.], v. 134, ed. 4, p. 87-90, 2021.

SANTOS, C. C. C. *et al.* A influência do método bobath no tratamento de crianças com Síndrome de Down: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development.**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2022.

SANTOS, M. da C. F.; MOURÃO, L. P. de S.; OLIVEIRA, H. V. C. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem em genética humana: percepção de discentes dos cursos de saúde. **Revista Brasileira de Educação Médica**, [s. l.], v. 40, ed. 3, p. 1-9, 10 maio 2024.

SOUZA JÚNIOR, E. A. *et al.* Significado e importância da genética médica para médicos e acadêmicos de medicina. **Revista Científica Semana Acadêmica**, v. 1, e- 20160113.005168, 2015.

TAVARES, D. F. F. *et al.* Radiografia do ensino de genética humana e médica nos cursos de Medicina das universidades federais do Brasil. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 10, n. 2, p. 71-7, 2020.

ZHENG, Xi *et al.* Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle, brain, and heart. **Epigenetics & Chromatin**, v. 18, n. 1, p. 12, 2025.

Considerações finais

Esta obra culmina na dedicação de muito esforço a favor da divulgação da importância da genética nos cursos de Ciências da Saúde. Os capítulos apresentados perpassam por diferentes áreas para demonstrar que, atualmente, a genética encontra-se presente em todos os cantos, em todos os lados e em todas as áreas. Por isso, escrevemos AS NUANCES DA GENÉTICA NA SAÚDE: da prevenção ao cuidado integral.

Quando é feita uma abordagem acerca das nuances da genética, podemos compartilhar as experiências da genética na triagem pré-natal, no diagnóstico pré e pós-natal, no rastreamento de doenças genéticas monogênicas, poligênicas e multifatoriais, para que os discentes dos cursos de Enfermagem, Medicina, Biomedicina, Nutrição, Fisioterapia, Educação Física, entre outros, possam entender o significado que essa área tem para a saúde humana.

As doenças genéticas, na maioria das vezes consideradas raras, são de difícil tratamento e, muitas vezes, podem levar ao óbito. Nesse sentido, o melhor caminho é a prevenção, começando com a triagem ainda no ventre materno, evoluindo para o rastreamento por meio de inúmeras ferramentas tecnológicas que atualmente estão disponíveis para a genética.

Contudo, uma vez identificada e diagnosticada uma doença genética, é necessário que seja realizado um acompanhamento adequado. Para isso, este livro dedica alguns capítulos acerca do diagnóstico e tratamento de algumas doenças genéticas para que o leitor tenha noção de quais caminhos percorrer quando se deparar diante de tal situação.

Finalizamos este livro com um capítulo dedicado ao ensino de genética e à genética na prática no curso de Fisioterapia, um grande aliado hoje no tratamento e acompanhamento de pacientes com doenças raras. O capítulo faz reflexões acerca de como os cursos precisam da genética na prática, pois a vivência diária demonstra a carência dessa área durante a formação.

DESCRIÇÃO DOS AUTORES DA OBRA

Organizadores



Leandro Pereira Rezende

Graduado em Ciências com Habilitação em Biologia (UEMA). Especialista em Ensino de Genética (UEMA). Especialista no Ensino de Ciências e Matemática (IFTO). Mestre em Genética Evolutiva e Biologia Molecular (UFSCar). Atualmente é docente efetivo e pesquisador da Universidade Estadual do Tocantins, campus Augustinópolis - TO. Desenvolve pesquisa e extensão na área de Genética, ensino de genética, ensino de Ciências e Biologia. Atua nas disciplinas de Genética, Biologia Molecular e Imunologia.



Wylyane Rayana Chaves Carvalho

Doutora e Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Maranhão (PPGSC-UFMA). Especialista em Docência do Ensino Superior (IESF). Nutricionista pela Faculdade Santa Terezinha CEST (Bolsista PROUNI). Docente do ensino superior desde 2012. Docente titular e pesquisadora da Universidade Estadual do Tocantins (UNITINS), curso de medicina, campus Augustinópolis, TO. Técnica de nível superior no Projeto de Qualificação da Gestão e Assistência à Saúde do SUS, assessorando no monitoramento de indicadores de saúde, planejamento em programas e projetos na Atenção Primária e Vigilância em Saúde na Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão (SES-MA). Possui experiência em elaboração, planejamento, execução e coordenação de programas e projetos na área da saúde a nível municipal e estadual.

Capítulo I

Graduandos do 4º e do 6º período do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, do campus Augustinópolis. Professor de Genética do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, campus Augustinópolis.

Capítulo II

Graduandos do 4º período do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, do campus Augustinópolis.

Capítulo III

Graduandos do 4º período do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, do campus Augustinópolis.

Capítulo IV

Graduandos do 4º período do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, do campus Augustinópolis.

Capítulo V

Graduandos do 4º período do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, do campus Augustinópolis.

Capítulo VI

Graduandos do 4º período do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, do campus Augustinópolis.

Capítulo VII

Graduando do 7º período do curso de Fisioterapia da Unidade de Ensino Superior do Sul do Maranhão - Unisulma. Graduado em Fisioterapia pelo Instituto de Ensino Superior do Sul do Maranhão - IESMA/Unisulma. Professor de Genética do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, campus Augustinópolis.

Capítulo VIII

Graduado em Fisioterapia pelo Instituto de Ensino Superior do Sul do Maranhão - IESMA/Unisulma. Professora de Saúde Coletiva e Epidemiologia do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, campus Augustinópolis.

Capítulo IX

Graduandos do 6º período do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, do campus Augustinópolis. Professor de Genética do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, campus Augustinópolis.

Capítulo X

Graduandos do 4º período do curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, do campus Augustinópolis. Professor de Genética do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, campus Augustinópolis.

Capítulo XI

Graduado em Fisioterapia pelo Instituto de Ensino Superior do Sul do Maranhão-IESMA/Unisulma. Graduada em fisioterapia (Unisulma) e pós-graduanda em fisioterapia neurofuncional adulta e pediátrica pela faculdade Inspirar, do campus de São Luís. Graduada em fisioterapia (UNISULMA), pós-graduanda em Fisioterapia Traumato-Ortopédica com Ênfase em Terapias Manuais e Posturais (Universidade Anhanguera) e pós-graduanda em Osteopatia pela EBRAFIM. Professor de Genética do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Tocantins, campus Augustinópolis.

