

Protocolos de encaminhamento para Genética Médica

O protocolo de Genética Médica será publicado *ad referendum*, conforme resolução CIB/RS 764/2014. As informações solicitadas nos protocolos são de presença obrigatória, e têm como objetivo determinar se o paciente necessita do encaminhamento para o especialista e definir a prioridade do encaminhamento.

Ressaltamos que outras situações clínicas, ou mesmo achados na história e no exame físico dos pacientes podem justificar a necessidade de encaminhamento, e podem não estar contempladas nos protocolos. Solicitamos que todas as informações consideradas relevantes sejam relatadas.

Pacientes com suspeita ou diagnóstico de erros inatos de metabolismo, teste do pezinho alterado sem acompanhamento, recém-nascidos com malformações congênitas devem ter preferência no encaminhamento ao geneticista, quando comparados com outras condições clínicas previstas neste protocolo.

Algumas condições de saúde mais comuns que necessitam encaminhamento para serviços de urgência/emergência são contempladas nesses protocolos, como ataxia aguda e suspeita clínica de erro inato de metabolismo. Entretanto, ressaltamos que existem muitas outras condições que não foram contempladas. É responsabilidade do médico assistente tomar essa decisão e orientar o encaminhamento para o serviço apropriado, conforme sua avaliação.

Atenção: oriente o paciente para que leve, na primeira consulta ao serviço especializado, o documento de referência com as informações clínicas e o motivo do encaminhamento, as receitas dos medicamentos que está utilizando e os exames complementares realizados recentemente.

Publicado em 19 de dezembro de 2016.

Organização:
Erno Harzheim
Milena Rodrigues Agostinho
Natan Katz

Autores:
André Anjos da Silva
Erno Harzheim
Jonas Alex Morales Saute
Juliana Keller Brenner
Lavinia Schuler Faccini
Milena Rodrigues Agostinho
Natan Katz
Roberto Giugliani
Thiago Chagas Dalcin
Thiago Frank

Revisão
Ana Célia da Silva Siqueira
Rosely de Andrade Vargas

Design:
Luiz Felipe Telles

Diagramação:
Carolyne Vasques Cabral
Luiz Felipe Telles

TelessaúdeRS-UFRGS 2016
Porto Alegre – RS.

Protocolo 1 – Teste do pezinho alterado

O Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Rio Grande do Sul está localizado no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) em Porto Alegre. Este serviço é responsável pela triagem neonatal pública de todos os bebês nascidos no estado e também confirma o diagnóstico e pode acompanhar aqueles pacientes que apresentam as doenças triadas (independente se realizado por serviço público ou particular): hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase. Devido à necessidade de atendimento precoce desses pacientes, fazer contato com o serviço (telefone 51-32893048) e avaliar necessidade de atendimento emergencial enquanto aguarda consulta. Outros erros inatos do metabolismo detectados por teste do pezinho ampliado podem ser encaminhados ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (telefone 51-3359-8011)

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- recém-nascido com triagem neonatal sugestiva de fenilcetonúria ou deficiência de biotinidase que ainda não estão vinculados a serviço de genética; **ou**
- diagnóstico ou suspeita de outros erros inatos do metabolismo a partir de teste do pezinho ampliado.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para endocrinologia pediátrica:

- recém-nascido com triagem neonatal sugestiva de hipotireoidismo congênito ou hiperplasia adrenal congênita que ainda não estão vinculados a serviço de endocrinologia pediátrica.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para pneumologia pediátrica:

- recém-nascido com triagem neonatal sugestiva de fibrose cística que ainda não estão vinculados a serviço de pneumologia pediátrica.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para hematologia pediátrica:

- recém-nascido com triagem neonatal sugestiva de anemia falciforme ou hemoglobinopatias que ainda não estão vinculados a serviço de hematologia pediátrica.

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. sinais e sintomas clínicos relevantes;
2. resultado do teste do pezinho, com data;
3. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Protocolo 2 - Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético pré-concepcional ou de gestantes com dúvidas em relação a infecções ou substâncias com potencial teratogênico, riscos de doenças genéticas por malformações em gestações passadas e riscos para casais com consanguinidade é oferecido gratuitamente as pessoas e seus médicos pelo Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (**SIAT – telefone 51-33598008**). Profissionais da Atenção Primária à Saúde também podem solicitar consultorias para o serviço **Alô Genética (0800 642 6761)**.

A avaliação do cariótipo não é obrigatória para o diagnóstico da Síndrome de Down. Essa avaliação deve ser indicada nos casos em que os pais desejam planejar nova gestação.

Condições clínicas que indicam discussão com Alô Genética ou SIAT:

- risco teratogênico relacionado a infecções ou substâncias; **ou**
- casais consanguíneos que planejam gestar; **ou**
- malformações congênitas ou doenças raras em gestação prévia ou atual; **ou**
- história familiar de risco para doenças raras (ver quadro 1 no anexo).

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- casais consanguíneos¹ que planejam gestar e com história familiar de doença rara que necessite avaliação presencial, após discussão com Alô Genética; **ou**
- história familiar de doenças raras que necessite avaliação presencial (como síndrome do X frágil, doença de Machado Joseph, câncer familiar, etc), após discussão do caso com Alô Genética; **ou**
- criança com síndrome de down que não realizou cariótipo para diagnóstico e cujos pais desejam planejar nova gestação; **ou**
- anomalia congênita maior (ver quadro 2 no anexo).

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para Pré-Natal de Alto Risco:

- gestante com história prévia de conceptos com:
 - malformações congênitas maiores (ver quadro 2 no anexo); **ou**
 - doenças raras (como cromossomopatias, erro inato de metabolismo, entre outras).

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para Medicina Fetal:

- gestante com evidência ecográfica de fetos com malformações congênitas maiores (ver quadro 2 no anexo) ou prováveis doenças genéticas; **ou**
- gestante com ecografia obstétrica realizada entre 11 a 13+6 semanas com translucência nucal acima do percentil 95 para idade gestacional conforme o comprimento cabeça-nádega (ver quadro 3 no anexo).

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. descreva quadro para o aconselhamento genético;
2. se gestação atual, descreva resultado da ecografia obstétrica (com data) e história de risco em gestações prévias;
3. apresenta história familiar de doença rara (sim ou não)? Se sim, descreva doença, grau de parentesco e investigação realizada;
4. história de consanguinidade entre os pais (sim ou não)? Se sim, descreva o grau de parentesco;
5. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

¹Casais consanguíneos: irmãos, primos de primeiro ou segundo grau. Fazer o encaminhamento somente de uma pessoa.

Protocolo 3 – Erros Inatos de Metabolismo

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para emergência ou pronto atendimento:

- suspeita clínica de erro inato de metabolismo (ver quadro 4 no anexo) ou erro inato do metabolismo já diagnosticado com quadro agudo de descompensação.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- suspeita ou diagnóstico de erro inato do metabolismo (considerar avaliação em serviço de emergência conforme gravidade).

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. sinais e sintomas;
2. resultado dos exames complementares solicitados pela suspeita clínica (se realizados), com data;
3. apresenta história familiar de risco (como consanguinidade entre os pais, história de abortos espontâneos em gestações prévias, irmãos com diagnóstico de erro inato do metabolismo ou morte precoce por causa desconhecida) (sim ou não)? Se sim, descreva;
4. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Protocolo 4 – Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM)

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para neurologia pediátrica ou genética médica:

- provável ADNPM (ausência de um ou mais marcos para a faixa etária anterior – ver quadro 5 no anexo) ou possível ADNPM (ausência de um ou mais marcos para a sua faixa etária) em crianças com:
 - história familiar de consanguinidade ou doenças rara ou ADNPM; **ou**
 - alterações fenotípicas; **ou**
 - perímetro cefálico menor que o percentil 10 ou maior que o percentil 90; **ou**
 - episódio de convulsão (exceto se convulsão febril) ou outras manifestações neurológicas como ataxia/coreia.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para pediatria ou neurologia pediátrica:

- provável ADNPM (ausência de um ou mais marcos para a faixa etária anterior) (ver quadro 5 no anexo); **ou**
- possível ADNPM (ausência de um ou mais marcos para a sua faixa etária) que persiste após reavaliação em 30 dias (ver quadro 5 no anexo); **ou**
- regressão neurológica com perda de habilidades previamente adquiridas do desenvolvimento neuropsicomotor como perda de fala e/ ou marcha e/ou compreensão.

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. sinais e sintomas (descreva anomalias congênitas, perímetro cefálico atual e marcos do desenvolvimento que estão atrasados, episódios de convulsão ou outros achados relevantes);
2. história familiar de ADNPM ou doenças raras (sim ou não). Se sim, descreva o quadro e grau de parentesco;
3. história de consanguinidade entre os pais (sim ou não). Se sim, descreva o grau de parentesco;
4. número da teleconsulta, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.



Protocolo 5 – Distúrbios do movimento (ataxias e coreias)

Adultos ou crianças com suspeita de ataxias ou coreias serão encaminhados inicialmente pela neurologia, que avaliará indicação de consulta com genética médica.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para emergência:

- episódio agudo de ataxia em adultos (principais causas: acidente vascular cerebral, infecção, medicamentos); ou
- episódio agudo de ataxia em crianças (principais causas: infecção, tumor, toxinas).

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para neurologia adulto ou neurologia pediátrica (crianças com idade < ou igual a 12 anos):

- suspeita ou diagnóstico de ataxia (ver quadro 6 no anexo); ou
- suspeita ou diagnóstico de coreia (ver quadro 7 no anexo).

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética:

- suspeita ou diagnóstico de ataxia (ver quadro 6 no anexo) de provável origem genética, após avaliação com neurologista; ou
- suspeita ou diagnóstico de coreia (ver quadro 7 no anexo) de provável origem genética, após avaliação com neurologista.

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. sinais e sintomas;
2. história familiar de ataxia ou coreia hereditária (sim ou não). Se sim, descreva o quadro e grau de parentesco;
3. história de consanguinidade entre os pais (sim ou não). Se sim, descreva o grau de parentesco;
4. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Protocolo 6 – Deficiência Intelectual

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- deficiência intelectual moderada a grave por provável origem genética em indivíduo com pelo menos um dos critérios:
 - história familiar (parente de primeiro grau) de deficiência intelectual; ou
 - pais consanguíneos (irmãos, primos de segundo ou primeiro grau); ou
 - paciente com características compatíveis de uma síndrome genética; ou
 - presença de dismorfias ou infertilidade.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para neurologia:

- deficiência intelectual em paciente com epilepsia ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para psiquiatria:

- deficiência intelectual em pacientes com pelo menos um dos seguintes critérios:
 - auto/heteroagressividade; ou
 - agitação psicomotora; ou
 - outros transtornos psiquiátricos não controlados com tratamento otimizado.

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. descrever idade de início dos sintomas e as áreas de atividades com prejuízo;
2. apresenta alterações fenotípicas sugestiva de síndrome genética ou anomalias congênitas (sim ou não). Se sim, quais?
3. história de consanguinidade entre os pais (sim ou não). Se sim, descreva o grau de parentesco;
4. história familiar de doença genética ou deficiência mental (sim ou não). Se sim, descreva diagnóstico e grau de parentesco?
5. apresenta comorbidades neurológicas ou psiquiátricas (sim ou não). Se sim, descreva;
6. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Protocolo 7 – Oncogenética

Médicos e enfermeiros da Atenção Primária à Saúde podem solicitar consultorias para o serviço Alô Genética (0800 642 6761) ou TelessaúdeRS-UFRGS (08006446543).

Condições clínicas que indicam a necessidade de discussão com Alô Genética ou TelessaúdeRS-UFRGS (0800 644 6543):

- história familiar de risco para doenças raras (ver quadro 1 no anexo).

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- paciente com diagnóstico de neoplasia em idade precoce (ver quadro 8 no anexo); **ou**
- paciente com diagnóstico de dois tipos de neoplasias primárias (exceto tumor de pele não melanoma); **ou**
- paciente com história familiar de risco elevado para câncer familiar (ver quadro 8 no anexo).

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. paciente com diagnóstico atual de neoplasia (sim ou não)? Se sim, descrever tipo de neoplasia e idade no diagnóstico;
2. apresenta história familiar de neoplasia (sim ou não)? Se sim, descreva neoplasia, grau de parentesco e idade no diagnóstico de todos os parentes acometidos;
3. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Protocolo 8 – Cromossomopatias

O aconselhamento genético pré-concepcional ou de gestantes com dúvidas em relação a infecções ou substâncias com potencial teratogênico, riscos de doenças genéticas por malformações em gestações passadas e riscos para casais com consanguinidade é oferecido gratuitamente as pessoas e seus médicos pelo Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (**SIAT – telefone 51-33598008**). Profissionais da Atenção Primária à Saúde também podem solicitar consultorias para o serviço **Alô Genética (0800 642 6761)**.

A avaliação do cariótipo não é obrigatória para o diagnóstico da Síndrome de Down. Essa avaliação deve ser indicada nos casos em que os pais desejam planejar nova gestação.

Condições clínicas que indicam a necessidade de discussão com Alô Genética:

- cromossomopatias identificadas em gestação prévia ou atual (Ex.: Síndrome de Patau, Edwards, entre outros); ou
- alterações fenotípicas que sugerem síndrome genética, porém sem suspeita de diagnóstico específico.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- paciente com suspeita de cromossomopatia (como síndrome de Turner, Klinefelter, Patau, Edwards, etc) .
- criança com Síndrome de Down que não realizou cariótipo para diagnóstico e cujos pais desejam planejar nova gestação;

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. sinais e sintomas (descreva anomalias presentes, atrasos no desenvolvimento)
2. resultado dos exames complementares;
3. apresenta história familiar de cromossomopatia (sim ou não)? Se sim, descreva a condição e grau de parentesco.
4. história de consanguinidade entre os pais (sim ou não). Se sim, descreva o grau de parentesco;
5. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Protocolo 9 – Dismorfias

Condições clínicas que indicam a necessidade de discussão com Alô Genética (0800 642 6761 – disponível aos profissionais da Atenção Primária à Saúde):

- paciente com pelo menos duas anomalias congênitas menores (quadro 2); **ou**
- paciente com alterações fenotípicas que sugerem síndrome genética, porém sem suspeita de diagnóstico específico.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- paciente com suspeita ou diagnóstico de síndrome genética específica, após avaliação com serviço de Alô Genética; **ou**
- presença de três ou mais anomalias congênitas menores (ver quadro 2 no anexo); **ou**
- presença de uma ou mais anomalias congênitas maiores (ver quadro 2 no anexo).

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para cirurgia pediátrica ou urologia pediátrica (Prestador: Hospital de Clínicas de Porto Alegre):

- suspeita de anomalia da diferenciação sexual (genitália ambígua):
 - clitoromegalia (> 6 mm de diâmetro e/ ou 9 mm de comprimento); **ou**
 - fusão labial posterior; **ou**
 - testículos bilateralmente não palpáveis; **ou**
 - hipospádia perineal isolada; **ou**
 - hipospádia associada a criptorquidia (unilateral ou bilateral) ou micropênis (pênis < 2,5 cm no recém-nascido a termo).

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. Sinais e sintomas (descreva anomalias presentes, atraso nos marcos do desenvolvimento, outros achados clínicos relevantes);
2. apresenta história familiar de cromossomopatias ou doença genética (sim ou não)? Se sim, descreva a condição e grau de parentesco;
3. história de consanguinidade entre os pais (sim ou não). Se sim, descreva o grau de parentesco;
4. número da teleconsulta, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Protocolo 10 – Microcefalia

Casos de microcefalia congênita ou pós-natal, relacionada ou não ao vírus Zika, devem ser registrados pelos serviços públicos e privados de saúde no formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública (Resp – microcefalias, disponível em www.resp.saude.gov.br/microcefalia#/painel) e serem encaminhados via sistema de regulação.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica microcefalia (após notificação no RESP):

- Recém-nascidos (perímetro cefálico medido 24 horas após o nascimento e dentro de uma semana de vida) com:
 - menos de 37 semanas de idade gestacional que apresentem perímetro cefálico menor que 2 desvios-padrão (DP), segundo tabela intergrowth para idade gestacional e sexo; **ou**
 - 37 semanas ou mais de idade gestacional que apresentem perímetro cefálico menor ou igual a 31,5 cm para meninas e 31,9 para meninos (equivalente a – 2DP para idade e sexo).
- Crianças que no acompanhamento de puericultura apresentarem desaceleração do crescimento cefálico com medida inferior a – 2 DP para idade e sexo.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para medicina fetal (após notificação no RESP):

- gestante que apresenta feto com alterações no sistema nervoso central sugestivo de infecção congênita como:
 - calcificações parietais; **e/ou**
 - alterações ventriculares; **e/ou**
 - pelo menos dois dos seguintes sinais de alteração na fossa posterior: hipoplasia do cerebelo, hipoplasia do vermis cerebelas, alargamento da fossa posterior maior que 10 mm e agenesia/hipoplasia de corpo caloso.

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. sinais e sintomas (descreva malformações, atraso no desenvolvimento ou outros achados relevantes);
2. descreva medida do perímetro cefálico ao nascimento e medidas realizadas posteriormente, com data;
3. descreva idade gestacional no parto da criança;
4. ecografia transfontanelar ou tomografia de crânio da criança (se realizada), com data;
5. ecografia obstétrica (se achados alterados), com data;
6. número da notificação no Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP);
7. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Protocolo 11 – Aborto

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- casais consanguíneos com história de aborto recorrente (perda espontânea e consecutiva de três ou mais gestações antes da 20ª semana gestacional); **ou**
- paciente com história de aborto recorrente e avaliação inconclusiva em serviço de ginecologia e/ou hematologia.

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. idade gestacional das perdas e características das gestações prévias;
2. história de gestação prévia com anormalidades congênitas ou diagnóstico de doença genética? Sem sim, descreva quais;
3. história de consanguinidade entre os pais (sim ou não). Se sim, descreva o grau de parentesco;
4. resumo dos resultados da investigação já realizada;
5. número da teleconsultoria, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

¹Casais consanguíneos: irmãos, primos de primeiro ou segundo grau. Fazer o encaminhamento somente de uma pessoa.



Protocolo 12 – Distrofia muscular e miopatia

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para genética médica:

- irmãos de paciente com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne/Becker; **ou**
- história familiar de distrofia musculares ou miopatia de origem genética.

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para neurologia adulto ou pediátrica:

- suspeita clínica de hipotonia e/ou atraso no desenvolvimento motor e resultados alterados de creatinofosfoquinase (CPK) e/ou Eletroneuromiografia (ENMG) em pacientes sem causa aparente identificável; **ou**
- suspeita clínica de distrofias musculares ou miopatia de origem desconhecida.

Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:

1. sinais e sintomas (descrever idade do início dos sintomas, evolução do quadro e história de quedas frequentes, dificuldades para subir escadas, alteração de marcha dificuldades para levantar-se do chão);
2. se crianças, descrever avaliação dos marcos do desenvolvimento e resultado do teste do pezinho;
3. resultado de creatinofosfoquinase (CPK), com data;
4. resultado de eletroneuromiografia, se realizado, com data;
5. história familiar de doença muscular (sim ou não)? Se sim, descreva a doença e grau de parentesco;
6. história de consanguinidade entre os pais (sim ou não). Se sim, descreva o grau de parentesco;
7. número da teleconsulta, se caso discutido com TelessaúdeRS-UFRGS.

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no sistema único de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_Atencao-DoencasRaras.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://sage.saude.gov.br/pdf/viverSemLimite/ler_pdf.php?file=Diretriz_Sindrome_de_Down_M>. Acesso em: 16 dez. 2016.
- BRASIL. Ministério de Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada a infecção pelo vírus Zika**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL. Ministério de Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <<http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede nacional de câncer familiar: manual operacional**. Rio de Janeiro: INCA, 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Cancer_Familiar_fim.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2016.
- DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J. (Org.). **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- GREENBERG, D. A.; AMINOFF, M. J.; SIMON, R. P. **Neurologia clínica**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- HAMPEL, H. et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment [recurso eletrônico]. **Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics**, Baltimore, v. 17, n. 1, p. 70-87, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394175>>. Acesso em: 17 nov. 2016.
- HURT, J. K. et al. **Manual de ginecologia e obstetrícia do Johns Hopkins**. 4. ed. Porto Alegre: Artemed, 2012.
- MELO, N. R.; FONSECA, E. **Medicina Fetal**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- MOREIRA, A. de S. S.; Araújo, A. P. de Q. C. Não reconhecimento dos sintomas iniciais na atenção primária e a demora no diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 3, p. 34-43, 2009.
- NICOLAS, K. H.; DeFIGUEIREDO, D. B. **O exame ultra-sonográfico entre 11–13+6 semanas** [recurso eletrônico]. Londres: Fetal Medicine Foundation, 2004. Disponível em: <<http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-portuguese.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2016.
- OPAL, P.; ZOGHBI, H. Y. **Overview of the hereditary ataxias**. Waltham (MA): UpToDate; 2015. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-hereditary-ataxias>>. Acesso em: 17 nov. 2016.



Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Secretaria Municipal de Saúde. Hospital Materno Infantil Presidente Vargas. **Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Rio Grande do Sul**. Manual de orientações sobre o teste do pezinho. Porto Alegre, 2015.

RABY, B. A.; KOHLMANN, W.; VENNE, V. **Genetic testing**. Waltham (MA): UpToDate; 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/genetic-testing?source=search_result&search=genetic+counseling+and+testing&selectedTitle=3~150>. Acesso em: 17 nov. 2016.

ROWLAND, L. P.; PEDLEY, T. A. **Merrit's Neurology**. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

SILVEIRO, S. P.; SATLER, F. **Rotinas em endocrinologia**. Porto Alegre: Artmed, 2015.

SUCUPIRA, A. C. S. L. et al. **Pediatria em consultório**. 5. ed. São Paulo: Sarvier, 2010.

TULANDI, T.; AL-FOZAN, H. M. **Evaluation of couples with recurrent pregnancy loss**. Waltham (MA): UpToDate; 2015. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-couples-with-recurrent-pregnancy-loss>>. Acesso em: 17 nov. 2016.

VIEIRA, T; GIUGLIANI, R. (Org.). **Manual de genética médica para atenção primária à saúde**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

Anexos – Quadros, tabelas e figuras auxiliares

Quadro 1 – História familiar de risco para doenças raras

- Familiar de primeiro grau com doença rara hereditária com início em idade habitual;
- Familiar de primeiro grau com doença de início precoce ou com apresentação atípica;
- Dois ou mais familiares de primeiro grau do mesmo lado familiar com a doença;
- Dois ou mais familiares de segundo grau do mesmo lado familiar com a doença;
- Três ou mais familiares afetados no mesmo lado familiar;
- Dois familiares de primeiro ou segundo grau com doença rara em ambos lados familiares.

Fonte: adaptado de Raby, Kohlmann e Venne, UpToDate (2016).

Quadro 2 – anomalias congênitas maiores

Anomalias maiores: anomalias estruturais, com consequências médicas e sociais, sendo mais comuns em fetos abortados do que em nativos (1%).

- Anencefalia
- Holoprosencefalia
- Meningocele com ou sem hidrocefalia
- Fendas palatinas (com ou sem lábio leporino)
- Hérnia diafragmática
- Cardiopatia congênita
- Agenesia renal unilateral
- Estenose de piloro
- Malformação de membros superiores ou inferiores.

Anomalias menores: Anomalia estrutural relativamente frequente, sem consequências médicas e sociais. A incidência é de cerca de 15% nos nascidos vivos.

- Crânio: Forames parietais, bossa frontal ou parietal, proeminência da fronte, fronte alta ou curta, fronte inclinada.
- Região periocular: ptose palpebral, entrópico, estenose ou atresia do ducto lacrimal.
- Olhos: pequenos colobomas de íris, heterocromia iridis, heterocromia iridum, manchas de Brushfield, pterígio,
- Nariz: columela curta, nariz bulboso, hipoplasia das asas do nariz, ponte nasal ampla,
- Cavidade oral: palato gótico, fossetaslatinas, torus palatinus, hipodontia, hipoplasia ou ausência dos incisivos maxilares laterais, dentes palatinos supranumerários, dentes em pá, dentes incisivos entalhados, dentes de Hutchinson, Molares de Mulberry, dente incisivo bigeminado.
- Pescoço: arcos branquiais remanescentes
- Abdome: Hérnia ventral, artéria umbilical única, posição umbilical não usual.
- Mãos: clinodactilia, dedos cônicos, dedo acessório, quarto metacarpal curto, sindactilia cutânea
- Pés: hálux distal largo, quarto metatarsal curto, dedos em martelo, sindactilia de artelhos,
- Genitália feminina: adesões entre os pequenos lábios, clitoromegalia.
- Genitália masculina: hidrocele, hipospadia, criptorquidia
- Ânus e períneo: apêndices anais, estenose anal, imperfuração anal.
- Pele: nevos benignos pigmentados, manchas mongólicas, manchas café com leite.
- Nevos benignos hamartomatosos: nevos epidérmicos, angiofibromas
- Nevos vasculares: manchas róseas, manchas vinho do porto, telangiectasias, hemangiomas capilares, hemangiomas cavernosos.
- Pele e anexos – implantação baixa de cabelos na nuca, placas de alopecia congênita, mamas extranumerárias, apêndices cutâneos, unhas hiperconvexas
- Outras anomalias: mamilos supranumerários, fossetas cutâneas normais.

Fonte: adaptado de Genética na APS e Sucupira (2010)

Quadro 3 – Percentil 95 para translucência nucal (TN) conforme comprimento cabeça-nádega (CCN)

Comprimento cabeça nádega - CCN (mm)	Translucência nucal - TN (mm) Percentil 95
45 a 52	2,10
53 a 57	2,20
58 a 62	2,30
63 a 65	2,40
66 a 74	2,50
75 a 83	2,60
84	2,70

Fonte: Melo e Fonseca. Medicina Fetal (2012).

Quadro 4 – suspeita clínica de erros inatos de metabolismo

Grupo composto de diversas doenças com manifestações diversas. Conjunto de sinais e sintomas que aumentam a suspeita clínica:

- Sinais e sintomas no período neonatal: hipoglicemia injustificada, alcalose respiratória e acidose metabólica identificada em intercorrências, cetonúria, síndromes sépticas sem fatores de risco para infecção, cardiomiopatia hipertrófica, disfunção hepática injustificada, odores incomuns, manifestações neurológicas precoces não justificadas por intercorrências na gravidez/parto/período neonatal, discrasias sanguíneas inexplicadas, catarata congênita.
- Sinais e sintomas fora do período neonatal: distúrbios metabólicos inexplicáveis, quadros recorrentes de vômitos e/ou desidratação que representam crise metabólica, epilepsia inexplicável ou de difícil controle, quadros neurológicos recorrentes como ataxia intermitente ou crises de letargia e/ou coma, quadro neurológico flutuante que alterna consciência com torpor, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou perda da fala e/ou marcha e/ou compreensão em qualquer idade, hepatomegalia e/ou esplenomegalia inexplicável acompanhada de atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual.

Fonte: Ministério da Saúde. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde (2014).

Quadro 5 – Marcos do desenvolvimento em crianças de 2 meses a 2 anos

Provável atraso: ausência de um ou mais marcos para <u>a faixa etária anterior</u> . Referir para avaliação neuropsicomotora. Possível atraso: ausência de um ou mais marcos para <u>a sua faixa etária</u> . Em crianças sem outros achados de gravidade (como dismorfias, convulsão, entre outros) orientar mãe sobre estimulação de seu filho e reavaliar se atraso persiste após 30 dias. Retornar antes se intercorrências. Para os prematuros até 12 meses de idade cronológica utilize a idade corrigida (Idade corrigida = semanas da idade cronológicas – semanas que faltaram para completar 40 semanas).	
2 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Fixa o olhar no rosto do examinador ou dos pais • Segue objeto na linha média • Reage ao som • Eleva a cabeça
4 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Responde ao examinador • Segura objetos • Emite sons • Sustenta a cabeça
6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Alcança um brinquedo • Leva objetos a boca • Localiza o som • Rola
9 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Brinca de esconde-achou • Transfere objetos de uma mão para outra • Duplica sílabas • Senta sem apoio
12 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Imita gestos (ex: bater palmas) • Faz pinça (ex: segura pequenos objetos com a ponta dos dedos em forma de pinça) • Produz jargão (conversa incoerente consigo mesma ou com outros) • Anda com apoio
15 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Executa gestos a pedido • Coloca cubos na caneca • Produz uma palavra • Anda sem apoio
18 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Identifica 2 objetos. • Rabisca espontaneamente • Produz três palavras • Anda para trás
24 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Tira roupa • Constrói torre com 3 cubos • Aponta duas figuras • Chuta a bola

Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde. Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI (2006).

Quadro 6 – Avaliação de ataxia

Definição: incoordenação motora que não é resultada de fraqueza muscular. Pode afetar movimento ocular, fala (disartria), membros, tronco, postura e marcha.

Quadro clínico:

- Presença de hipotonia.
- Marcha desequilibrada, tende a quedas quando reduz a base de apoio (na avaliação do equilíbrio parado com os pés juntos).
- Presença de dismetria (incapacidade de atingir um alvo como identificado pela manobra index-nariz, calcanhar-joelho).
- Presença de disdiadococinesia (identificada pela incapacidade de realizar movimentos rápidos intercalados como pronação e supinação sobre a coxa).
- Presença de tremor de intenção (aumenta ao aproximar do alvo).

Causas:

- **Agudas:** Vascular(AVC/AIT), medicamentoso, infeccioso/pós-infeccioso.
- **Subagudas:** Infecções atípicas, autoimunes, neoplásico, paraneoplásico, álcool/deficiências nutricionais, doenças sistêmicas.
- **Crônicas:** Genéticas, degenerativas, congênitas (geralmente não progressivas).

Manifestações clínicas:

Causas agudas: Quando de causa genética, está associada a erros inatos de metabolismo (geralmente identificadas em neonatos e início da infância). Ataxia aguda é uma emergência neurológica.

Medicações: Antiepilépticos, álcool, amiodarona, barbitúricos, alguns quimioterápicos, lítio, metronidazol, zidovudine.

Avaliação na APS:

- evolução da doença e sintomas associados
- história familiar de distúrbios do movimento ou outras doenças associadas a ataxia
- questionar medicamentos recentemente introduzidos ou possíveis de causar ataxia e avaliar possibilidade de substituição.
- avaliação laboratorial conforme outras doenças crônicas ou sintomas que norteiam hipótese diagnóstica para causas secundárias, incluindo avaliação para sífilis e HIV.

Fonte: TelessaúdeRS-UFRGS (2016) adaptado de Opal e Zoghbi, Overview of the hereditary ataxias, UpToDate (2016).



Quadro 7 – Avaliação de coreia

Quadro Clínico:

- movimentos rápidos e irregulares que ocorrem de maneira involuntária e de forma imprevisível em diferentes partes do corpo.
- pode estar associado à marcha irregular e instável, paciente inclinando-se e abaixando-se de um lado para o outro.
- geralmente a força muscular é preservada, mas pode haver dificuldade para manter contração muscular como no aperto de mão.
- desaparece durante o sono e não é suprimida por controle voluntário.

Causas:

- Doenças hereditárias raras (como doença de Huntington, neuroacantocitose);
- Medicamentos e toxinas: dopaminérgicos, anticolinérgicos, tricíclicos, contraceptivos orais, antipsicóticos, lítio, fenitoína, anfetaminas, intoxicação e abstinência alcoólica;
- Doenças metabólicas e endocrinológicas: hipernatremia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipertireoidismo, hipoparatiroidismo, nutricionais (deficiência de vitamina b12, pelagra, beri-beri);
- Doenças auto-imune: lúpus, purpura Henoch-Scholein;
- HIV/AIDS;
- Gravidez (corea gravídica).

Avaliação na APS:

- avaliar história familiar de distúrbios do movimento ou outras doenças raras hereditárias,
- questionar medicamentos recentemente introduzidos e avaliar possibilidade de substituição,
- avaliação laboratorial conforme outras doenças crônicas ou sintomas que norteiam hipótese diagnóstica para causas secundárias.

Fonte: TelessaúdeRS-UFRGS (2016) adaptado de Greenberg (2005) e Rowland (2010)

Quadro 8 – características de neoplasia com provável padrão genético (acometendo a pessoa ou familiar de primeiro grau).

Carcinoma basocelular	<ul style="list-style-type: none"> • > 5 carcinomas basocelulares. • Carcinoma basocelular diagnosticado antes dos 30 anos.
Cérebro	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticado antes dos 18 anos mais um critério: <ul style="list-style-type: none"> • mancha café com leite ou outros sinais de neurofibromatose tipo 1; ou • pais consanguíneos (irmãos, primos de primeiro e segundo grau); ou • história familiar de síndrome Lynch¹; ou • outro câncer primário; ou • irmão com câncer na infância. • Tumor cerebral e mais dois casos de câncer associado a síndrome de Lynch¹ em familiares próximos². • Astrocitoma e melanoma na mesma pessoa ou dois familiares de primeiro grau.
Mama	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama identificado em homem. • Câncer de mama em mulher com: <ul style="list-style-type: none"> • diagnóstico antes dos 40 anos; ou • diagnóstico antes dos 50 anos associado a mais um outro familiar próximo² com câncer de mama ou câncer de ovário; ou • 2 ou mais cânceres de mama primários na mesma pessoa; ou • câncer de mama triplo negativo para receptores de estrógeno, progesterona e proteína HER-2; ou • câncer de mama e mais dois familiares próximos com câncer de mama, câncer de ovário, câncer de pâncreas ou câncer de próstata agressivo (Gleason > 7).
Colorretal	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de câncer colorretal antes dos 50 anos. • Câncer colorretal ou endometrial síncronico ou metacrônico na mesma pessoa. • Diagnóstico de câncer colorretal em qualquer idade associado a outro familiar próximo² com diagnóstico de câncer colorretal ou endometrial. • Câncer colorretal e mais 2 casos de câncer associada a Síndrome de Lynch¹ em familiares próximos².
Polipose	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10 pólipos colônicos adenomatoso cumulativos na mesma pessoa. • 3-5 pólipos na mesma pessoa histologicamente comprovados como juvenil. • ≥ 5 pólipos serrateis no colon sigmoide proximal ou > 20 em qualquer lugar do intestino grosso.
Endométrio	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de câncer de endométrio antes dos 50 anos. • Diagnóstico de câncer de endométrio com ≥ 50 anos e história de câncer colorretal ou endometrial em familiar de primeiro grau. • Câncer endometrial ou colorretal síncronico ou metacrônico na mesma pessoa. • Câncer endometrial e mais 2 casos de câncer associado à síndrome de Lynch¹ em familiares próximos².
Estômago	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 casos de câncer gástrico (1 caso com diagnóstico antes dos 50 anos em familiar próximo²). • ≥ 3 casos de câncer gástrico em familiares próximos². • Câncer gástrico difuso diagnosticado antes dos 40 anos. • Câncer gástrico e mais 2 casos de câncer associado à síndrome de Lynch¹ em familiares próximos².
Leucemia	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de leucemia antes dos 18 anos e mais um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • mancha café com leite ou outros sinais de neurofibromatose tipo 1; • pais consanguíneos (irmãos, primos de primeiro e segundo grau); • história familiar de síndrome Lynch¹;

	<ul style="list-style-type: none"> • outro câncer primário; • irmão com câncer na infância.
Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 casos de melanoma ou câncer de pâncreas em familiares próximos². • ≥ 3 melanomas primários na mesma pessoa. • Melanoma e câncer de pâncreas ou astrocitoma na mesma pessoa.
Ovário/tuba uterina/primário de peritônio	<ul style="list-style-type: none"> • 1 caso na pessoa ou parente de primeiro grau.
Pâncreas	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 casos em familiares próximos. • Câncer de pâncreas e mais 2 familiares próximos com câncer de pâncreas, câncer de mama, câncer de ovário ou câncer de próstata agressivo (gleason 7). • Câncer de pâncreas e 2 casos de câncer associado a Síndrome de Lynch. • Câncer de pâncreas e melanoma na mesma pessoa.
Próstata	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 casos de câncer de próstata diagnosticado antes dos 55 anos em familiares próximos². • ≥ 3 familiares de primeiro grau com câncer de próstata. • câncer de próstata agressivo (Gleason > 7) e mais 2 familiares próximos com câncer de mama, câncer de ovário ou câncer de pâncreas.
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • carcinoma renal diagnóstico antes dos 50 anos. • carcinoma renal bilateral ou multifocal.
Tireoide	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de tireoide medular ou papilar.

Fonte: adaptado de American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG Practice Guidelines (2015) e manual do INCA cancer familiar (2009).

- 1- Tumores associados a síndrome de Lynch: adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma de endométrio, carcinoma urotelial, carcinoma gástrico, carcinoma de ovário, carcinoma de intestino delgado, glioblastoma, adenocarcinoma sebáceo, carcinoma de trato biliar, carcinoma de pâncreas.
- 2- Familiares próximos incluem: pais, irmãos, filhos, tios, sobrinhos, avós e netos do mesmo lado da linhagem familiar.