

isoladamente. Nenhuma das variáveis foi capaz de diferenciar os grupos de melhora/estabilidade e piora conforme PGI. Conclusões: As PEH apresentam lenta progressão também quando avaliadas por TFCs. Consideramos possível que os efeitos dos tratamentos sintomáticos (reabilitação e medicamentos anti-espásticos) possam ter mascarado a progressão nos TFCs, por serem testes intrinsecamente mais sensíveis à mudança. Estudos com maiores tamanhos amostrais e tempo de seguimento serão fundamentais para melhor caracterização da história natural das PEH e para definição dos melhores desfechos para futuros ensaios clínicos para essas condições que avaliem possíveis tratamentos.

Palavras Chave: Avaliação clínica; Locomoção; Reabilitação; doenças raras.

2659

INVESTIGAÇÃO DO PAPEL DA INFLAMAÇÃO SOBRE PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CÉREBRO DE CAMUNDONGOS NOCAUTE PARA A ENZIMA GLUTARIL-COA DESIDROGENASE

KALEB PINTO SPANNENBERGER; BIANCA SEMINOTTI; ALEXANDRE U. AMARAL; MATEUS GRINGS; CÉSAR A. J. RIBEIRO; GUILHIAN LEIPNITZ; MOACIR WAJNER

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A acidemia glutárica do tipo I (AG I) é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência da atividade da enzima mitocondrial glutaril-CoA desidrogenase (GCDH), envolvida na via catabólica da lisina (Lis). Visto que os pacientes com AG I apresentam encefalopatia aguda durante eventos catabólicos induzidos por inflamação associada a infecções, investigamos a homeostase redox em

estruturas cerebrais e em tecidos periféricos de camundongos selvagens (wild type, WT, Gcdh +/-) e nocautes para a enzima GCDH (KO, Gcdh -/-) sob inflamação sistêmica induzida por lipopolisacarídeo (LPS). Camundongos Gcdh +/- e Gcdh -/- alimentados com ração pobre (0,9%) ou rica (4,7%) em Lis foram

eutanasiados 4 horas após injeção peritoneal de LPS. Amostras de córtex cerebral dos animais Gcdh -/- alimentados com ração restrita em Lis não apresentaram alterações na homeostase redox, enquanto amostras dos mesmos alimentados com ração rica em Lis tiveram aumento nos níveis de malondialdeído (MDA) e da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD), quando comparadas com

amostras de camundongos Gcdh +/- . Além disso, camundongos Gcdh -/- recebendo ração pobre em Lis que receberam injeção de LPS apresentaram níveis elevados de MDA e diminuição das concentrações de glutathione reduzida (GSH) e da atividade das enzimas glutathione peroxidase (GPx) e glutathione redutase (GR) em córtex cerebral. A administração de LPS não acentuou o aumento dos níveis de MDA ou da atividade da SOD em córtex cerebral de camundongos Gcdh -/- com sobrecarga de Lis, mas reduziu os níveis de GSH, assim como as atividades da GPx e da GR. Foram também realizados experimentos com camundongos Gcdh +/- e Gcdh -/- que receberam injeção de LPS, tendo sido alimentados com ração rica ou pobre em Lis, revelando aumento dos níveis de MDA e diminuição das

concentrações de GSH em córtex cerebral e estriado, mas não em hipocampo, fígado e coração de camundongos Gcdh -/- . Esses resultados sugerem uma vulnerabilidade seletiva dessas estruturas cerebrais ao estresse oxidativo durante processos inflamatórios. Os dados apresentados no estudo corroboram com a hipótese que dieta pobre em Lis é benéfica na AG I, prevenindo desequilíbrio redox,

enquanto a dieta rica em Lis ou inflamação sistêmica, per se ou combinadas, induzem estresse oxidativo em córtex cerebral e estriado, estruturas que são especialmente afetados nessa doença.

2697

FREQUÊNCIA DE VARIANTES DE IMPORTÂNCIA FARMACOGENÉTICA NOS GENES DPYD E MIR27A NA POPULAÇÃO DO RIO GRANDE DO SUL

MARIANA RODRIGUES BOTTON; MARINA HENTSCHE LOPES; URSULA MATTE

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

As fluoropirimidinas são importantes quimioterápicos aplicados no tratamento de diversos cânceres. Entretanto, elas desencadeiam efeitos adversos que podem levar a óbito se não adequadamente tratados. A metabolização das fluoropirimidinas ocorre pela dihidropirimidina desidrogenase, codificada pelo gene DPYD. Variantes nesse gene já foram associadas ao maior risco de desenvolvimento de efeitos tóxicos. As variantes rs67376798 e rs75017182 estão entre as principais a serem genotipadas com objetivo de adequar o tratamento aos pacientes que apresentam maior risco de toxicidade. Ainda, estudos recentes vêm demonstrando que o microRNA MIR27A atua na regulação da expressão do DPYD e, como consequência, a variante rs895819 nesse gene tem sido associada também com o desfecho clínico relacionado ao surgimento de eventos de toxicidade. Já é bem descrito que dados de farmacogenética são população-específicos uma vez que o pool gênico difere entre populações. Dessa forma, o objetivo desse estudo é determinar a frequência alélica das variantes rs67376798 e rs75017182 no gene DPYD e rs895819 no MIR27A na população do Rio Grande do Sul. Para isso, foram avaliadas as amostras de DNA de 800 indivíduos doadores de banco de sangue através de PCR em tempo real utilizando ensaios TaqMan. A frequência obtida para a variante rs67376798 no gene DPYD foi de 0,38%, similar à descrita na população europeia (0,40%). Para a variante rs75017182 no gene DPYD a frequência foi de 1,06%. Esse dado se assemelhou às frequências observadas em populações de latinos (0,83%), mas foi menor que a frequência descrita para europeus (2,1%). Considerando os fenótipos gerados por essas variantes e suas consequências clínicas, aproximadamente 3% dos indivíduos são classificados como Metabolizadores Intermediários, o que aumenta o risco de toxicidade durante o uso de fluoropirimidinas. Em relação à variante rs895819 no gene MIR27A, a frequência obtida foi de 31,30%, semelhante às frequências das populações europeia (34,2%) e latina (31,3%). Ainda, 2% dos indivíduos apresentaram alguma das variantes no gene DPYD concomitantemente com a variante rs895819 no gene MIR27A, o que aumenta ainda mais o risco para eventos

adversos graves. Dada a importância na resposta aos medicamentos e a frequência desses fenótipos encontrados em nossa população, investimentos em ensaios clínicos com análise de custo-efetividade devem ser realizados para avaliar a possibilidade de implementar esses testes na prática clínica.

2700

DA REDE BÁSICA DE SAÚDE A UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA: AVALIAÇÃO DOS ENCAMINHAMENTOS AO ATENDIMENTO ESPECIALIZADO EM GENÉTICA MÉDICA.

ANA LUÍSA FERNANDES DUBIELA; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ; ROBERTO GIUGLIANI; LARISSA POZZEBON DA SILVA; TAIANE ALVES VIEIRA
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA) é um serviço de referência para o diagnóstico e tratamento de doenças genéticas. **Objetivo:** Avaliar a adequação dos encaminhamentos da rede básica ao SGM/HCPA. **Métodos:** No período de julho/2019 até janeiro/2020 foram realizadas entrevistas com pacientes (ou acompanhantes) durante a primeira consulta no SGM/HCPA, seguida de entrevista com os geneticistas responsáveis pelo atendimento. **Resultados:** No período foram agendadas 283 consultas (11/semana). As condições clínicas mais frequentes entre os agendamentos foram: erros inatos do metabolismo (20,1%), dismorfias (19,8%), oncogenética (10,1%) e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (10,1%). O absenteísmo foi de 9,8% dos agendamentos. Foram entrevistados 115 pacientes (ou acompanhantes) e 9 geneticistas. O encaminhamento para a especialidade foi avaliado como adequado pelos geneticistas em 108/115 casos. O local de origem dos pacientes foi capital/região metropolitana (81/115) e interior do estado (34/115). A mediana de tempo de espera pela consulta no SGM/HCPA foi de 6 meses (3 para a capital e 9 para o interior do estado). Este tempo foi avaliado como adequado pelos geneticistas em 75/115 casos. Consultas com especialistas prévias ao encaminhamento ao SGM/HCPA foram realizadas por 96 pacientes, sendo as especialidades que mais referenciaram ao SGM/HCPA: neurologia (58/115), genética (23/115) e pediatria (19/115). Exames prévios foram realizados por 72 pacientes, sendo avaliados pelos geneticistas como adequados para a investigação em 71/72 casos. A avaliação dos pacientes ou acompanhantes sobre o fluxo no sistema de saúde foi: ótimo (18/115), bom (48/115), regular (27/115), ruim (11/115) e péssimo (11/115). **Conclusão:** Este trabalho foi realizado após a implementação da Portaria 199/2014 e apresenta um olhar detalhado às demandas da rede básica de saúde a um serviço de referência, podendo contribuir para traçar estratégias de aprimoramento, visando otimizar o acesso ao atendimento especializado em genética médica à população.

2720

PESQUISA DE VARIANTES GENÉTICAS CAUSADORAS DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA FAMILIAR ATRAVÉS DE PAINEL MULTI-GENES

AMANDA CRISTOFOLI CAMARGO ; FERNANDO LUIS SCOLARI; MARINA SIEBERT ; URSULA DA SILVEIRA MATTE; FILIPPO VAIRO; BEATRIZ PIVA E MATTOS
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Fundamento: A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardiovascular de origem genética mais prevalente, acometendo 1 em cada 200 indivíduos. Apresenta transmissão autossômica dominante, embora formas familiares e esporádicas sejam observadas devido à penetrância incompleta e mutações de novo. Painéis genéticos demonstram heterogeneidade molecular com mais de 2.000 variantes patogênicas em proteínas do sarcômero e discos Z em 40-60% dos casos avaliados. **Objetivo:** Realizar a pesquisa de variantes genéticas em indivíduos com CMH através do método de sequenciamento de nova geração (NGS). **Métodos:** A amostra foi constituída por pacientes com CMH em acompanhamento em ambulatório específico do Serviço de Cardiologia do HCPA. O DNA genômico foi extraído a partir de sangue periférico e as regiões codificantes e adjacentes de 25 genes foram amplificadas por PCR multiplex. Posteriormente, realizou-se a PCR em emulsão e o NGS utilizando o equipamento Ion Torrent PGM. A classificação das variantes identificadas foi realizada por análise in silico empregando diversas ferramentas, sendo elas: PolyPhen2, SIFT, MutationTaster, dbSNP, M-CAP score, HGMD, ClinVar e HSF. **Resultados:** Foram estudados 11 pacientes, 8 (72%) do sexo masculino, idade média de 61 (46-64) anos, 4 (36%) com história familiar da doença em 1ª grau. Todos apresentavam hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo (VE) e obstrução da via de saída ao ecocardiograma: espessura parietal máxima do VE 18,5 (16,5-22) mm e gradiente sistólico máximo 25(3,5-98,5) mmHg em repouso e 64,5 (5,2-97,7) mmHg sob Valsalva. A análise molecular por NGS permitiu a identificação de 36 variantes de sentido trocado, sendo 3 (8%) variantes patogênicas, 4 (11%) de significado incerto (VUS) e 29 (80%) de caráter benigno. As variantes patogênicas encontradas localizam-se nos genes KCNH2 (p.Leu955Val), MYBPC3 (p.Arg502Gln) e MYH7 (p.Ile263Thr). Os resultados encontrados estão sendo validados por sequenciamento de Sanger. **Conclusões:** Variantes patogênicas causadoras foram identificadas em 27% dos indivíduos. Embora de aplicação ainda restrita no meio, o uso de painel multi-genes por NGS contribui para o diagnóstico e o manejo da CMH, assim como para o aconselhamento genético e triagem familiar.

2733

NOS2 E VEGFA COMO POSSÍVEIS FATORES DE RISCO GENÉTICOS PARA A TERATOGENESE DO ZIKV EM HUMANOS

JULIA DO AMARAL GOMES; EDUARDA SGARIONI; ANA CLÁUDIA PEREIRA TERÇAS; BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO; MARCIAL FRANCIS GALERA; MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE; LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA