UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Maurício Rouvel Nunes

Cardiopatia Congênita na Síndrome de Down: características clínicas, radiológicas e citogenéticas de pacientes diagnosticados em dois Serviços de Genética Clínica de referência no Sul do Brasil.

Porto Alegre
2025

Maurício Rouvel Nunes

Cardiopatia Congênita na Síndrome de Down: características clínicas, radiológicas e citogenéticas de pacientes diagnosticados em dois Serviços de Genética Clínica de referência no Sul do Brasil.

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen

Porto Alegre
2025

Catalogação na Publicação

Rouvel Nunes, Maurício
Cardiopatia Congênita na Síndrome de Down: características clínicas, radiológicas e citogenéticas de pacientes diagnosticados em dois Serviços de Genética Clínica de referência no Sul do Brasil / Maurício Rouvel Nunes. -- 2025.
69 p. : tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2025.

Orientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen.

1. Síndrome de Down. 2. Trissomia 21. 3. Cariótipo. 4. Anormalidades cromossômicas. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Agradeço imensamente aos meus orientadores, professor Paulo e Rafael, pela confiança e pelos valiosos ensinamentos ao longo destes anos. Ambos foram fundamentais para a superação dos desafios e para a conclusão desta tese.

À minha família, meus pais Maurício e Fernanda, dedico este trabalho. Agradeço por todo o amor, paciência e suporte emocional. Sem o apoio e estímulo de vocês, eu não teria chegado até aqui.

Aos meus amigos, em especial à minha amiga Camila, que esteve comigo desde o início dessa trajetória. Agradeço pelo acolhimento, pela compreensão nos momentos de ausência e pelo apoio incondicional.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e ao Programa de Pós-Graduação em Patologia pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa. Agradeço aos professores, aos técnicos-administrativos e aos demais profissionais pelo apoio na construção deste projeto de vida.

Resumo da Tese

Introdução: a síndrome de Down (SD), trissomia do cromossomo 21, é uma condição genética caracterizada pela presença de um cromossomo 21 adicional.

Objetivos: verificar as características clínicas, radiológicas e citogenéticas de pacientes com cardiopatia congênita (CC) na SD diagnosticados em dois Serviços de Genética Clínica de referência da região Sul do Brasil.

Material e Métodos: a amostra foi constituída de 307 pacientes diagnosticados nos Serviços de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) e do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), no período de 1997 a 2023. Para coleta dos dados, realizou-se revisão de prontuários, com preenchimento de protocolo padrão. A amostra foi dividida em pacientes nascidos antes e depois de 2002. Usou-se o software SPSS 2.0 para análise estatística. Utilizou-se o teste exato de Fisher bicaudado, considerando $P<0,05$ significativo

Resultados: a maioria era do sexo masculino (54,7%), com idade entre 0 e 6 meses (68%). No que tange ao encaminhamento, a maior parte dos pacientes foi encaminhado pela pediatria e possuía como constituição cromossômica a trissomia livre do cromossomo 21 96% (294). A suplementação periconcepcional de ácido fólico (PFAS) foi realizada por 17,3% das mães. O ecocardiograma foi realizado em 60% e as cardiopatias congênitas (CC) foram detectadas em 45%, dos quais 8% eram assintomáticos. Os defeitos septais (18,2%) e o defeito do septo atrioventricular (DSAV) (15%) foram os principais grupos. A frequência de CC diagnosticadas antes e depois de 2002 não diferiu

(p=0,0759). Entretanto, houve uma redução dessa frequência entre os pacientes que se submeteram à PFAS antes e depois de 2002 (p<0,01).

Conclusão: nossos achados destacam a importância da investigação de CC por meio de ecocardiografia, especialmente em uma idade precoce. A PFAS parece ter uma influência importante no desenvolvimento da doença cardíaca nesses pacientes. Portanto, se faz necessário o fortalecimento de políticas públicas como o pré-natal.

Palavras-chave: Síndrome de Down; Trissomia 21; Cariótipo; Anormalidades cromossômicas.

Abstract

Introduction: Down syndrome (DS), trisomy 21, is a genetic condition characterized by the presence of an additional chromosome 21.

Aim of study: to verify the clinical, radiological, and cytogenetic characteristics of patients with congenital heart disease (CHD) in DS diagnosed at two leading Clinical Genetics Services in southern Brazil.

Materials and methods: the sample consisted of 307 patients diagnosed at the Clinical Genetics Services of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA)/Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) and the Presidente Vargas Maternal and Child Hospital (HMIPV), from 1997 to 2023. Data collection involved reviewing medical records using a standard protocol. The sample was divided into patients born before and after 2002. SPSS 2.0 software was used for statistical analysis. Fisher's exact two-tailed test was used, considering $P<0.05$ as significant.

Results: the majority were male (54.7%), aged between 0 and 6 months (68%). With regard to referral, most of the patients were referred by pediatrics and had a chromosomal constitution of free trisomy 21 - 96% (294). Periconceptional folic acid supplementation (PFAS) was carried out by 17.3% of the mothers. Echocardiograms were carried out in 60% of cases and congenital heart defects (CHD) were detected in 45%, of which 8% were asymptomatic. Septal defects (18.2%) and atrioventricular septal defect (AVSD) (15%) were the main groups. The frequency of CHD diagnosed before and after 2002 did not differ ($p=0.0759$). However, there was a reduction in this frequency among patients who underwent PFAS before and after 2002 ($p<0.01$).

Conclusion: Our findings highlight the importance of investigating CHD through echocardiography, especially at an early age. PFAS appears to have a significant influence on the development of heart disease in these patients. Therefore, strengthening public policies such as prenatal care is necessary.

Keywords: Down Syndrome; Trisomy 21; Karyotype; Chromosome Aberrations.

Lista de abreviaturas

APS: Atenção Primária à Saúde

ASDs: *atrial septal defects*

AVE: acidente vascular encefálico

AVSD: *atrioventricular septal defect*

CAA: angiopatia amiloide cerebral

CC: cardiopatias congênitas

CHD: *congenital heart disease*

COL6A1: *collagen type VI alpha 1 chain*

COL6A2: *collagen type VI alpha 2 chain*

DA: doença de Alzheimer

DORV: *Double outlet of the right ventricle*

DSCAM: *Down syndrome cell adhesion molecule*

DSAV: defeito do septo atrioventricular

FISH: hibridização *in situ* fluorescente

HMIPV: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

LLA: leucemia linfoblástica aguda

LMA: leucemia mieloide aguda

NIPT: teste pré-natal não invasivo

PCA: persistência do canal arterial

PDA: *patent ductus arteriosus*

PFAS: *periconceptional folic acid supplementation*

RCAN1: *regulator of calcineurin 1*

RS: Rio Grande do Sul

SD: síndrome de Down

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

STROBE: *observational epidemiological studies*

TOF: *Tetralogy of Fallot*

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

VDSs: *ventricular septal defects*

Lista de Tabelas

Tabela 1: Bases cromossômicas da síndrome de Down 13

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO 12

1.1. Fenótipo e genótipo na síndrome de Down 12
1.2. Diagnóstico 14
1.3. Complicações cardíacas 15
1.4. Distúrbios hematológicos e autoimunes 18
1.5. Alterações musculoesqueléticas 19
1.6. Alterações neurológicas 20
1.7. Acompanhamento multiprofissional 22

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 24

3. OBJETIVOS 27

4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS 28

5. CONCLUSÕES 49

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 50

7. APÊNDICES 52

7.1. Protocolo de coleta de dados 52
7.2. Artigo “Turner syndrome and neuropsychological abnormalities: a review and case series” 59
7.3. Artigo “Alcohol consumption during pregnancy by women from southern Brazil: a cross-sectional study” 60
7.4. Artigo “Chromosomal abnormalities detected by karyotyping among patients with secondary amenorrhea: a retrospective study” 61
7.5. Artigo “Influence of Congenital Heart Defect Types over Cardiopulmonary Bypass, Aortic Cross-Clamping, and Intensive Care Unit Length of Stay and Their Association with Genetic Factors” 62
7.6. Artigo “Risk factors and characteristics of the birth of patients with craniofacial microsomia, a case-control study” 63

8. ANEXOS 64

8.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA e HMIPV 64

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Fenótipo e Genótipo da síndrome de Down

A síndrome de Down (SD), também conhecida como trissomia do cromossomo 21, é uma condição genética caracterizada pela presença de um cromossomo 21 adicional. Ela foi descrita pela primeira vez pelo médico inglês John Langdon Down em 1862, sendo atribuído a ele descobertas na diferenciação da síndrome em relação aos distúrbios mentais. Foi apenas no século XX, em meados de 1950, com o desenvolvimento da metodologia do cariótipo que a SD foi associada à presença do cromossomo 21 extra, achado relatado por Jérôme Lejeune, em 1959. No mundo, a SD possui uma frequência de 1 caso para cada 800 nascidos vivos[1].

No que concerne aos aspectos genéticos, a presença da cópia extra do cromossomo 21 é reconhecida como a causa da SD. Existem entre duzentos e trezentos genes no cromossomo 21, e diversos fatores epigenéticos que contribuem para as características clínicas apresentadas pelos pacientes portadores da síndrome. A trissomia do cromossomo 21 pode ocorrer por não disjunção, com a presença de 47 cromossomos (com o cromossomo 21 extra), ou por translocação de um cromossomo 21 adicional para outro cromossomo. As características clínicas, geralmente, não diferem entre pacientes apresentando estas duas alterações. A presença de mosaicismo envolvendo a trissomia do 21 e a trissomia parcial do 21, são outros achados genéticos associados

à SD que podem apresentar um quadro clínico composto por características clínicas menos acentuadas[1,2] (Tabela 1).

Tabela 1. Bases cromossômicas da síndrome de Down (Adaptado de Bull, 2020)[1].

Alterações cromossômicas	**%**
Não-disjunção meiótica (Trissomia Livre)	96
Translocação	3-4
Mosaicismo	1-2
Trissomia parcial	<1

Os indivíduos com a SD possuem características físicas distintas, baixo crescimento e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cabe salientar, que existe uma variação fenotípica considerável na síndrome e que também há diferenças de acordo com a origem étnica e a região geográfica. As principais dismorfias são as seguintes: braquicefalia, fendas palpebrais com inclinação para cima, pregas epicânticas, estrabismo, ponte nasal plana, língua protusa e boca pequena, orelhas com baixa implantação e rotadas posteriormente, pescoço curto e largo com pele abundante, mãos pequenas com dedos curtos (braquidactilia) e largas, clinodactilia dos quintos dedos das mãos, prega palmar única transversa e hipotonia[1,2].

O grau de comprometimento cognitivo é variável e pode ser leve, moderado e, em alguns casos, grave. Existe também um risco significativo para perda auditiva (75%), apneia obstrutiva do sono (50-79%), otite média (50-70%) e doenças oculares (60%)[3].

Na SD, algumas condições ocorrem com uma frequência maior do que na população em geral e possuem um impacto significativo na qualidade de vida desses indivíduos. Entre elas podemos destacar as cardiopatias congênitas, além das alterações pulmonares, hematológicas, imunológicas, musculoesqueléticas e neurológicas[1].

1.2 Diagnóstico

No que tange ao diagnóstico não invasivo no período pré-natal, destacam-se a ultrassonografia morfológica, realizada no primeiro e segundo trimestres de gravidez, e o teste pré-natal não invasivo (NIPT), que possibilita a avaliação do DNA fetal na circulação materna[4,5].

O aumento da translucência nucal, encontrado na ultrassonografia durante a gravidez, é considerado um marcador associado à SD. Além disso, o exame permite a identificação de outras alterações, como o aspecto dos ossos nasais e alterações no fluxo do ducto venoso. Além da ultrassonografia como exame não invasivo, o NIPT emerge como um teste ofertado a mulheres com alto risco de terem gestações com aneuploidia fetal, ou seja, com idade superior a trinta e cinco anos ou com achados ultrassonográficos sugestivos de aneuploidia. Trata-se de um exame de custo elevado, mas que possui alta sensibilidade no período pré-natal[4,5].

No que concerne o diagnóstico pré-natal invasivo, a análise genética realizada através do cariótipo a partir do material obtido pela amniocentese e pela biópsia de vilosidades coriônicas possui uma

precisão de 99% no diagnóstico pré-natal, sendo necessárias para um diagnóstico definitivo da SD. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomenda discutir com a família os benefícios dos testes no período pré-natal, bem como a sua realização ou não[6].

No período pós-natal, o exame físico é a avaliação inicial mais importante, pois através dele podem ser evidenciadas características dismórficas acompanhadas da hipotonia muscular que podem sugerir o diagnóstico de SD. Havendo esta suspeita, deve ser realizado o exame de cariótipo a partir de uma amostra de sangue periférico heparinizado[6].

Se houver urgência no diagnóstico, pensando-se até no manejo clínico do paciente, pode ser realizada a hibridização in situ fluorescente (FISH), utilizando sondas centroméricas do cromossomo 21, seguido de um cariótipo para determinar se a causa é uma translocação ou uma não disjunção[6].

1.3 Complicações Cardíacas

As complicações cardíacas são as mais comumente encontradas na SD. A probabilidade de se detectar cardiopatias congênitas (CC) em indivíduos com SD é de quarenta a cinquenta vezes superior à população em geral[7]. A frequência das cardiopatias congênitas pode chegar a 44% dos indivíduos. Dentre elas, destacam-se alterações como o defeito do septo atrioventricular, a tetralogia de Fallot e o ducto arterioso patente[8].

Os aspectos genéticos envolvidos no surgimento dos fenótipos de CC na SD, estão relacionados ao segmento 21q22.2 do cromossomo 21.

Alguns genes são estudados, como: *DSCAM*, *COL6A1*, *COL6A2* e *RCAN1*. Na literatura, estudos demonstram que a expressão aumentada do gene *DSCAM* está associada a formação inadequada de válvulas cardíacas. O *COL6A1* e *COL6A2* expressam o colágeno VI e por consequência estão associados a formação do septo atrioventricular, a superexpressão de colágeno propicia defeitos na formação dos septo[8].

O manejo adequado das doenças cardíacas proporcionou uma melhora na expectativa de vida desses pacientes[8]. A detecção precoce por meio do ultrassom permite o planejamento de tratamentos corretivos.

No que tange aos fatores ambientais, a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional (PFAS) está associada à redução nos casos de defeito de tubo neural, e também há evidências que a suplementação está associada a uma menor frequência de CC em individuos com SD[9,10]. Apesar de ser fortemente recomendanda, a suplementação não é amplamente praticada, especialmente no período periconcepcional. Diversas nações, incluindo o Brasil em 2002, incluíram a fortificação obrigatória de alimentos devido aos seus benefícios descritos na literatura[9,10]. A PFAS parece ter um efeito protetor contra tipos graves de cardiopatia congênita, tendo um papel importante na SD[9,10].

O reconhecimento precoce das CC é imprescindível para o tratamento e intervenção precoces. Além disso, no que tange a frequência das CC em indivíduos com SD, em um estudo populacional inglês, no período de 1986 a 2005 identificou-se a seguinte frequência das CC em oitocentos e vinte um bebês: 23% tinham defeitos do septo

atrial, 37% defeito do septo atrioventricular (DSAV), 5% tetralogia de fallot e 4% persistência do canal arterial (PCA)[11,12].

Um dos desafios encontrados, é que mesmo com a realização da ultrassonografia durante o pré-natal, menos de um terço das crianças que nascem com SD possuem o diagnóstico de CC na fase pré-natal. Sendo assim, se faz necessário o aprimoramento técnico e tecnológico dos serviços de saúde, por meio do acesso ao ultrassom e ecocardiograma fetal. Bem como, a identificação de condições maternas como o diabetes gestacional, histórico de doença cardíaca familiar e uso de medicações[5,7].

Em neonatos com o diagnóstico para SD se faz necessário o exame para identificar sinais de CC, idealmente, recomenda-se a realização da ecocardiografia. No entanto, em regiões com acesso limitado ao exame, o exame físico cardíaco detalhado, a realização do eletrocardiograma e a radiografia de tórax auxiliam na detecção da CC[5].

A indicação de intervenções ou cirurgias nos casos de CC dependem do tipo de CC, apresentação clínica do paciente e condições clínicas associadas. Geralmente as cirurgias corretivas são realizadas precocemente, com a finalidade de evitar o surgimento de condições irreversíveis[7,8].

O acompanhamento por centros especializados, na fase adulta, é importante para os pacientes com CC, com a finalidade de promover um estilo de vida saudável e uma gestão compartilhada dos cuidados por uma equipe multiprofissional[7,11,12].

1.4 Distúrbios hematológicos e autoimunes

No que concerne aos distúrbios hematológicos e autoimunes, na SD podem ocorrer distúrbios transitórios no processo de formação das células granulocíticas na medula óssea e uma incidência aumentada de casos de leucemia. Na infância, a alteração da mielopoiese é transitória, mas cabe monitorização e acompanhamento com especialistas[13]. Condições autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto, o diabetes mellitus do tipo 1, a doença celíaca e a alopecia, podem estar presentes na SD[13].

O rastreio para o hipotireoidismo deve ser realizado ainda na infância. Em um estudo de coorte realizado por pesquisadores americanos, identificou-se que cerca de 24% dos indivíduos com SD possuíam alterações relacionadas à tireoide. Sendo assim, o rastreio para essa doença deveria ser realizado nas consultas de puericultura[14].

No que concerne aos aspectos hematológicos, as crianças com SD possuem um risco cinquenta vezes maior de desenvolver leucemia aguda até os cinco anos comparado às crianças que não possuem SD. Os estudos relatam uma frequência aumentada de leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia linfoblástica aguda (LLA), essa suscetibilidade deve-se aos efeitos leucemogênicos da trissomia do cromossomo 21[15].

Cabe salientar que as crianças com SD, possuem uma multiplicidade de distúrbios imunológicos, aumentando o risco de infecções pulmonares de origem viral e bacteriana, comprometimento no funcionamento das células B e T acarretando uma imunodeficiência sindrômica com disfunções cardiovasculares, gastrointestinais e

neuromusculares[16].

1.5 Alterações musculoesqueléticas

As alterações musculoesqueléticas são também comuns na SD e incluem a luxação do quadril, os pés valgos, e a instabilidade atlantoaxial, que pode estar presente em 10-30% dos pacientes. Doenças da coluna cervical, como espondilose e mielopatia espondilótica cervical, geralmente ocorrem mais cedo em adultos com SD do que em indivíduos sem a síndrome[17].

As crianças com SD possuem maior risco de desenvolver alterações musculoesqueléticas, podendo ser potencialmente debilitantes. Sendo elas variáveis e comumente assintomáticas. A frouxidão articular em indivíduos com SD pode estar associada ao atraso da deambulação, quando associada a hipotonia possui impacto funcional importante. Contribui no atraso dos marcos motores e nos baixos níveis de atividade física entres as pessoas com SD[18,19].

A hipotonia é uma característica clínica presente na maioria dos indivíduos com o diagnóstico de SD, sua origem está nas alterações do colágeno do tipo VI. O resultado disso é uma série de distúrbios como a instabilidade da coluna cervical, quadril, escoliose e alterações nos pés. Com implicações importantes no desenvolvimento na fase adulta[18,19]. A instabilidade da coluna cervical, que envolve a nível de C1 a C2, pode acometer entre 10 a 27% das crianças com SD, sendo em grande parte assintomática. A triagem para identificação de escoliose e demais alterações de coluna, são cada vez mais comuns[18,19].

As alterações no quadril acometem de 1 a 7% dos indivíduos e possui uma história progressiva implicando em luxação do quadril habitual ou fixa. A artrite idiopática juvenil possui uma frequência aumentada na SD. Os dados são escassos, mas há estimativas de 8,7 casos para cada mil indivíduos. No entanto, cabe salientar que é uma condição frequentemente subnotificada ou diagnosticada incorretamente. Uma das causas do atraso no diagnóstico é a expressão alterada de dor, com uma expressão mais lenta em crianças com SD[18,19].

A deambulação é significativamente atrasada em crianças com SD, geralmente aos vinte e três meses, sendo necessário a intervenção precoce da equipe multidisciplinar com a finalidade de melhoria da marcha e no alcance da independência funcional[18,19].

1.6 Alterações neurológicas

No que tange às alterações neurológicas, elas requerem intervenções na infância para que se tenha o pleno desenvolvimento. A consciência social limitada, a diminuição da coordenação motora, o aumento na incidência dos transtornos do espectro autista, os problemas psiquiátricos e a demência têm sido mais observados em indivíduos com a SD[20,21].

A frequência de autismo, por exemplo, varia de 7 a 16%. É necessário que as crianças com diagnóstico de SD tenham acesso a intervenções terapêuticas precocemente, com o intuito de auxiliar no seu desenvolvimento. O gerenciamento adequado dessas condições é considerado fundamental para uma vida adulta satisfatória para os

indivíduos com SD[20,21].

Na SD a deficiência intelectual é comumente observada, há relatos na literatura que 56% possuem um grau moderado e 21% grave. Acometendo principalmente o domínio da linguagem. Sendo assim, intervenções com vista ao desenvolvimento neurocognitivo são necessárias. As deficiências auditivas e visuais também podem ser identificadas na SD. A perda auditiva está presente entre 47 a 85% das pessoas com SD, possuindo um impacto importante no desenvolvimento da fala e da linguagem. Nas deficiências visuais, podemos destacar erros de refração, estrabismo e nistagmo, podendo acometer em até 40% os indivíduos com SD[22,23,24].

Os quadros de epilepsia também possuem uma frequência maior na SD, com uma frequência que pode variar entre 1 a 13% dos casos, sendo as crises mioclônicas de início tardio a principal causa. Os espasmos infantis também são observados. Trata-se de uma encefalopatia epiléptica que acomete, principalmente, crianças com SD entre os seis e dezoito meses caracterizado por espasmos de braços e pernas[22,23,24].

No que concerne a doenças cerebrovasculares, podemos destacar a angiopatia amilóide cerebral (CAA). A CAA ocorre quando há um acúmulo de proteínas amilóides nos vasos cerebrais. Possui uma apresentação clínica heterogênea, podendo ocorrer micro hemorragias cerebrais ou até mesmo hemorragia intraparenquimatosa; que clinicamente se caracteriza pelo declínio neurocognitivo[22,23,24].

A doença de Alzheimer (DA) é comum na SD, com uma

frequência de 13% e afetando indivíduos a partir dos cinquenta e cinco anos. A fisiopatologia da associação da SD com a DA carece de investigações científicas, no entanto, a presença do cromossomo 21 extra provavelmente está associada ao aumento das placas beta-amilóides. Os sintomas retratados são a perda de memória, alterações na personalidade e a dificuldade de realizar atividades de execução, com impacto significativo das atividades de vida diárias[22,23,24].

Diante disso, é de fundamental importância a investigação de sintomas neurológicos da SD, principalmente nos serviços de Atenção Primária à Saúde (APS), com a finalidade do encaminhamento para um profissional especialista[22,23,24].

1.7 Acompanhamento multiprofissional

As questões de saúde envolvidas na SD são complexas, sendo usualmente necessário um acompanhamento multiprofissional, com envolvimento de diversos profissionais da saúde, incluindo médicos de diferentes especialidades, psicólogos, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, dentre outros[24,25,26]. O envolvimento da sociedade tornou-se cada vez mais importante à medida que a sobrevida dos pacientes aumentou, além do fato deles estarem cada vez mais alcançando maiores graus de independência. Sendo assim, é importante compreender que os indivíduos com SD e suas famílias expressam um desejo por uma melhor qualidade de vida, que se baseia na afirmação dos direitos individuais e no acesso aos serviços públicos de saúde[25].

No Brasil, por meio das Diretrizes de Atenção à Pessoa com síndrome de Down, recomenda-se que indivíduos com SD devem realizar acompanhamento conforme o ciclo de vida. Na fase adulta, recomenda-se a realização de avaliações médicas anuais sobre a audição, visão e cardiológica. Além disso, o incentivo à atividade física, bem como o estímulo à escolarização, a prevenção de depressão e planejamento familiar[26].

Por fim, o acompanhamento aos indivíduos com SD deve-se ter como enfoque a mitigação das comorbidades associadas à síndrome e a melhoria da qualidade de vida, proporcionando autonomia e inclusão social[26].

Diante do exposto, a presente pesquisa advém da necessidade de compreender o perfil dos pacientes atendidos e, por meio disso, identificar possíveis melhorias no acompanhamento clínico desses pacientes, conforme as políticas públicas já estabelecidas.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bull MJ. Down Syndrome. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2344-2352.

2. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. Lancet. 2003 Apr 12;361(9365):1281-9.

3. Bull MJ; Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics. 2011 Aug;128(2):393-406.

4. Bromley B, Benacerraf BR. The Genetic Sonogram Scoring Index. Semin Perinatol. 2003;27(2):124-9.

5. Smith M, Lewis KM, Holmes A, Visootsak J. A Case of False Negative NIPT for Down Syndrome-Lessons Learned. Case Rep Genet. 2014;2014:823504

6. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Mar;45(3):249-66. doi: 10.1002/uog.14791

7. Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, Condliffe R, Moledina S, Jansen K, et al. Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. Circulation. 2023 Jan 31;147(5):425-441.

8. Roizen NJ, Magyar CI, Kuschner ES, et al. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. J Pediatr. 2014 Apr;164(4):871-5.

9. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Folate supplementation for prevention of congenital heart defects and low birth weight: an update. Cardiovasc Diagn Ther. 2019 Oct;9(Suppl 2):S424-S433.

10. Da Rosa EB, Silveira DB, Correia JD, et al. Periconceptional folic acid supplementation in Southern Brazil: Why are not we doing it right? Am J Med Genet A. 2019;179(1):20-28

11. Cilhoroz BT, Receno CN, Heffernan KS, Deruisseau LR. Cardiovascular physiology and pathophysiology in Down syndrome. Physiol Res. 2022 Mar 25;71(1):1-16.

12. Drakopoulou M, Vlachakis PK, Tsioufis C, Tousoulis D. Congenital heart "Challenges" in Down syndrome. World J Cardiol. 2024 May 26;16(5):217-220.

13. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, et al. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. Blood 2017;129:3304-13.

14. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Caracterização das anormalidades da tireoide em uma grande coorte de crianças com síndrome de Down. Horm Res Paediatr. 2017; 87 (3): 170-178.

15. Roberts I. Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):1-8.

16. Szczawińska-Popłonyk A, Popłonyk N, Awdi K. Down Syndrome in Children: A Primary Immunodeficiency with Immune Dysregulation. Children (Basel). 2024 Oct 17;11(10):1251.

17. Brockmeyer D. Down syndrome and craniovertebral instability. Topic review and treatment recommendations. Pediatr Neurosurg. 1999 Aug;31(2):71-7.

18. Foley C, Killeen OG. Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. Arch Dis Child. 2019 May;104(5):482-487.

19. Clinch J, Deere K, Sayers A, et al. Epidemiology of generalized joint laxity (hypermobility) in fourteen-year-old children from the UK: a population-based evaluation. Arthritis Rheum 2011.

20. Capone G, Goyal P, Ares W, Lannigan E. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006 Aug 15;142C(3):158-72.

21. DiGuiseppi C, Hepburn S, Davis JM, et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. J Dev Behav Pediatr. 2010 Apr;31(3):181-91.

22. Santoro JD, Pagarkar D, Chu DT, Rosso M, Paulsen KC, Levitt P, Rafii MS. Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. J Neurol. 2021 Dec;268(12):4495-4509.

23. Karam SM, Riegel M, Segal SL, Félix TM, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Giugliani R, Black M (2015) Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a populationbased study. Am J Med Genet A 167(6):1204–1214.

24. Määttä T, Tervo-Määttä T, Taanila A, Kaski M, Iivanainen M (2006) Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. Downs Syndr Res Pract 11(1):37–43.

25. Nugent J, Gorman G, Erdie-Lalena CR. Disparities in Access to Healthcare Transition Services for Adolescents with Down Syndrome. J Pediatr. 2018 Jun;197:214-220

26. Ministério da Saúde. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down [Internet]. 1st ed. Vol. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2025 Feb 9]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-pessoa-com-deficiencia/publicacoes/diretrizes-de-atencao-a-pessoa-com-sindrome-de-down.pdf/@@download/file

3. OBJETIVOS

Verificar as características clínicas, radiológicas e citogenéticas de pacientes com cardiopatia congênita na SD diagnosticados nos Serviços de Genética Clínica da UFCSPA/ISCMPA e HMIPV.

4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

"Situation of congenital heart disease among trisomy 21 in Brazil: a cross-sectional study with emphasizes in risk factors, evaluation and diagnosis"

Maurício Rouvel Nunes[I], Ernani Bohrer da Rosa[II], Jamile Dutra Correia[III], Daniélle Bernardi Silveira[IV], Leonardo Leiria de Moura da Silva[V], Rafael Fabiano Machado Rosa[VI], Paulo Ricardo Gazzola Zen[VII]

Enviado para publicação na Revista São Paulo Medical Journal

ORIGINAL ARTICLE

Situation of congenital heart disease among trisomy 21 in Brazil: a cross-sectional study with emphasizes in risk factors, evaluation and diagnosis

KEY WORDS (MeSH terms):

Heart defects, congenital.

Chromosome Disorders.

Down syndrome.

Trisomy 21.

Folic acid.

AUTHORS' KEY WORDS:

Echocardiography.

Advanced maternal age.

Primiparous.

Flour folic acid fortification.

Karyotype.

ABSTRACT

BACKGROUND: Congenital heart disease (CHD) is known to be associated to trisomy 21 since its first descriptions and it represents an important impact over their quality of life and mortality.

OBJECTIVES: To identify the frequency and types of CHD among trisomy 21 patients diagnosed in two clinical genetics reference services in southern Brazil, analyzing its situation in our context, especially related to risk factors, evaluation, diagnosis, and potential implications.

DESIGN AND SETTING: Retrospective cross-sectional study conducted in two clinical genetics services in Porto Alegre (RS), Brazil.

METHODS: The sample consisted of 307 patients with trisomy 21 diagnosed from 1997 to 2023. A review of their medical records was performed and a standard protocol was filled out.

RESULTS: the majority were male (54.7%), aged between 0 and 6 months old (68%). Periconceptional folic acid supplementation (PFAS) was performed by 17.3% of the mothers. Echocardiography was performed in 60% and CHDs were detected in 45%, of whom 8% were asymptomatic. Septal defects (18.2%) and atrioventricular septal defect (AVSD) (15%) were the main groups. The frequency of CHDs diagnosed before and after 2002 did not differ ($p=0.0759$). However, there was a reduction of it between the patients that underwent PFAS before and after 2002 ($p<0.01$).

CONCLUSIONS: CHD is common in trisomy 21 and the main defects are septal and AVSD defects, with a significant number needing surgery. Our findings highlight the importance of investigating CHD using echocardiography, especially at an early age. PFAS seems to have an important bearing on the CHD development in these patients, despite its poor adherence in Brazil.

INTRODUCTION

Trisomy 21, or Down syndrome, is a common chromosomal condition and is considered the most common autosomal abnormality among infants. It has an incidence of 1 in every 700-800 births.[1] The presence of congenital heart disease (CHD) among patients with trisomy 21 has been described since its first reports.[1] Trisomy 21 is associated with a fifty to sixty times greater likelihood of CHD occurrence when compared to general population.[1,2]

Population studies[3,4] have described the presence of CHD in individuals with trisomy 21 with a frequency ranging from 23 to 79%. It should be noted that the wide variability in the presence of CHD is due to under evaluation and underdiagnosis in neonatology and pediatrics services.[1-4]

CHD can be defined as abnormalities in the development and/or function of the heart, present from birth.[2-5] It can be classified as simple or complex. Simple CHDs are those that have a limited clinical course, many times without need for surgery, such as patent ductus arteriosus (PDA), atrial septal defects (ASDs) and ventricular septal defects (VDSs); complex CHDs are those that usually have severe symptoms and require immediate treatment, such as Tetralogy of Fallot (TOF). [1-5]

The pathogenesis of CHD in trisomy 21 is complex and may be associated with amplification of gene dosages from chromosome 21, as well as the presence of determined gene variants in certain loci. Further studies on this subject are still needed.[1-6] Some maternal risk factors have also been implicated in the occurrence of CHD, such as lack of periconceptional folic acid

supplementation (PFAS). However, it should be noted that the risks vary depending on some aspects, such as socioeconomic conditions.[7]

It is worth emphasizing that early diagnosis of CHD in trisomy 21 is of fundamental importance in improving the quality of life and even the survival of these individuals. CHD is considered the main cause of death among these patients. Early diagnosis and proper treatment involve the need to get access to healthcare services (including specialized intensive care units), clinical and imaging tests and cardiac surgery centers.[1-6]

OBJECTIVE

Therefore, the aim of our study is to identify the frequency and types of CHD among patients diagnosed with trisomy 21 in two clinical genetics reference services in southern Brazil, with the aim of helping in their early diagnosis. We also evaluated the presence of potential risk factors, heart symptoms, performance of cardiological evaluation, CHD diagnosis and the need for heart surgery, trying to analyze the situation of CHD among trisomy 21 patients in our midst, together with its potential implications, especially related to detection.

METHODS

This is a cross-sectional retrospective study. The sample consisted of 307 patients diagnosed with trisomy from two Clinical Genetics Services in Porto Alegre (RS), Brazil, between 1997 and 2023. This study used a medical record

review approach, following a standard protocol. The data collected included information such as sex, age at diagnosis, speciality that referred the patients, mother age, gestational findings (including performance of PFAS), presence of CHD and karyotypic results obtained by GTG banding from peripheral blood samples. We divide the sample considering the patients who were born before and after 2002, the year that started the flour fortification with folic acid in Brazil[8]. We used this division to compare the frequency and types of CHD diagnosed during these two different periods. For the CHD classification, we followed the hierarchical classification system described by Botto et al.[9], based on the echocardiographic results and/or heart surgery descriptions.

The study was approved by the ethics committee of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (CAAE: 09909712.3.3001.5345) and the Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) (CAAE:09909712.3.1001.5329). This paper was written in accordance with the guidelines for reporting observational epidemiological studies (STROBE).

Microsoft Excel 2013 and Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 2.0 (IBM Corp, Armonk, New York, United States) were used to process and analyze the data. The two-tailed Fisher's exact test was used in the analysis. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The study sample consisted of 307 patients with trisomy 21, of whom 294 (96%) had full trisomy 21. The majority of patients were male (54.7%) and

were between zero and six months old (68%). With regard to referrals to medical specialties, the majority of them were referred by pediatrics (77%) and neonatology (21.3%). The reference by cardiology occurred in 1% and by general practitioner in 0.7%. Most of the sample had primiparous mothers (80%) with age above 35 at birth (58.3%) (Table 1).

PFAS was performed by 17.3% of the mothers (Table 1). It became more significant after 2002 with the implementation in Brazil of the public policy of flour fortification with folic acid (12.6% versus 25%) ($p<0.01$).

As for the evaluation carried out by the cardiologist, 189 patients (62%) underwent an assessment. Of those who were assessed by a cardiologist, 140 (74%) showed abnormalities in the clinical evaluation. Electrocardiogram was carried out in 9 (2.9%), chest x-ray on 18 (5.9%) and echocardiography on 184 (60%) (Figure 1). The frequency of patients that underwent echocardiography was 56% before 2002 and 64.7% after ($p=0.1513$). CHDs were present in 138 (45%) patients, of whom 127 (92%) had cardiac symptoms and 11 (8%) were asymptomatic (Figure 1).

As for the CHD classification suggested by Botto et al.[7], septal defects (18.2%) and atrioventricular septal defect (AVSD) (15%) were the main groups of CHDs observed in our sample. Ebstein's anomaly (0.3%) and left-sided obstructive defects (0.3%) were the less frequent groups (Table 2). At total, 34 (11%) patients with CHD underwent corrective heart surgery (Figure 1).

Despite the trend of increasing distribution, we did not verify a statistically significant difference between the frequency of CHDs diagnosed before (40.8%) and after 2002 (51.7%) ($p=0.0759$). Furthermore, the frequency among the main groups of CHDs did not differ between both periods (Table 2). When we

compared all patients who underwent and did not undergo PFAS, regardless of the period, we also did not verify a difference in the frequency of CHDs (41.5% versus 45.7%, p=0.6498) (Table 2 and Figure 2). Analysing separately both periods (before and after 2002), we noted that only in the second one (the most recent) there was a significant reduction in the frequency of CHDs between the patients that underwent PFAS during their pregnancy (p<0.01) (Figure 2).

DISCUSSION

Trisomy 21 is the most common chromosomal disorder, with a frequency of 16 per 10,000 live births. Individuals with trisomy 21 present greater chances of CHD when compared to those of the general population. In our study, the major part of individuals with trisomy 21 were male and most were diagnosed between zero and six months, mainly by pediatricians, which is in line with the literature.[2,4,11,13]

Full trisomy 21 was the main chromosomal constitution of our sample (96%), a finding similar with those of previous studies reported in the literature.[12,13] Full trisomy 21 occurs due to inadequate segregation of chromosomes during meiosis, and one of the risk factors involved is advanced maternal age. In our sample, the majority of the patients mothers (58.3%) were over 35 years of age, which is in line with rates described in literature.[12] It is noteworthy the high frequency of primiparous mothers observed in our study (80%), many of them with advanced maternal age, probably reflecting the option for a postponing motherhood. This has been a worldwide phenomenon over the last 30-40 years, due to different factors, as greater presence of

women in the job market, an increase in their education and career opportunities, and the development of reproductive medicine, especially related to family planning and contraceptive methods.[14]

The presence of a CHD was verified in 45% of our patients. Similar findings have also been described in large studies, with rates ranging from 45 to 58%.[5,15-17] It is worth noting that older studies, before 2000s, usually reported lower frequencies, such as 23% in France and 21% in Italy.[17] The increase in the CHD frequency in individuals with trisomy 21 probably is associated with a bigger detection rate, after introduction of the echocardiography as a routine test in healthcare systems.[16] In Brazil, echocardiography began to be implemented around the mid-1970s, and its use in conjunction with Doppler began around 10 years later. The recommendations used today for the performance of echocardiography in our country emerged in 1995, based on a consensus originally issued by the Brazilian Society of Cardiology,[18] which was later systematized in 1997.[19] Perhaps this is why we did not observe in our sample, which began to be evaluated in 1997, a significant difference in the frequency of carrying out this exam, when we compared the periods before and after 2002.

In our study, 60% of patients with trisomy 21 underwent echocardiography. We did not verify a difference in the performance of this exam before and after 2002. The literature has recommended that echocardiograms must be already performed on babies with trisomy 21 in the first month of life[20]. In our country, Brazilian Ministry of Health's guidelines recommend that it should be done only when necessary, i.e., after detection do signs during the physical examination.[21] However, It is important to be aware

that the later the diagnosis, the more implications there are not only for growth and neurodevelopment, but also for children mortality.[20]

It should be noted that the physical examination alone is not capable of detecting all cardiac alterations,[20] corroborating the findings of our study in which 8% of patients with CHD were asymptomatic. This data reinforces the importance of implementing the use, especially early, of echocardiography in the routine evaluation of all patients diagnosed with trisomy 21 in our setting.

It is also worth noting that of the patients without cardiac symptoms, that consisted in the majority of the sample (n=166, 54%), only 29% underwent cardiac assessment. An electrocardiogram and a chest x-ray combined with a physical examination is a possibility to help detect CHD in trisomy 21 children in remote regions;[22] however, these exams were carried out on only a small number of our sample patients (2.9% and 5.9%, respectively).

In Brazil, the reality is that there is a significant percentage of patients with CHD who have difficulty accessing care reference centers. With regard to demand, it is understood that around 25 to 30% of patients with CHD will require multiple surgeries at some point in their lives. Given this situation, it was identified that there is a shortage of procedures, which can reach 70% due to the difficulty of having qualified health services to provide care throughout the country. This data is important, given that there is a significant demand for patients requiring follow-up. According to National data, it was estimated that in 2022 alone, there would have 23,057 new cases of CHD.[23,24]

CHD is a worldwide public health problem, especially for developing nations as Brazil, since these countries need reference centers for surgical and/or interventional treatments to correct these cardiac alterations, thus

requiring pediatric intensive care beds, as well as health professionals trained to provide care. It should be noted that there are discrepancies in the incidence of CHD between countries, as well as between regions of the same country, as in the case of Brazil. This may be the result of genetic variations, as well as access to the technological and scientific apparatus that some health services have, enabling more accurate diagnosis.[23-25]

The literature has described a change in the frequency of CHD in trisomy 21 over the last few decades, with a greater proportion for simpler lesions. This could be related to a better prenatal diagnosis.[2] As for the types of heart lesions, the incidence of cases varies in literature. In our sample, AVSD was the most frequent, accounting for 15% of cases. It has been reported as the most common form of CHD in individuals with trisomy 21 in studies over the last thirty years (with frequencies ranging from 20.3% to 42%), followed by VSDs and ASDs,[2,5,16] as verified in our sample. We also observed a finding described as rare in the literature, which was the presence of Ebstein's anomaly in one patient of our sample.[26]

In our study, 11% of patients underwent cardiac surgery. It should be noted that the type and timing of cardiac surgery depends on the presentation of CHD; in heart diseases such as septal defects and AVSD, it is recommended that the correction must be performed early, as it is essential for these patients.[2] This also highlight the importance of the echocardiography inclusion on our routine evaluation in a searching for a soon CHD diagnosis. The identification of a heart defect may help to plan the care and treatment, with a direct impact over the prognosis.[2]

Some factors have been linked to reduced chances of developing CHD in trisomy 21, such PFAS.[2,10] The importance of PFAS has been widely described in literature since the 1990s, especially due to its association with neural tube defects.[27] However, in a meta-analysis carried out in 2003,[26] a 50% reduction in CHD cases was observed with maternal PFAS. In our study, we did not find a reduction in the CHD frequency after the implementation of the public policy on the flour fortification with folic acid in 2002.[8] However, we noted a significant difference in the frequency of CHD when we compare the performance of PFAS, which became more common after this year.

It is worth noting that only 17.3% of the mothers performed PFAS, a fact that stands out given that supplementation is already a widespread public policy in the health services and present in various regulations in Brazil since some decades ago.[28] In a study carried out in southern Brazil,[28] which assessed PFAS in 765 mothers from general population, the authors found an overall frequency of PFAS of 51.5%, However, only 1.6% used it correctly according to the Ministry of Health's guidelines, which recommend the supplementation with 400 µg of folic acid daily, starting at least 30 days before conception and continuing through the first trimester of pregnancy[29].

It should be noted that one of the limitations of our study is that it cannot be ruled out that the CHD frequency may be higher, as echocardiography was not carried out on the entire sample. Consequently, this may also have a potential influence over some findings observed in our sample. Moreover, it was not possible to accurately determine in our study whether the PFAS administered during the pregnancy of our patients precisely followed the recommendation of the Brazilian Ministry of Health.

CONCLUSIONS

Based on the data from our sample, we concluded that the presence of CHD is common in patients with trisomy 21, affecting around half of the them. The main heart defects identified are AVSDs and septal defects; however, rare malformations, such as the Ebstein anomaly, can also be seen. A significant number of the patients will need specialized care and treatment, including heart surgery. Our findings highlight the importance of investigating CHD using echocardiography in patients with trisomy 21, especially at an early age, since this exam is the gold standard for its detection and the diagnosis has an impact over prognosis. Based on this, we believe that this echocardiography recommendation, which is already carried out in other countries, could also be implemented in our midst. This is important, given that a significant number of these patients are asymptomatic. Finally, PFAS seems to have an important bearing on the CHD development in individuals with trisomy 21; however, its adherence is still very low in Brazil. Therefore, it is still necessary to strengthen the implementation of public policies to improve prenatal care, including a better awareness about the PFAS impact on the fetal/newborn health. This has the potential to prevent the occurrence of CHDs, which would also have a significant impact on the healthcare system and the costs involved in their treatment.

References

1. Zhang H, Liu L, Tian J. Molecular mechanisms of congenital heart disease in down syndrome. Genes Dis. 2019;6(4):372-377. PMID: 31832516; https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.06.007

2. Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, et al. Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. Circulation. 2023;147(5):425-441. PMID: 36716257; https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059706

3. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. Eur J Med Genet. 2015;58(12):674-80. PMID: 26578241; https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.11.003

4. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. Am J Med Genet. 1998;77(5):431-8. PMID: 9632176.

5. Bergström S, Carr H, Petersson G, et al. Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. Pediatrics. 2016;138(1):e20160123. PMID: 27252035; https://doi.org/10.1542/peds.2016-0123

6. Mogra R, Zidere V, Allan LD. Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Sep;38(3):320-4. PMID: 21360623; https://doi.org/10.1002/uog.8977

7. Corona-Rivera JR, Nieto-García R, Gutiérrez-Chávez AS, et al. Maternal risk factors for congenital heart defects in infants with Down syndrome from Western Mexico. Am J Med Genet A. 2019;179(9):1857-1865. PMID: 31321895; https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61300

8. Brasil. Resolução RDC n.344, de 13 de dezembro de 2002. A Diretoria Colegiada da ANVISA/MS aprova o regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Diário Oficial da União. 2002;244:58. Available from: http://189.28.128.100/nutricao/docs/ferro/resolucao_rdc344_2002.pdf.

9. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. Pediatrics. 2001;107(3):E32. PMID: 11230613; https://doi.org/10.1542/peds.107.3.e32

10. Bean LJ, Allen EG, Tinker SW, et al. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report

from the National Down Syndrome Project. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;91(10):885-93. PMID: 21987466; https://doi.org/10.1002/bdra.22848

11. Boschini Filho J, Vieira MW, Novo NF, Boschini FG, Malavazi T. Predominância do sexo masculino em recém-nascidos portadores da Síndrome de Down em diferentes situações citogenéticas. Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba [Internet]. 2007;5(2):28-9. Available at: https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/159

12. Panigrahi I, Bhatt Y, Malik S, Kaur P, Kaur A. Clinical Profile of Indian Children with Down Syndrome. J Pediatr Genet. 2021;12(1):53-57. PMID: 36684542; https://doi.org/10.1055/s-0041-1732475

13. Pavarino Bertelli EC, Biselli JM, Bonfim D, Goloni-Bertollo EM. Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. Rev Assoc Med Bras (1992). 2009;55(5):547-52. PMID: 19918654; https://doi.org/10.1590/s0104-42302009000500017

14. Behrman J, Gonalons-Pons P. Women's employment and fertility in a global perspective (1960–2015). Demogr Res. 2020;43:707-744. PMID: 34305448;
https://doi.org/10.4054/demres.2020.43.25

15. Uludağ Alkaya D, Öztürk B, Yüksel Ülker A, et al. Congenital Heart Defects and Outcome in a Large Cohort of Down Syndrome: A Single-Center Experience from Turkey. Turk Arch Pediatr. 2023;58(5):473-479. PMID: 37534463; https://doi.org/10.5152/turkarchpediatr.2023.23041

16. Brodwall K, Greve G, Leirgul E, et al. The five-year survival of children with Down syndrome in Norway 1994-2009 differed by associated congenital heart defects and extracardiac malformations. Acta Paediatr. 2018;107(5):845-853. PMID: 29341296; https://doi.org/10.1111/apa.14223

17. Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. Am J Med Genet. 1996;65(2):160-6. PMID: 8911611; https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19961016)65:2%3C160::aid-ajmg16%3E3.0.co;2-o

18. Lima CO, Martinez EE, Franken RA, et al. Consenso Socesp-SBC sobre Ecocardiografia-Capítulo dos Consensos sobre Métodos em Cardiologia. Arq Br Cardiol 1995; 65: 459-68.

19. Barbosa ET. Critérios para solicitação de exames complementares do aparelho cardiovascular. Comissão de Legislação, Ética e Defesa Profissional

da SBC. Arq Br Cardiol 1997; 68:6803. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/consenso

20. Al-Biltagi MA. Echocardiography in children with Down syndrome. World J Clin Pediatr. 2013;2(4):36-45. PMID: 25254173; https://doi.org/10.5409/wjcp.v2.i4.36

21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Brasília : Ministério da Saúde. 2013;1(1):1-60.

22. McGuire W, Fowlie PW, Reitsma JB. Clinical assessment for diagnosing congenital heart disease in newborn infants with Down syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(3):CD007486. PMCID: PMC6407727; https://doi.org/10.1002/14651858.CD007486

23. Pinto VC Júnior, Miana LA, Navarro FB, et al. Challenges of Congenital Heart Surgery in Brazil: It is Time to Designate Pediatric Congenital Heart Surgery Subspecialty. Braz J Cardiovasc Surg. 2024;39(4):e20240138. PMID: 38771210; https://doi.org/10.21470/1678-9741-2024-0138

24. Pedra CA, Haddad J, Pedra SF, et al. Paediatric and congenital heart disease in South America: an overview. Heart. 2009;95(17):1385-92. PMID: 19174420; https://doi.org/10.1136/hrt.2008.152017

25. Pinto Júnior VC, Branco KM, Cavalcante RC, et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2015;30(2):219-24. PMID: 26107454; https://doi.org/10.5935/1678-9741.2015001

26. Brandão GR, Welter AT, Abech GD, et al. Trisomy 21 and Ebstein Anomaly: Diagnosis and Prognosis of a Rare Association. J Pediatr Genet. 2020;10(4):319-322. PMID: 34849279; https://doi.org/10.1055/s-0040-1714360

27. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. Am J Med Genet A. 2003;121A(2):95-101. PMID: 12910485; https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20132

28. da Rosa EB, Silveira DB, Correia JD, et al. Periconceptional folic acid supplementation in Southern Brazil: Why are not we doing it right? Am J Med Genet A. 2019;179(1):20-28. PMID: 30569628; https://doi.org/10.1002/ajmg.a.60699

29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 5ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2007;286 p. Available from: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/rename/rename_2006_5ed.pdf

Table 1. Clinical characteristics of patients with trisomy 21 of the sample (n=307).

Variables		n (%)
Sex	Male	168 (54.7)
	Female	139 (45.3)
Age (months)	0-6	208 (67.8)
	7-12	40 (13)
	13-18	14 (4.6)
	>19	45 (14.6)
Karyotype	Full trisomy	294 (96)
	Structural alterations	9 (3)
	Mosaicism	4 (1)
Maternal age (years)	≥ 35	179 (58.3)
	< 35	128 (41.7)
Periconceptional folic acid supplementation	Yes	53 (17.3)
	No	254 (82.7)

Table 2. Congenital heart diseases among the sample patients with trisomy 21 (n=307).

Variables	Total (%) n=307	2002		p	PFAS (%) n=307		p
		Before (%) n=191	After (%) n=116		Yes (%) n=53	No (%) n=254	
Normal heart	169 (55)	113 (59.2)	56 (48.3)		31 (58.5)	138 (54.3)	
CHDs	138 (45)	78 (40.8)	60 (51.7)	0.0759	22 (41.5)	116 (45.7)	0.6498
Outflow tract defects	10 (3.3)	5 (2.6)	5 (4.3)	0.5115*	3 (5.7)	7 (2.8)	0.3851*
Tetralogy of Fallot	7 (2.3)	3 (1.6)	4 (3.4)		2 (3.8)	5 (2)	
DORV	3 (1)	2 (1.1)	1 (0.9)		1 (1.9)	2 (0.8)	
Atrioventricular septal defect	46 (15)	23 (12)	23 (19.8)	0.071*	11 (20.8)	35 (13.8)	0.2064*
Ebstein Anomaly	1 (0.3)	-	1 (0.9)		-	1 (0.4)	
Right obstructive defects	4 (1.3)	3 (1.6)	1 (0.9)		-	4 (1.6)	
Pulmonary stenosis	4 (1.3)	3 (1.6)	1 (0.9)		-	4 (1.6)	
Left obstructive defects	1 (0.3)	-	1 (0.9)		-	1 (0.4)	
Coarctation of the aorta	1 (0.3)	-	1 (0.9)		-	1 (0.4)	
Septal defects	56 (18.2)	30 (15.7)	26 (22.4)	0.17*	7 (13.2)	49 (19.3)	0.3355*
Ventricular septal defect	35 (11.4)	23 (12)	12 (10.3)		2 (3.8)	33 (13)	
Atrial septal defect	21 (6.8)	7 (3.7)	14 (12.1)		5 (9.4)	16 (6.3)	
Patent ductus arteriosus	6 (2)	4 (2.1)	2 (1.7)		-	6 (2.4)	
Other major heart defects	14 (4.6)	8 (4.2)	6 (5.1)		1 (1.9)	13 (5.1)	

CHDs: congenital heart defects; PFAS: periconceptional folic acid supplementation; DORV: Double outlet of the right ventricle.
*Only these p values were calculated due to the number of patients presenting these respective CHDs.

Figure 1 - Flowchart for DS patients with cardiac alterations.

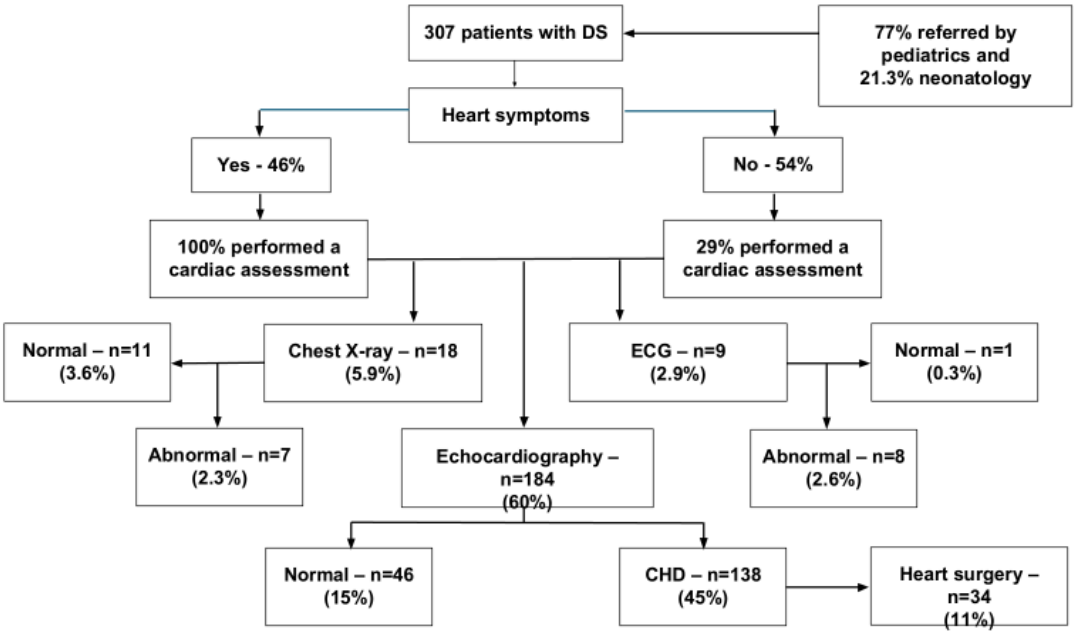
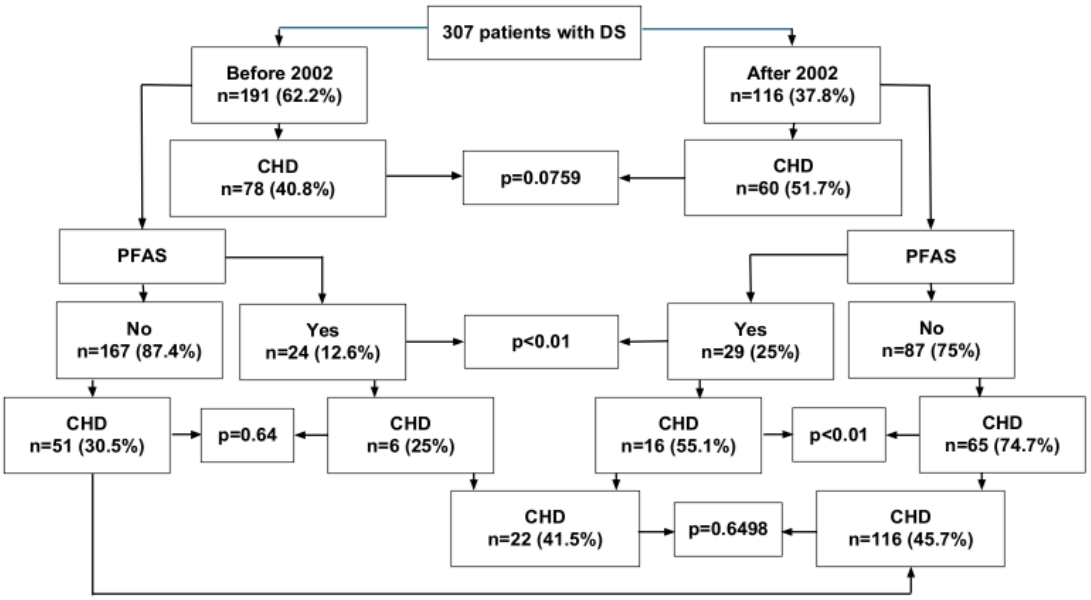


Figure 2 - Flowchart of PFAS in patients with CHD before and after 2002.



5. CONCLUSÕES

A SD é uma condição genética que repercute em diversos sistemas orgânicos do indivíduo, exigindo uma equipe multiprofissional qualificada para realizar o diagnóstico, o acompanhamento e o tratamento das comorbidades associadas. Em nosso estudo, destaca-se a frequência elevada de CCs, evidenciando que se trata de um problema de saúde pública. As CCs representam um desafio para os serviços de saúde, pois seu tratamento e/ou correção exigem serviços qualificados e equipe profissional especializada.

Além disso, identificamos em nosso estudo que a suplementação periconcepcional com ácido fólico é incipiente, embora se saiba que seu uso auxilia na prevenção de casos de CC. Dessa forma, os achados do nosso estudo apontam para melhorias que precisam ser realizadas, tanto no pré-natal quanto no período pós-natal, a fim de mitigar as alterações clínicas apresentadas pelos indivíduos com SD.

As limitações identificadas em nosso estudo devem-se principalmente à amplitude do período estudado e aos registros incompletos ou ilegíveis encontrados nos prontuários dos pacientes

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte de dois projetos maiores intitulados "**Estudos dos aspectos etiológicos e clínicos de pacientes portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas atendidas no serviço de Genética Clínica da UFCSPA/CHSCPA"** e **"Estudo dos aspectos etiológicos, clínicos e prognósticos de pacientes atendidos nos Serviços de Genética Clínica e Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas",** aprovados pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Pareceres N° 2.230.086 e N° 2.326.171, respectivamente.

Nosso estudo traz informações que permitem compreender melhor o perfil de pacientes com SD atendidos em nossos serviços de genética. Verificamos em nosso trabalho que as CCs são condições clínicas que acometem uma parcela significativa dos indivíduos com SD. Desta forma, torna-se fundamental a sua identificação precoce com vistas a realizar o acompanhamento clínico e por vezes o tratamento cirúrgico. Ademais, os resultados possibilitam melhorias no que tange ao pré-natal de alto risco, especialmente, na suplementação com ácido fólico preconizado pelo Ministério da Saúde durante a gestação, visto que, conforme os dados de nosso trabalho, ainda é incipiente.

Ademais, salientamos que os demais dados coletados desse trabalho: achados clínicos, dados gestacionais e do parto, exames realizados, tratamentos e avaliações, medicamentos utilizados, comorbidades associadas e sobrevida, serão utilizados em pesquisas futuras pertencentes ao Serviço de

Genética Clínica da UFCSPA, com a colaboração de estudantes de graduação e de pós-graduação.

7. APÊNDICES

7.1 Protocolo de coleta de dados

PROTOCOLO SÍNDROME DE DOWN

1. Ficha: _____ Data Coleta: ____/____/_____
Prontuário:_____
2. Coletador: ( ) Jamile ( ) Henry ( ) Maurício ( )_____
3. Nome do Paciente: _____
4. Data de nascimento: ____ /____ /____ Sexo: (1) Masculino (2) Feminino
5. Endereço:_____
6. Procedência: Cidade _____ Região: _____
7. Telefones de contato: _____
8. Data/ Ano da avaliação no serviço: _____ Idade na primeira avaliação:____
9. Motivo para encaminhamento:_____
10. Especialidade que encaminhou o paciente:_____

DADOS DOS PAIS

1. Nome materno: _____
2. Idade materna: _____
3. Escolaridade materna:_____
4. Profissão materna:_____
5. Nome paterno:_____
6. Idade paterna:_____
7. Escolaridade paterna:_____
8. Profissão paterna:_____
9. Consanguinidade entre os pais: (1) SIM: _____ (2) NÃO
10. Histórico familiar para Síndrome de Down e/ou doenças genéticas: (1) SIM (2) NÃO
Se sim, descrever quais e parentesco:_____

DADOS GESTACIONAIS

1. Número de gestações:_____ ( ) PV ( ) PC ( )AE ( ) AP ( ) EC
2. Gestação planejada: (1) SIM (2) NÃO
3. Ameaça de aborto: (1) SIM. (2) NÃO
Período (mês): Número de vezes:
4. Doenças maternas na gestação: (1) SIM (2) NÃO
Se sim, descrever quais e o período:_____
5. Uso de medicamentos na gestação: (1) SIM (2) NÃO
Se sim, descrever quais e o período: _____

6. Uso de drogas (incluindo fumo e álcool) na gestação: (1) SIM (2) NÃO
Se sim, descrever quais, o período e a dose: _____
7. Realização de diagnóstico pré-natal da presença da síndrome: (1) SIM (2) NÃO
Se sim, qual a idade gestacional e exame realizado:_____
8. Realização de cariotipagem fetal: (1) SIM (2) NÃO
9. Procedimento para obtenção de material para cariotipagem fetal:
(1) Amniocentese (2) Cordocentese (3) Biópsia De Vilo Corial (4) Outro:_____
(2) Resultado do cariótipo fetal:_____

DADOS DO PARTO

1. Tipo de parto: (1) Vaginal (2) Cesariana
2. Apresentação fetal: (1) Cefálica (2) Pélvica (3) Transversa
3. Idade gestacional: (1) <37 sem. (2) 37-42 semanas (3) >42 semanas
IG por Eco _____/ por DUM _____/ por Capurro _____
4. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino (3) Ambíguo/indefinido
Peso: _____ gramas (P_____) Comprimento: _____ cm (P_____)
Perímetro cefálico: _____ cm (P_____) Perímetro torácico: _____cm (P_____)
Apgar 1':_____ Apgar 5':_____

EXAME FÍSICO/DISMORFOLÓGICO

I. ANORMALIDADES CRANIOFACIAIS
CRÂNIO:_____
FACE: _____
OLHOS:_____
NARIZ:_____
BOCA: _____
ORELHAS:_____
II. PESCOÇO: _____
III.TORAX:_____
IV. ABDOME: _____
V. ANOGENITAL:_____
VI. MEMBRO SUPERIOR: _____
VII. MEMBRO INFERIOR:_____
VIII. PELE E ANEXOS:_____
IX. OUTRAS:_____

Avaliações:

* Avaliação Endocrinológica: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° avaliação:_____
- 2ª avaliação: _____
- 3ª avaliação: _____
* Avaliação da Cirurgia Pediátrica: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° avaliação:_____
- 2ª avaliação: _____
- 3ª avaliação: _____

* Avaliação da Urologia: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° avaliação:_____
- 2ª avaliação:_____
- 3ª avaliação:_____
* Avaliação da Nefrologia: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° avaliação:_____
- 2ª avaliação: _____
- 3ª avaliação: _____
* Avaliação da Psicologia: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° avaliação:_____
- 2ª avaliação: _____
- 3ª avaliação: _____

* Avaliação da Psiquiatria: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° avaliação:_____
- 2ª avaliação: _____
- 3ª avaliação: _____

* Avaliação Neurológica: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° avaliação:_____
- 2ª avaliação: _____
- 3ª avaliação:_____
* Avaliação Ginecológica: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
-1°valiação:_____
- 2ª avaliação:_____
- 3ª avaliação: _____
* Outras avaliações:_____

Exames:

* Ecografia cerebral: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
- 3ª exame: _____
* Tomografia computadorizada de encéfalo: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame:_____
- 3ª exame:_____
* Ressonância magnética de encéfalo: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
- 3ª exame:_____
* Ecocardiografia: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
- 3ª exame:_____
* Tomografia computadorizada de abdômen: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO

- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
- 3ª exame:_____
* Tomografia computadorizada de pelve: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
- 3ª exame: _____
* Ecografia abdominal total: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
- 3ª exame: _____
* Ecografia pélvica: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
- 3ª exame: _____
* Raio-X: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
- 3ª exame:_____
* Genitografia: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO
- 1° exame:_____
- 2ª exame: _____
_- 3ª exame:_____
* Outros exames: _____
□ Dosagens hormonais: (1) SIM. (2) NÃO
- Data (__/__/__): _____
- Data (__/__/__): _____
- Data (__/__/__): _____

□ Exames bioquímicos adicionais: (1) SIM. (2) NÃO
- Data (__/__/__): _____
- Data (__/__/__): _____
- Data (__/__/__): _____

□ Cariótipo:

( ) Sangue – Resultado:

_____
- Número total de células analisadas:

_____

( ) Cariótipo das gônadas
- Resultado – Gônada esquerda:

_____
- Número total de células analisadas:

_____
- Resultado – Gônada direita:

_____
- Número total de células analisadas:

_____

( ) Biópsia/anatomopatológico das gônadas
- Resultado – Gônada esquerda:

_____
- Número total de células analisadas:

_____
- Resultado – Gônada direita:

_____
- Número total de células analisadas:

_____

1. Tipo de defeito: (1) ISOLADO (2) MÚLTIPLO

Sistema Nervoso Central	(2) Face e pescoço	(3) Trato urinário
Trato genital	(5) Trato gastrointestinal	(6) Parede abdominal
Extremidades	(8) Sistema esquelético	(9) Sistema cardiovasc.
Tórax	(11) Higroma, hidropsia	(12) Tumores

2. Alterações em outros órgãos: (1) SIM (2) NÃO

Se sim, quais:

_____
3. Número total de sistemas envolvidos:

_____
4. Sindrômico: (1) SIM (2) NÃO
5. Diagnóstico final:

_____
6. Evolução (número e motivos):
a) Pubarca: (1) Sim. Idade (anos):_____ (2) Não
b) Telarca: (1) Sim. Idade (anos):_____ (2) Não
c) Pelos axilares: (1) Sim. Idade (anos):_____ (2) Não
d) Menarca: (1) Sim. Idade (anos):_____ (2) Não
e) Sexarca: (1) Sim. Idade (anos):_____ (2) Não

7. Intercorrências:

_____

8. Hospitalizações: (1) SIM. Quantas?_____ (2) NÃO

1º hospitalização (data): Entrada ___/___/___ Saída ___/___/___
Tempo de internação (dias): _____
Motivo da
hospitalização:_____
Intercorrências:_____
_____
Alta com Medicamentos: Não (1) Sim (2),
Qual(is):_____

2º hospitalização (data): Entrada ___/___/___ Saída ___/___/___

Tempo de internação (dias): _____
Motivo da hospitalização:_____
Intercorrências:_____
_____Alta com Medicamentos: Não (1) Sim (2),
Qual(is)_____

3º hospitalização (data): Entrada ___/___/___ Saída ___/___/___
Tempo de internação (dias): _____
Motivo da hospitalização:_____
Intercorrências:_____
Alta com Medicamentos: Não (1) Sim (2),
Qual(is):_____

4º hospitalização (data): Entrada ___/___/___ Saída ___/___/___
Tempo de internação (dias): _____
Motivo da hospitalização:
_____
Intercorrências:_____
Alta com Medicamentos: Não (1) Sim (2),
Qual(is):_____
5º hospitalização (data): Entrada ___/___/___ Saída ___/___/___
Tempo de internação (dias): _____
Motivo da hospitalização: _____
Intercorrências:_____
9. Tratamento (quais, dosagem, tempo de uso e idade):
a) Cirúrgico:_____
b) Medicamentoso: _____

DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

10. RDNPM (1) Sim (2) Não
11. Fisioterapia (1) Sim (2) Não Terapia Ocupacional (1) Sim (2) Não

Marcos do desenvolvimento (em meses):

I.Sorriso social:_____ II.Sustentou a cabeça:_____
III. Sentou com apoio:_____ IV.Ficou em pé:_____
V.Engatinhou:_____ VI.Andou com apoio:_____
VII.Andou sem poio:_____ VIII.Controle esfincteriano:_____

12. Fala
Atraso na fala: (1) Sim (2) Não
Primeiras palavras: (1) Sim. Meses: _____ (2) Não

Primeiras frases: (1) Sim. Meses: _____ (2) Não

13. Aprendizado

Escola (1) Regular (2) APAE (3) Especial (4) Outra.

Especificar_____

Frequentando a escola (1) Sim (2) Não

Se sim, qual série? _____

Alfabetizado (1) Sim (2) Não

(alfabetização é a aprendizagem do uso de códigos, o alfabeto, habilitando o aprendiz à leitura e à escrita, TFOUNI, 1995, p. 11).

Repetência escolar ( ) 1.Sim. ( ) 2.Não.Se sim, quantas vezes? _____ Qual(is) série(s)

_____

14. Estimulação Precoce

Realizou estimulação precoce: (1) Sim (2) Não

(1) Fonoaudiologia (2) Terapia ocupacional (3) Fisioterapia (4) Outro, qual(is)_____ Uso de sala de recursos, reforço ou similares ( ) 1.Sim. Se sim, qual _____ ( ) 2.Não

15. Comorbidades

Diagnóstico de algum outro problema de saúde ocorrido fora das hospitalizações: (1) Sim (2) Não

Intercorrência:_____Idade:____
_____Tratamento:_____
Intercorrência:_____Idade:____
_____Tratamento:_____

Intercorrência:_____Idade:____
_____Tratamento:_____

16. Possui namorado/parceiro: (1) NÃO (2) SIM.

17. Quanto tempo:_____ Quantos: _____

Sexo do namorado/parceiro: (1) Masculino (2) Feminino (3) Ambos

18. Estado civil: (1) Casado (2) União estável (3) Solteiro (4) Viúvo (5) Divorciado

19. Óbito pós-natal: (1) SIM (2) NÃO

- Idade do óbito (em dias): _____
- Causa do óbito:

_____

Autópsia:_____

7.2. Artigo “Turner syndrome and neuropsychological abnormalities: a review and case series”

ORIGINAL ARTICLE
https://doi.org/10.1590/1984-0462/2025/43/2023199

Turner syndrome and neuropsychological abnormalities: a review and case series

Síndrome de Turner e alterações neuropsicológicas: uma revisão e série de casos

Bruna Baierle Guaraná[a], Marcela Rodrigues Nunes[a,b], Victória Feitosa Muniz[a,b], Bruna Lixinski Diniz[a], Maurício Rouvel Nunes[a], Ana Kalise Böttcher[a], Rafael Fabiano Machado Rosa[a,b], Rafaella Mergener[a], Paulo Ricardo Gazzola Zen[a,b,*]

Corresponding author:
E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br
(P. R. G. Zen)

[a]Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
[b]Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Editor-in-chief: Ruth Guinsburg
Associated Editors: Sonia Regina Testa da Silva Ramos
Executive Editor: Mário Cícero Falcão
Reviewer: Louise Pinto, Miriam Oliveira

Received on October 13, 2023; approved on March 29, 2024.

Funding
This study was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) financing code 001.

Conflict of interests
The authors declare there is no conflict of interests.

Authors' contributions
Study design: Guaraná BB.
Data collection: Guaraná BB, Nunes MR, Muniz VF, Diniz BL, Nunes MR.
Data analysis: Guaraná BB, Nunes MR, Muniz VF, Diniz BL, Nunes MR.
Manuscript writing: Guaraná BB, Nunes MR, Muniz VF, Böttcher AK.
Manuscript revision: Rosa RFM, Mergener R, Zen PRG.
Study supervision: Zen PRG.,

Declaration
The database that originated the article is available with the corresponding author

© 2024 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Published by Zeppelini Publishers. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to establish the genotype-phenotype correlation between karyotype results and the neurological and psychiatric alterations presented in patients with Turner syndrome (TS).

Methods: A retrospective study was conducted on the medical records of 10/140 patients with TS and neurophysiological abnormalities seen at a university hospital in southern Brazil. In addition, a literature review spanning the period from January 1, 2012 to January 1, 2023 was carried out using the PubMed and Virtual Health Library databases.

Results: Our study showed a potential correlation between neurological and psychiatric alterations in patients with TS. These findings are in accordance with those described in literature such as a high prevalence of learning or intellectual disabilities. However, our sample found more seizure episodes than those reported in other studies.

Conclusions: The correlation established could be due to X chromosome dose-effect, as the review suggests that sex chromosome number and hormonal development can be associated with verbal, social, and cognitive skills or impairments.

Keywords: Turner syndrome; Neurodevelopmental delay; Intellectual disability; Learning disabilities; Monosomy X.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi realizar a correlação genótipo-fenótipo entre os resultados de cariótipos e as alterações neurológicas e psiquiátricas apresentadas em pacientes com síndrome de Turner (ST).

Métodos: Um estudo retrospectivo foi conduzido nos registros médicos de 10/140 pacientes com ST e deficiências neuropsicológicas atendidos pelo Serviço de Genética Clínica de um hospital do sul do Brasil. Ademais, uma revisão foi realizada pelas plataformas científicas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) de artigos publicados entre 1º de janeiro de 2012 e 1º de janeiro de 2023. Foram selecionados 14 artigos em uma análise em duas etapas.

Resultados: Nossa pesquisa mostrou potencial correlação entre alterações neurológicas e psiquiátricas em pacientes com ST. Esses achados corroboram os descritos por outros autores — como a elevada prevalência de dificuldades de aprendizagem ou intelectuais. Entretanto, nossa amostra encontrou mais episódios convulsivos do que os descritos em outros estudos.

Conclusões: A correlação estabelecida pode ser devida ao efeito dose-dependente do cromossomo X, visto que nossa revisão sugere que o número de cromossomos sexuais ou o desenvolvimento hormonal está associado a habilidades ou deficiências verbais, sociais e cognitivas.

Palavras-chave: Síndrome de Turner; Atraso do neurodesenvolvimento; Deficiência intelectual; Dificuldade de aprendizagem; Monossomia X.

7.3. Artigo “ Alcohol consumption during pregnancy by women from southern Brazil: a cross-sectional study”

http://doi.org/10.1590/1516-3180.2023.0186.R1.08022024 ORIGINAL ARTICLE

Alcohol consumption during pregnancy by women from southern Brazil: a cross-sectional study

Laira Francielle Ferreira Zottis[I], Mateus Arenhardt de Souza[II], Jéssica Karine Hartmann[III], Thiago Kenji Kurogi Gama[IV], Laís Borges Rizental[V], Anita Machado Maciel[VI], Merialine Gresele[VII], Ernani Bohrer da Rosa[VIII], Maurício Rouvel Nunes[IX], Juliana Trevisan da Rocha[X], Jorge Alberto Bianchi Telles[XI], André Campos da Cunha[XII], Paulo Ricardo Gazzola Zen[XIII], Rafael Fabiano Machado Rosa[XIV]

Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil

[I]Undergraduate Student, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0002-1344-7253

[II]Undergraduate Student, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0001-7186-7478

[III]Undergraduate Student, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0001-9041-3746

[IV]MD. Physician, Resident Doctor of Anesthesiology, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brazil. https://orcid.org/0000-0001-7252-4836

[V]MD. Physician, Resident Doctor of Trauma Surgery, Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre (HPS), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0009-0006-4277-6706

[VI]BSc. Biomedical, Clinical Research Data Manager, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SCMPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0003-0152-874X

[VII]MD. Physician, Resident Doctor of Internal Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0002-9562-8946

[VIII]BSc. Nurse, Doctoral Student, Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0003-4623-0067

[IX]BSc. Nurse, Doctoral Student, Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0002-4975-6568

[X]PhD. Biomedical, Professor, Discipline of Histology and Embryology, Department of Basic Health Sciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0009-0004-2219-2151

[XI]MSc. Fetologist and Obstetrician, Department of Fetal Medicine, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0002-8108-9638

[XII]MD. Obstetrician, Department of Fetal Medicine, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0002-9893-3348

[XIII]PhD. Clinical Geneticist and Pediatrician, Professor, Departments of Clinical Medicine and Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0002-7628-4877

[XIV]PhD. Clinical Geneticist, Professor, Departments of Clinical Medicine and Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil. https://orcid.org/0000-0003-1317-6428

KEYWORDS (MeSH terms):
Alcohol Drinking.
Pregnancy.
Tobacco Smoking.
Risk factors.
Pregnancy Outcome.

AUTHOR KEYWORDS:
Alcohol Intake.
Family Planning.
Gestation.

ABSTRACT

BACKGROUND: Some maternal characteristics are related to alcohol intake during pregnancy, which irreversibly compromises the maternal-fetal binomial integrity.

OBJECTIVES: To identify the frequency, impact, and factors associated with alcohol consumption during pregnancy.

DESIGN AND SETTING: A cross-sectional study was performed at the Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) in Porto Alegre/RS between March and December 2016.

METHODS: A structured questionnaire was administered along with a medical records review. They refer to the maternal sociodemographic and gestational status, alcohol consumption patterns, and characteristics of the fetus/newborn. In the statistical analysis, P values < 0.05 were considered significant.

RESULTS: The frequency of alcohol intake was 37.3%; this was characterized by the consumption of fermented beverages (89.3%), especially during the first trimester (79.6%). Risky consumption (high and/or early) occurred for 30.2% of participants. Risk factors associated with maternal alcohol consumption during pregnancy were tobacco use ($P < 0.001$) and abortion attempt ($P = 0.023$). Living with a partner ($P = 0.002$) and planning pregnancy ($P = 0.009$) were protective factors. Risky consumption was related to all of the aforementioned variables as well as threatened abortion ($P = 0.023$).

CONCLUSIONS: Alcohol intake during pregnancy is common and affects nearly one-third of pregnant women. Knowledge of the population at risk and protective factors is essential for the development of campaigns that seek to reduce consumption and, therefore, its consequences for the mother and fetus.

INTRODUCTION

Health problems related to alcohol consumption are usually associated with males. However, changes in the social role of women have led to a decrease in this difference.[1] Over time, a progressive rise in the use and abuse of alcohol by women has been observed,[2] even at childbearing age, which has led to an increasing number of obstetric and neonatal complications.[3] According to the World Health Organization (WHO), the global prevalence of alcohol intake is 9.8%.[4] In Brazil, this reality is even more concerning, with frequencies ranging from 6% to 60%.[5-7]

Some maternal characteristics are associated with an increased frequency and amount of alcohol intake during pregnancy. These include lifestyle, psychological factors, alcohol consumption patterns, concomitant drug use, social vulnerability, and aspects related to family structure, such as single motherhood.[8] The lack of prenatal care and pregnancy planning also appears to be important predisposing factors.[9,10]

Alcohol can cause injuries in one in every 100 live births exposed during pregnancy,[11] and there is no safe consumption amount. Therefore, abstinence is the best and safest conduct to be followed.[12] Alcohol directly acts on fetal and maternal-fetal tissue and, indirectly, on nutrients and oxygen supply, which can result in devastating and irreversible effects on the embryo/fetus.[13] Consequently, the spectrum of fetal consequences may be wider, ranging from only cognitive and behavioral disorders to fetal alcohol syndrome.[14,15]

Thus, these effects and consequences highlight the importance of early detection and profiling of women at risk of alcohol use during pregnancy. This will enable the development of more effective management and follow-up approaches.

7.4. “Chromosomal abnormalities detected by karyotyping among patients with secondary amenorrhea: a retrospective study”

http://doi.org/10.1590/1516-3180.2022.0426.R1.14012023 ORIGINAL ARTICLE

Chromosomal abnormalities detected by karyotyping among patients with secondary amenorrhea: a retrospective study

Marina da Rocha Besson[I], Mateus dos Santos Taiarol[II], Eliaquim Beck Fernandes[III], Isadora Bueloni Ghiorzi[IV], Maurício Rouvel Nunes[V], Paulo Ricardo Gazzola Zen[VI], Rafael Fabiano Machado Rosa[VII]

Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil

[I]BSc. Master´s Student, Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil.
http://orcid.org/0000-0003-2177-629X

[II]Undergraduate Student, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil.
http://orcid.org/0000-0003-4964-0167

[III]Undergraduate Student, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil.
http://orcid.org/0000-0002-3806-4830

[IV]Undergraduate Student, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil.
http://orcid.org/0000-0002-5526-0630

[V]BSc. Doctoral Student, Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil.
https://orcid.org/0000-0002-4975-6568

[VI]PhD. Professor, Departments of Clinical Medicine and Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil.
https://orcid.org/0000-0002-7628-4877

[VII]PhD. Professor, Departments of Clinical Medicine and Clinical Genetics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brazil.
https://orcid.org/0000-0003-1317-642X

KEY WORDS (MeSH terms):
Amenorrhea.
Menopause, premature.
Primary ovarian insufficiency.
Abnormal karyotype.
Chromosomes, human, x.

AUTHORS' KEY WORDS:
Secondary amenorrhea.
Karyotype.
Chromosomal abnormalities.
Short stature.

ABSTRACT

BACKGROUND: Chromosomal abnormalities (CAs) have been described in patients with secondary amenorrhea (SA). However, studies on this association are scarce.

OBJECTIVES: To evaluate the frequency and types of CAs detected by karyotyping in patients with SA.

DESIGN AND SETTING: This retrospective study was performed in a reference clinical genetic service in South Brazil.

METHODS: Data were obtained from the medical records of patients with SA who were evaluated between 1975 and 2022. Fisher's bicaudate exact test and Student's t-test were used, and $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: Among 43 patients with SA, 14 (32.6%) had CAs, namely del (Xq) (n = 3), 45,X (n = 2), 46,X,r(X-)/45,X (n = 2), 46,XX/45,X (n = 1), 46,X,i(q10)/45,X (n = 1), 47,XXX (n = 1), 46,XX/47,XXX (n = 1), 46,XX/47,XX-,+mar (n = 1), 45,XX,trob(13;14)(q10;q10)/46,XXX,trob(13;14)(q10;q10) (n = 1), and 46,XX,t(2;21)(q23;q11.2) (n = 1). Additional findings were observed mostly among patients with CA compared with those without CA ($P = 0.0021$). No difference in the mean age was observed between the patients with SA with or without CAs ($P = 0.268025$).

CONCLUSIONS: CAs are common among patients with SA, especially those with short stature and additional findings. They are predominantly structural, involve the X chromosome in a mosaic, and are compatible with the Turner syndrome. Patients with SA, even if isolated, may have CAs, particularly del (Xq) and triple X.

INTRODUCTION

Amenorrhea is a symptom, not a proper condition, characterized by an alteration in the menstrual cycle that affects 2%–5% of women of childbearing age.[1,2] Secondary amenorrhea (SA) corresponds to most amenorrhea cases and affects 3%–4% of women of childbearing age. It is defined by the cessation of menstruation for a minimum period of 3 months in patients with previously regular cycles or 6 consecutive months in women who have had at least one previous menstruation.[1,3] The diagnostic evaluation of patients with SA begins with assessing patient history, followed by conducting physical examination, laboratory tests, and imaging.[4,5] Although karyotyping is not routinely performed, it can be an important test.

Considering hormones, SA can be classified as having a central (hypothalamic–hypophyseal) or peripheric (ovarian) origin.[1,6] Hypothalamic disorders are some of the most common causes of amenorrhea, including SA.[7] SA might also have a peripheric origin because of a primary ovarian insufficiency that occurs after menarche and before the age of 40 years.[8]

Several factors can be related to SA, including genetics, the environment, and the interactions between them. Among genetic causes, chromosome abnormalities (CAs),[1,6] which are generally identified by cytogenetic tests (e.g. karyotyping) are observed. Most CAs are chromosome X-related, similar to the Turner syndrome (TS).[6,9]

Thus, determining the cause of SA is essential for the appropriate management and treatment of patients.[5] However, studies on SA and CAs are few, and most of them are case reports or case series.[9-11]

7.5. Artigo “Influence of Congenital Heart Defect Types over Cardiopulmonary Bypass, Aortic Cross-Clamping, and Intensive Care Unit Length of Stay and Their Association with Genetic Factors”



Cardiology and Angiology: An International Journal

Volume 12, Issue 4, Page 85-93, 2023; Article no.CA.101155
ISSN: 2347-520X, NLM ID: 101658392

Influence of Congenital Heart Defect Types over Cardiopulmonary Bypass, Aortic Cross-Clamping, and Intensive Care Unit Length of Stay and Their Association with Genetic Factors

Leonardo Leiria de Moura da Silva [a,b,c*], Bibiana de Borba Telles [b], Jamile Dutra Correia [b], Daniélle Bernardi Silveira [b], Ernani Bohrer da Rosa [b], Maurício Rouvel Nunes [b], Diego da Costa Cardoso [c], Daniel Hoyer de Carvalho Barcellos [c], Paulo Ricardo Gazzola Zen [b,c,d] and Rafael Fabiano Machado Rosa [b,c,d]

[a] Department of Anaesthesia, The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom.
[b] Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.
[c] Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), RS, Brazil.
[d] Clinical Genetics, Department of Internal Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/CA/2023/v12i4346

Open Peer Review History:
This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: https://www.sdiarticle5.com/review-history/101155

**Corresponding author: E-mail: leonardolms@gmail.com;*

7.6. Artigo “Risk factors and characteristics of the birth of patients with craniofacial microsomia, a case-control study”

Received: 7 June 2023 | Revised: 6 November 2023 | Accepted: 30 November 2023
DOI: 10.1002/bdr2.2289

RESEARCH ARTICLE

Birth Defects Research | Society for Birth Defects Research & Prevention | WILEY

Risk factors and characteristics of the birth of patients with craniofacial microsomia, a case–control study

Ernani Bohrer da Rosa[1] | **Jamile Dutra Correia**[1] | **Daniélle Bernardi Silveira**[1] | **Mauricio Rouvel Nunes**[1] | **Merialine Gresele**[2] | **Miriam Elisa Dallagnol**[2] | **Marieli Barp Ziliotto**[2] | **Rafael Fabiano Machado Rosa**[3] | **Paulo Ricardo Gazzola Zen**[3]

[1]Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil

[2]Medical Student, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil

[3]Department of Internal Medicine, Clinical Genetics (UFCSPA) and Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Porto Alegre, Brazil

Correspondence
Paulo Ricardo Gazzola Zen, Serviço de Genética Clínica/UFCSPA, Rua Sarmento Leite, 245/403—Bairro Centro Histórico, Porto Alegre, RS, Brasil.
Email: paulozen@ufcspa.edu.br

Funding information
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Grant/Award Number: 302931/2019-8; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Grant/Award Number: 001

Abstract

Background: Craniofacial microsomia (CM) is characterized by changes in the first and second branchial arches. It is a clinical condition whose etiology is still uncertain, but studies have shown that genetic, nutritional, and environmental factors can result in disorders of blastogenesis of the branchial arches. This study evaluates gestational aspects, focusing on possible risk factors associated with CM.

Methods: This is a case–control study conducted with patients monitored at a medical genetics service and compared to a control group of patients without evidence of malformations, born in a mother and child hospital, both located in Porto Alegre, Southern Brazil. Mothers' data were obtained using questionnaires and by reviewing medical records. The sample consisted of 43 patients with CM (cases) and 129 patients without evidence of malformations (controls), paired by sex, totaling three controls for each case. Data analysis was performed using the two-tailed Fisher's exact test, Pearson's chi-square test, and the *t*-test.

Results: We identified several factors associated with the development of CM, including the use of abortion methods by the mothers of these babies ($p = .001$), maternal diabetes ($p = .009$), advanced maternal age ($p = .035$), and a history of vaginal bleeding ($p < .001$). Furthermore, these patients exhibited a tendency to be born prematurely ($p = .027$), with low birth weight ($p = .007$), and lower Apgar scores ($p = .003$) when compared to healthy infants. Using a multivariate model, the use of abortion methods ($p = .003$) and vaginal bleeding ($p = .032$) remained independently associated with craniofacial microsomia.

Conclusions: We have identified several risk factors for the development of CM, including a propensity for premature birth, low birth weight, and respiratory difficulties. Additionally, women of advanced maternal age and/or those who used abortion methods and/or have diabetes have a higher risk of giving birth to a baby with CM. This information can be valuable in clinical practice, especially for the prevention of future cases.

 © 2023 Wiley Periodicals LLC.

8. ANEXOS

8.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA e HMIPV

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação etiológica de pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas, ou síndromes malformativas

Pesquisador: Paulo Ricardo Gazzola Zen

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

Versão: 1

CAAE: 74971917.2.3001.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.418.036

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento Informações Básicas da Pesquisa (e “Projeto Detalhado” – quando necessário).

Emenda de projeto solicitando extensão do cronograma.

O presente projeto visa a realização de uma abordagem clínica e genética em pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas. A amostra será composta por pacientes do SUS em ambulatório ou internados atendidos pelos médicos do Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/ISCMPA no Hospital da Criança Santo Antônio, com suspeita ou diagnóstico clínico de doença genética ou síndrome malformativa. Para aqueles pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas será coletada uma amostra de sangue para cultivo de células e/ou extração de DNA. O material biológico coletado será processado e armazenado no Laboratório de Citogenética da UFCSPA, compondo um biorepositório que será utilizado para a realização de exames genéticos visando a obtenção do diagnóstico. De modo associado, serão coletadas informações clínicas dos pacientes para o desenvolvimento de trabalhos de conclusão de curso, mestrados e doutorados. Em um primeiro momento serão disponibilizados testes de FISH e MLPA para microdeleções. A realização de testes

genéticos específicos possibilita a obtenção de diagnósticos mais precisos, levando a um planejamento terapêutico mais otimizado, além de diminuir o sofrimento de pacientes e suas famílias. Também gera reflexos em relação a diminuição de custos, agilizando o diagnóstico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Realizar investigação clínica e genética de pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas, atendidos pelo Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/HCSA.

Objetivo secundário:

- Investigar anomalias genéticas utilizando técnicas como FISH, MLPA, arrayCGH e sequenciamento/exoma;
- Descrever relatos de caso e séries de casos envolvendo indivíduos portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas em periódicos
científicos;
- Constituir um repositório de amostras de DNA de indivíduos suspeitos ou portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas;
- Possibilitar o acesso a novas tecnologias aos pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas;
- Fornecer laudos aos pacientes sobre os procedimentos diagnósticos realizados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

O risco físico aos indivíduos está relacionado com a coleta do sangue. Como as coletas serão realizadas de modo associado com as coletas de rotina do hospital, não haverá nenhum risco adicional. O atendimento as possíveis complicações decorrentes da coleta de material se dará do mesmo modo rotineiramente realizado no HCSA. O material coletado será preservado confidencial, sendo que será sempre assegurado o anonimato dos pacientes envolvidos na pesquisa.

Não foram apresentados nenhum risco ou alteração na execução do projeto até a presente data.

BENEFÍCIOS:

Como benefício direto, o paciente poderá realizar exames genéticos que não são realizados no âmbito do SUS, obtendo laudo diagnóstico descritivo. De modo indireto, a divulgação do conhecimento científico e a transmissão das experiências clínicas vivenciadas pelos mesmos

auxiliarão no melhor entendimento das condições genéticas. A participação de alunos no desenvolvimento do projeto contribuirá para a sua formação acadêmica e qualificação profissional. O conhecimento obtido será muito útil no atendimento futuro de pacientes do
HCSA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Conforme carta de justificativa a emenda trata-se de uma solicitação de renovação do projeto do ponto de vista cronológico, pois devido situação de pandemia, as coletas e análises foram prejudicadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Termos obrigatórios apresentados.

Recomendações:
Dados de Biorepositórios podem ser utilizados por até 10 anos. Resolução 441/11.
Cronograma deste projeto, após aprovação da emenda. 2017 - 2027.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Após avaliação das alterações efetuadas no projeto apresentado, não se encontra óbices éticos nos documentos da emenda.
Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais (se houver mais que um) e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo “relatório” para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/12, item XI.2.d.

Considerações Finais a critério do CEP:
De acordo com o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Cronograma_2022.pdf	05/04/2022 10:17:55	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	RelatorioParcial2022.pdf	05/04/2022 10:16:15	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	Formulario_para_Termo_de_Anuencia.pdf	03/07/2019 13:25:20	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito

Outros	termo_compromisso_entrega_relatorio_semestral_final.pdf	03/07/2019 13:24:20	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento_HCSA1.pdf	03/07/2019 13:16:20	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HCSA1.pdf	03/07/2019 13:15:53	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	TermoRelatorio_UFCSPA.pdf	30/08/2017 13:43:58	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_e_prontuarios.pdf	30/08/2017 13:43:00	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_UFCSPA.pdf	30/08/2017 13:41:51	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	termo_de_anuencia_HCSA.pdf	30/08/2017 13:41:21	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	formulario_de_inscricao.pdf	30/08/2017 13:39:28	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	declaracao_de_uso_e_publicacao_de_dados.pdf	30/08/2017 13:38:28	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	declaracao_de_riscos_e_beneficios.pdf	30/08/2017 13:37:26	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	declaracao_de_isencao_de_onus_a_instituicao.pdf	30/08/2017 13:36:33	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
Outros	declaracao_de_confidencialmente_do_sujeito_no_estudo.pdf	30/08/2017 13:35:32	Paulo Ricardo Gazzola Zen	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assentimento_do_menor.pdf	29/08/2017 09:22:57	Bruna Diniz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	29/08/2017 09:22:43	Bruna Diniz	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_de_uso_de_dados_e_materiais.pdf	29/08/2017 09:10:07	Bruna Diniz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HCSA_PauloZen_BrunaDiniz.pdf	29/08/2017 09:07:37	Bruna Diniz	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605
Bairro: Sarmento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PORTO ALEGRE, 19 de Maio de 2022

Assinado por:
Fernanda Bordignon Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605
Bairro: Sarmento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br