

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

CAIO MEIRELLES DE SOUZA
LORENA ARAUJO SILVA DIAS
THIAGO TADEU SANTOS DE ALMEIDA

CARACTERIZAÇÃO DA DEMANDA E PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES DE UM
AMBULATÓRIO DE GENÉTICA DO SUL FLUMINENSE

VOLTA REDONDA

2021

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA**

**CARACTERIZAÇÃO DA DEMANDA E PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES DE UM
AMBULATÓRIO DE GENÉTICA DO SUL FLUMINENSE**

Artigo científico apresentado ao Módulo VIII do curso de Medicina do UniFOA, como parte dos requisitos para a construção do portfólio.

Aluna: Lorena Araujo Silva Dias

Aluno: Thiago Tadeu Santos de Almeida

Aluno: Caio Meirelles de Souza

Orientador: Claudia Yamada Utagawa

Co-orientator: Bruno Chaboli Gambarato

VOLTA REDONDA

2021

Dedicamos este trabalho às nossas famílias, que, com paciência e compreensão, nos motivaram na elaboração do mesmo.

Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.

(Charles Chaplin)

A nossa orientadora, Prof. Dra. Claudia Yamada Utgawa que com gentileza dedicou seu tempo a nos ensinar. Agradecemos também a todos pelo apoio e cumplicidade durante a elaboração do trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO.....	9
MÉTODO	10
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO.....	14
CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PACIENTES DISTRIBUÍDOS POR FAIXA ETÁRIA	12
TABELA 2 – ENCAMINHAMENTOS DE PACIENTES PELA PEDIATRIA.....	12
TABELA 3 - SITUAÇÃO DIAGNÓSTICA DOS PACIENTES	13

RESUMO

As doenças raras apresentam diversas causas como infecciosas e tóxicas, sendo 80% delas de origem genética. Atender pacientes com essa condição é fundamental, para tanto é preciso serviços especializados em genética médica. No Brasil, esses serviços concentram-se nas regiões Sudeste e Sul. Nesse cenário, o ambulatório de Genética Clínica vinculado à Faculdade de Medicina do UniFOA, na região sul fluminense, tem grande relevância no cenário estadual do RJ. O objetivo do trabalho foi analisar os pacientes atendidos nesse ambulatório, buscando compreender o perfil dos usuários durante o ano de 2018. O estudo retrospectivo avaliou os prontuários de 119 pacientes. Verificou-se que 90% dos encaminhamentos para avaliação genética foram realizados por médicos, o qual os pediatras se destacam (19,3%). Em relação à cidade de origem, demonstrou-se que 51,3% dos pacientes eram oriundos do município de Volta Redonda. Evidenciou-se também que a faixa etária predominante nos atendimentos do ambulatório foi entre 5 e 9 anos. Em relação aos motivos de encaminhamento 93,3% dos pacientes eram casos índices. As doenças mais encontradas foram as cromossomopatias, com destaque para a Síndrome de Down, Neurofibromatose e Síndrome de Turner, todavia verificou-se uma grande variedade de doenças genéticas diagnosticadas. Os dados avaliados auxiliam na compreensão do perfil dos pacientes atendidos e suas demandas do sistema de saúde da região. Isso possibilita planejar junto à rede de saúde dos municípios a capacitação de profissionais para a identificação de pacientes com prováveis doenças genéticas e organizar o fluxo de encaminhamento para o serviço, incorporando uma logística mais eficaz.

Descritores: Doenças Raras. Genética Médica. Epidemiologia.

ABSTRACT

Rare diseases have several causes, such as infectious and toxic, 80% of which are of genetic origin, caring for patients with this condition is essential, for this it is necessary services specialized in medical genetics. In Brazil, these services are concentrated in the Southeast and South regions. In this scenario, the ambulatory of Clinical Genetics linked to UniFOA, in the southern region of Rio de Janeiro, has great relevance in the state of Rio de Janeiro. The objective of the study was to analyze the patients seen at this outpatient clinic, seeking to understand the profile of users during 2018. The retrospective study evaluated the medical records of 119 patients. It was found that 90% of referrals for genetic evaluation were made by doctors, which pediatricians stand out (19.3%). In relation to the city of origin, it was shown that 51.3% of the patients were from the city of Volta Redonda. It was also evident that the predominant age group in the outpatient care was between 5 and 9 years. Regarding the reasons for referral, 93.3% of the patients were index cases. The most common diseases were chromosomal disorders, with emphasis on Down Syndrome, Neurofibromatosis and Turner Syndrome, however there was a wide variety of diagnosed genetic diseases. The evaluated data help to understand the profile of the patients attended and their demands on the health system in the region. This makes it possible to plan with the municipal health network the training of professionals to identify patients with probable genetic diseases and to organize the flow of referrals to the service, incorporating more effective logistics.

Descriptors: Rare Diseases. Medical Genetics. Epidemiology.

INTRODUÇÃO

Desde 1998, a Organização Mundial de Saúde - OMS aponta a necessidade de que países em desenvolvimento iniciem atividades de promoção e proteção à saúde no campo das enfermidades de origem primariamente genética e dos defeitos congênitos^{1,2}. Nesse contexto, o Brasil completou, em 2019, cinco anos de suas políticas de saúde para doenças raras (DR). A portaria N° 199, de 30 de janeiro de 2014, do Ministério da Saúde, instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras - PNAIPDR, aprovando diretrizes no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS e estabelecendo incentivos financeiros de custeio. Isso se deve ao fato de as DR serem crônicas, progressivas e incapacitantes, podendo ser degenerativas e levar à morte, afetando a qualidade de vida das pessoas e de seus familiares. Soma-se a isso, que muitas das doenças não possuem cura, de modo que o tratamento consiste em acompanhamento clínico multidisciplinar, com o objetivo de aliviar os sintomas ou retardar seu aparecimento no paciente³.

Considera-se uma DR aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos³. Sabendo que 80% das DR são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é essencial para os parentes e pessoas com essas doenças. Dessa forma, o AG se apresenta como uma ferramenta avaliadora da hereditariedade que contribui para a detecção de doenças e para o entendimento de como lidar com o seu risco de recorrência^{3,4}.

Os serviços de genéticas no Brasil se concentram nas regiões Sudeste e Sul, ou seja, as regiões mais desenvolvidas do país, principalmente nas capitais dos estados. Esses serviços geralmente são integrados aos hospitais universitários e são responsáveis por fornecer cuidados médicos a milhares de pacientes e famílias todos os anos^{4,5}.

O ambulatório de Genética Clínica da Policlínica, vinculado ao curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA, no Rio de Janeiro, atende há 14 anos pacientes encaminhados por diversos profissionais da área de saúde de Volta Redonda e de todo o Médio-Paraíba, por meio do sistema de referência e contra-referência no Sistema Único de Saúde - SUS. O serviço de genética na região de saúde do Médio-Paraíba, que abrange uma população de 881.042 habitantes, é o único serviço de atendimento a DR em toda a região. O

ambulatório não dispõe de dados epidemiológicos que possam auxiliar na compreensão do perfil dos pacientes atendidos e suas demandas de saúde nesse ambulatório⁵.

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo descritivo do perfil clínico dos pacientes atendidos no ambulatório de Genética do curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, em Três Poços, Volta Redonda, RJ, além da demanda de atendimento nesse município e dos municípios ao entorno. Buscou-se ainda avaliar o número de pacientes atendidos (casos novos e retornos); o perfil epidemiológico dos pacientes quanto a idade, sexo, cidade de origem, diagnósticos e principais doenças atendidas; as demandas dos profissionais que encaminham os pacientes para a consulta: especialidades médicas ou outros profissionais de saúde e motivo do encaminhamento. Dessa maneira, os médicos e outros profissionais da área de saúde poderão utilizá-lo no direcionamento das abordagens dos pacientes, na orientação e encaminhamento dos pacientes que necessitam de atendimento especializado do serviço de genética. Além de contribuir para a identificação de falhas de fluxo de direcionamento e auxiliar no norteamiento da educação continuada dos profissionais envolvidos no atendimento e tratamento desses pacientes^{6,7}.

Atualmente, sem um panorama definido sobre a quantidade de usuários do serviço de genética dessa região, não é possível dimensionar ou planejar o fluxo e as características desse atendimento. Ao final do projeto os pacientes e a gestão do serviço de atendimento serão beneficiados, com a proposta da incorporação de uma logística mais eficaz de agendamento e encaminhamento de consultas. A caracterização do perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de Genética do UniFOA contribui para a compreensão das demandas de atendimento dos serviços de saúde da região.

MÉTODO

A análise dos prontuários foi realizada, em um estudo transversal retrospectivo de pacientes atendidos em 2018, no ambulatório de Genética Clínica da Policlínica, vinculado ao curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA, Rio de Janeiro. Durante o período de fevereiro a novembro de 2020 foi realizada a

coleta de dados de todos os prontuários. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição, CAAE: 43342715.7.0000.5237.

Foram registrados os seguintes dados: identificação do paciente; idade; sexo; município e estado de origem; data do primeiro e último atendimento; data de óbito (quando ocorrido); motivo da consulta; achados clínicos do paciente; exames complementares solicitados, diagnóstico; dados pré-natais e do parto; idade da mãe e do pai; consanguinidade dos pais; registro da genealogia e outros casos na família; setor de referência - profissional da área de saúde que o encaminhou. Os dados da coleta foram inseridos na plataforma Google Forms (Google, Mountain View, Califórnia, EUA) e posteriormente convertidos para uma tabela no software Excel 2018 (Microsoft, Redmond, Washington, EUA). A análise estatística foi realizada no software Microsoft Power BI.

RESULTADOS

A análise contabilizou 119 pacientes atendidos em 2018, sendo 111 casos índices, ou seja, pacientes encaminhados para investigação genética ou que já tinham diagnóstico de doença genética, e oito consulentes para aconselhamento genético. Sessenta e sete casos índice (60,3%) eram do sexo masculino e 44 (39,6%) do sexo feminino. Do total desses casos, verificou-se que 100 pacientes eram pacientes pediátricos (84%), ou seja, tinham até 18 anos de idade. A tabela 1 apresenta as faixas etárias divididas em cinco grupos, para melhor análise da frequência das idades no ambulatório, com predomínio de atendimentos entre 5 a 14 anos (52,1%).

Ao relacionar a frequência de idade e sexo entre os pacientes pediátricos observou-se que 63 pacientes (63%) eram do sexo masculino e 37 (37%) do sexo feminino. O estudo também demonstrou que 38 % dos pacientes do sexo masculino estavam na faixa etária entre 5 a 9 anos. No sexo feminino, as faixas etárias de maior frequência foram entre 5 a 9 anos e entre 10 a 14 anos, ambas com 30%.

Tabela 1 – Pacientes distribuídos por faixa etária

Grupos Etários	Número	Porcentagem (%)
0 a 4 anos	21	17,6
5 a 9 anos	33	27,7
10 a 14 anos	29	24,4
15 a 18 anos	17	14,3
Mais de 18 anos	19	16,0
Total	119	100

Fonte: Autores

Em relação à cidade de origem dos encaminhamentos, evidenciou-se que 51,3% de todos os pacientes atendidos no período eram oriundos do município de Volta Redonda - RJ, de Barra Mansa - RJ (20,2%) e de Resende – RJ (5,6%) . Os demais pacientes eram procedentes de outras cidades do estado do Rio de Janeiro: Barra do Piraí, Itatiaia, Pinheiral, Piraí, Porto Real, Quatis, Rio Claro, Valença, Paracambi, Mendes e de Juiz de Fora, em Minas Gerais.

Todos os indivíduos avaliados no ambulatório foram encaminhados por profissionais da saúde. Na tabela 2 pode-se observar a discriminação dos encaminhamentos na pediatria e suas subespecialidades dos casos índice.

Tabela 2 – Encaminhamentos de pacientes pela pediatria

Subespecialidade	Número de encaminhamento casos Índice	Porcentagem (%)
Pediatria	23	19
Neuropediatra	14	12
Cardiopediatria	3	2,5
Gastroenterologia pediátrica	1	0,8
Total	41	34,3

Fonte: Autores

Outras especialidades que encaminharam: Neurologistas (16,0%), Clínica Geral (0,8%), Ginecologia e Obstetrícia (1,7%) e Oftalmologia (1,7%); outros profissionais de saúde (10,0%) e 35,3% dos prontuários não continham essa informação.

O estudo revelou que no ano de 2018, estavam em investigação, portanto sem diagnóstico ainda, trinta e oito pacientes (32%). Em dois pacientes (1,6%) as causas genéticas foram excluídas e o restante dos pacientes foram classificados, conforme seu diagnóstico clínico ou etiológico, como se segue na tabela 3.

Tabela 3 - Situação diagnóstica dos Pacientes

Diagnóstico	Etiologia	Frequência	Frequência Relativa (%)
Doenças Genéticas	Displasia Esquelética	8	7
	Erros Inatos do metabolismo	3*	3*
	Outras Doenças Gênicas	37	31
	Cromossômica	14*	12*
	Casais consanguíneos e/ou com história familiar de anomalias congênitas ou síndromes gênicas	2	2
	Câncer familiar	1	1
Associações malformativas	-	2	2
Anomalia congênita isolada	-	5	4
Causa genética excluída	-	2	2
Aconselhamento genético	Casais com perdas gestacionais	8	7
Em investigação	-	38	32
Total	-	120	100

*Uma paciente do estudo apresenta Síndrome de Down e Deficiência de Biotinidase.
Fonte: Autores.

As principais doenças genéticas encontradas no ambulatório foram Síndrome de Down em seis pacientes (5%), cinco pacientes com neurofibromatose tipo I (4,2%)

e três com Síndrome de Turner (2,5%). Outras situações diagnósticas referente aos casos índices: associações malformativas (1,7%), câncer familiar (0,84%), erro inato do metabolismo (0,84%), cromossomopatia (0,84%) e malformação isolada (0,84%). O aconselhamento genético (Tabela 3) englobou três situações diferentes: casos de anomalias congênitas na família, casais consanguíneo e casais com perdas gestacionais.

DISCUSSÃO

Desde os primeiros trabalhos acerca da seleção natural, passando pela determinação da estrutura do DNA por Watson e Crick ⁸ até a finalização do Projeto Genoma Humano, o desenvolvimento da genética mostrou-se como esperança para a medicina, viabilizando os diagnósticos sobre as mutações genéticas⁹. Com esse avanço, a Organização Mundial de Saúde - OMS preconiza que os países em desenvolvimento propiciem atividades de promoção e proteção à saúde no campo das enfermidades de origem genética e dos defeitos congênitos².

Segundo as diretrizes do Sistema Único de Saúde - SUS, a este compete a territorialização, cuidado centrado na pessoa, resolutividade, longitudinalidade, população adscrita, coordenação do cuidado, ordenação da rede e participação da comunidade. Ou seja, é dever do Ministério da Saúde, bem como das secretarias de saúde promover o planejamento, prevenção, diagnóstico e tratamento da população atendida no SUS¹⁰. No entanto, o Brasil apresenta dados epidemiológicos imprecisos em relação ao número de pessoas com DR, especialmente de causas genéticas, as projeções estatísticas utilizadas são um comparativo de perfis epidemiológicos de outros países com o número da população brasileira. Mesmo com o Sistema de Notificações de Informações e Agravos, o SINAN, tem-se uma lacuna epidemiológica, a qual desfavorece o serviço adequado das Políticas Públicas de DR, visto que a notificação de DR genéticas não é obrigatória, logo o programa não apresenta dados fidedignos referentes a essa especialidade. A estimativa aponta uma população em torno de 13 milhões no território brasileiro, mas é importante ressaltar que essas estimativas comparativas podem gerar resultados errôneos^{3,11}.

À vista disso, é fundamental conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos nos serviços de genética, a fim de planejar melhor a assistência oferecida

aos pacientes e suas famílias, além de proporcionar uma melhor distribuição da verba orçamentária, visto que as doenças genéticas geram um grande impacto no orçamento da saúde^{1,3}.

No estudo verificou-se que haviam pacientes procedentes principalmente do município de Volta Redonda e de grandes municípios vizinhos (Barra Mansa e Resende), o que era esperado, além de outros municípios da região de saúde do Médio Paraíba. Essa região, segundo dados demográficos, possui 881.042 habitantes, correspondendo a 5,5% do total do Estado do Rio de Janeiro, apresentando-se como a 7ª maior densidade demográfica da região. Entre os seus 12 municípios, Volta Redonda é o mais populoso, mais denso demograficamente¹², além de ser a cidade onde está localizado o único ambulatório de Genética da Região, vinculado ao curso de Medicina do Centro Universitário Volta Redonda – UniFOA⁵, com atendimento por sistema de referência e contrarreferência, voltado aos usuários do SUS. Nota-se, entretanto, que alguns pacientes de outros municípios fora da região e até mesmo de outros estados, como Minas Gerais, também foram atendidos no ambulatório, o que demonstra a carência de serviços de genética no distrito.

Os resultados do levantamento do perfil de pacientes atendidos no Ambulatório de Genética apontaram para uma alta demanda da população pediátrica, resultado previsto no início do trabalho, por se tratar de um ambulatório vinculado as práticas do internato de pediatria do curso de Medicina⁶.

O motivo da consulta ou do encaminhamento dos 119 pacientes foram doença ou suspeita de doença genética, totalizando 111 casos índice (93,3 %) e oito consultas (6,7%) de aconselhamento genético. Os especialistas médicos foram os que mais encaminharam (90%) sendo principalmente os pediatras (19,3%), neurologistas (16%) e neuropediatras (12%) os que mais demandaram avaliação genética, em consonância com as principais queixas dos pacientes e seus familiares, referente ao atraso no desenvolvimento e déficit cognitivo, motivos de encaminhamento frequentes segundo a literatura e evidenciados nos prontuários analisados⁶. Percebe-se, portanto, que não só os pediatras solicitaram o maior número de avaliações, mas outras especialidades como a neurologia, a cardiologia a ginecologia e obstetrícia e a oftalmologia similarmente exigiram investigação genética, mostrando a multiplicidade de achados clínicos que podem ser encontrados em pacientes com suspeita dessas doenças.

As principais doenças genéticas detectadas no ambulatório foram: Síndrome de Down, Neurofibromatose e Síndrome de Turner. A Síndrome de Down, uma anomalia numérica do cromossomo 21, é uma condição genética frequente com incidência de 1:700 nascidos vivos, sendo estimado um total de 270 mil pessoas com essa síndrome no Brasil^{13,14}, justificando a maior frequência encontrada no ambulatório. Em relação à Síndrome de Turner, outra cromossomopatia, sua incidência é de um a cada 2500 nascimentos¹⁵, sendo a anormalidade mais comum nas mulheres e caracterizada pela monossomia do cromossomo X (cariótipo 45,X), mosaïcismo cromossômico ou outras anomalias estruturais do cromossomo X. Os achados fenotípicos, principalmente a baixa estatura e atraso puberal nas meninas poderia facilitar o diagnóstico, o qual deve ser comprovado pelo exame de cariótipo^{15,17,18}.

A Neurofibromatose tipo I, uma doença monogênica, apresenta incidência estimada de um caso a cada 3000 nascidos, compromete as funções neurológicas e leva a deformidades físicas, sendo a presença das manchas café com leite uma das manifestações clínicas e considerada sinal de alerta, a qual auxilia na hipótese diagnóstica^{3,6,16}. A frequência maior no ambulatório dessa DR é provável ser justificada pelo diagnóstico clínico baseado nas características fenotípicas (neurofibromas, máculas café com leite e sardas), que podem ser mais facilmente reconhecidas pelos clínicos que atendem esses enfermos, permitindo assim o reconhecimento da doença. Salienta-se do mesmo modo a grande variedade de doenças diagnosticadas (Tabela 3) tanto gênicas como cromossômicas, com acometimento de diversos aparelhos e sistemas, principalmente relacionadas ao sistema nervoso, o que parece justificar o maior número de encaminhamento para avaliação genética por parte de neurologistas e neuropediatras.

Nos casos de AG, dois casais desejavam informações sobre o risco genético para a prole devido a consanguinidade e/ou com história familiar de anomalias congênitas ou síndromes gênicas; oito casais tinham histórias de perdas gestacionais e um caso com história de câncer familiar. Posto isso, reforça-se a importância do AG que leva em consideração o risco de recorrência da doença genética em um grupo familiar, seu impacto e problemas associados. O estudo demonstrou que existe a demanda pelo próprio paciente, como no caso de câncer hereditário ou para sua prole, salientando que o encaminhamento para uma consulta genética não se deve ater apenas ao caso índice, mas também para os familiares em risco. Nesse processo a

família pode compreender o diagnóstico e o curso provável da doença e, após assimilar essas informações, aderir melhor aos tratamentos disponíveis com o intuito de oferecer suma qualidade de vida a esses pacientes e poder realizar escolhas mais assertivas em relação à sua prole ^{3,19}.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo, reforçam a importância do ambulatório de Genética do UniFOA, estrutura consolidada no atendimento de paciente com suspeita clínica e diagnóstico de doenças genéticas e que, há 14 anos, atende pacientes encaminhados por diversos profissionais da área de saúde de Volta Redonda e de todo o Médio Paraíba, por meio do sistema de referência e contrarreferência do Sistema Único de Saúde – SUS.

Os dados epidemiológicos coletados e avaliados auxiliam na compreensão do perfil dos pacientes atendidos e suas demandas de saúde no ambulatório de Genética do UniFOA, tal como do sistema da saúde da região. Essa análise possibilita planejar junto à rede de saúde dos municípios a capacitação de profissionais de saúde para a identificação de pessoas com prováveis doenças genéticas e organizar o fluxo de direcionamento para o serviço, incorporando uma logística mais eficaz de agendamento e encaminhamento de consultas, pautado na diretriz organizacional do SUS referente ao planejamento, prevenção, diagnóstico e tratamento. Tenta-se contribuir, dessa forma, para um serviço de saúde mais organizado e com foco na qualidade do atendimento do paciente e de sua família.

No decorrer da produção desse trabalho ficou evidenciado que a falta de dados epidemiológicos no Brasil, em relação a DR de causas genéticas, dificulta as ações de políticas públicas, que apesar de atenderem grande parte da população, ainda são incompatíveis com a demanda de pacientes. Do mesmo modo, essa lacuna epidemiologia compromete a alocação de verba e dificulta a implementação de um melhor sistema de saúde. Dessa maneira, há necessidade de fomentar a produção de mais evidências científicas no âmbito genético epidemiológico, proporcionando uma maior rede de informações para que o Ministério da Saúde tenha subsídios para aprimorar as atuais políticas públicas. Outrossim, é fundamental a ampliação dos

serviços habilitados e especializados no atendimento de portadores de DR, estabelecendo centros em outros estados brasileiros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica. Serviços em genética médica. Porto Alegre, 2014. SBGMG. [Internet][Acesso em 24 out. 2019]. Disponível em: <http://www.sbgm.org.br>.
2. World health organization. Community genetics services. Geneva: WHO Press, Geneva, v.1, p. 30, 2010. [Acesso em 25 out. 2019]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44532/9789241501149_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. [Acesso em 15 abr. 2020]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doenças_raras_SUS.pdf.
4. Horovitz, D. D. G. et al. Serviços genéticos e testes no Brasil. Journal of Community Genetics v. 4, p. 335-375, 2013. [Acesso em 11 out. 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739848>.
5. Secretaria de estado de saúde. Planejamento regional 2013 Médio Paraíba. 1 ed. SESRJ, Rio de Janeiro, 2014. 102 p. [Acesso em 10 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.saude.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=NjM0OQ%2C%2C>.
6. Bertola.; et al. Perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de genética em hospital universitário de assistência terciária. São Paulo: Revista Pediatria. v. 28, n. 1, p. 13-17, 2006. [Acesso em 26 set. 2019]. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001525616>.
7. Albano, L.M.J. Importância da genética no serviço público: relato da extinção de um setor de genética no Município de São Paulo, Brasil. Revista Panamericana de Salud Publica. v. 7, n. 1, p. 29-34, 2000. [Acesso em 12 out. 2019]. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2000.v7n1/29-34/pt>.
8. Mandal, A. História da genética: A genômica envolve o estudo de genes e o conhecimento de tecnologia avançada. News Medical Life Sciences, 3 maio 2019.

- [Acesso em 03 de out. 2019]. Disponível em: <https://www.news-medical.net/life-sciences/History-of-Genetics.aspx>.
9. Epstein CJ et al. Genetics Counseling: report of Ad Hoc Comitee on Genetica Counseling, American Society of Human Genetics,1975. [Acesso em 07 de out. 2019] American Journal of Human Genetics 27(2):240-242.
 10. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Diário da União Brasília, Brasil. [Acesso em 13 de abr. 2020]. Disponível em: https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/518231/CF88_Livro_EC91_2016.pdf.
 11. Dias, L. A. S.; Almeida, T. T.S.; Sousa, C. M.; Utagawa, C.Y.. Brasil e doenças raras: lacuna epidemiológica. Anais do XIV Colóquio técnico científico do UniFOA.[Internet]. 2020; 13p. [Acesso em 07 jan. 2021]. Disponível em: <http://editora.unifoa.edu.br/wp-content/uploads/2021/03/coloquio-2020-trabalhos-completos-saude.pdf>.
 12. Serviço brasileiro de apoio às micro e pequenas empresas. Painel Regional do médio Paraíba: Observatório. Rio de Janeiro, 2014. SEBRAE. [Acesso em 13 abr. 2020]. Disponível em: https://www.sebrae.com.br/Sebrae/Portal%20Sebrae/UFs/RJ/Anexos/Sebrae_INFREG_2014_MedioParaiba.pdf.
 13. Serés, August; QUIÑONES, Ernesto; CASALDÁLIGA, Jaume; CORRETGER, Josep; TRIAS, Katy. Síndrome de Down, de A a Z. Ed. Saberes, 2011. [Acesso em 13 abr. 2020].
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes de atenção à pessoas com síndrome de Down. 2013. [Acesso em 26 mar. 2019]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf.
 15. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. Genet Med. 2010;12:1-11. [Acesso em 13 abr. 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027112>.
 16. Jouhilahti, E.M.; et al. A patologia da neurofibromatose 1. 2011. doi: 10.1016 / j.ajpath.2010.12.056. [Acesso em 16 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329>.
 17. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med. 2004 Sep 16;351(12):1227-38. doi: 10.1056/NEJMra030360. PMID: 15371580. [Acesso em 16 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra030360>.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico de síndrome de Turner. Brasília, 2018. [Acesso em 17 abr. 2020]. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/24/Protocolo-Clinico-e-Diretrizes-Terap--uticas-da-Sindrome-de-Turner.pdf>.
19. Neto, J.M.P. Aconselhamento genético. *Jornal de pediatria*, v. 84, nº 4, Porto Alegre, 2008. [Acesso em 16 abr. 2020]. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572008000500004