



Premissas da Iniciação Científica 3

Atena
Editora

2019

Anna Maria Gouvea
de Souza Melero
(Organizadora)

Anna Maria Gouvea de Souza Melero
(Organizadora)

Premissas da Iniciação Científica

3

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P925 Premissas da iniciação científica 3 [recurso eletrônico] /
Organizadora Anna Maria Gouvea de Souza Melero. – Ponta
Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Premissas da Iniciação
Científica; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-110-7

DOI 10.22533/at.ed.107191102

1. Ciência – Brasil. 2. Pesquisa – Metodologia. I. Melero, Anna
Maria Gouvea de Souza. II. Série.

CDD 001.42

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de
responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos
autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “Premissas da Iniciação científica” aborda diferentes maneiras em que o conhecimento pode ser aplicado, e que outrora era exclusivamente uma transmissão oral de informação e atualmente se faz presente na busca e aplicação do conhecimento.

A facilidade em obter conhecimento, aliado com as iniciativas de universidades e instituições privadas e públicas em receber novas ideias fez com que maneiras inovadoras de introduzir a educação pudessem ser colocadas em prática, melhorando processos, gerando conhecimento específico e incentivando profissionais em formação para o mercado de trabalho.

Estudos voltados para o conhecimento da nossa realidade, visando a solução de problemas de áreas distintas passou a ser um dos principais desafios das universidades, utilizando a iniciação científica como um importantes recurso para a formação dos nossos estudantes, principalmente pelo ambiente interdisciplinar em que os projetos são desenvolvidos.

O conhecimento por ser uma ferramenta preciosa precisa ser bem trabalhado, e quando colocado em prática e principalmente avaliado, indivíduos de áreas distintas se unem para desenvolver projetos que resultem em soluções inteligentes, sustentáveis, financeiramente viáveis e muitas vezes inovadoras.

Nos volumes dessa obra é possível observar como a iniciação científica foi capaz de auxiliar o desenvolvimento de ideias que beneficiam a humanidade de maneira eficaz, seja no âmbito médico, legislativo e até ambiental. Uma ideia colocada em pratica pode fazer toda a diferença.

É dentro desta perspectiva que a iniciação científica, apresentada pela inserção de artigos científicos interdisciplinares, em que projetos de pesquisas, estudos relacionados com a sociedade, o direito colocado em prática e a informática ainda mais acessível deixa de ser algo do campo das ideias e passa a ser um instrumento valioso para aprimorar novos profissionais, bem como para estimular a formação de futuros pesquisadores.

Anna Maria G. Melero

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A POESIA DA VIDA REAL: REALIDADE DE PESSOAS EM SITUAÇÃO DE RUA REPRESENTADAS PELA LITERATURA DE CORDEL	
<i>Maria Aline Moreira Ximenes</i>	
<i>Josiane da Silva Gomes</i>	
<i>Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão</i>	
<i>Natália Ângela Oliveira Fontenele</i>	
<i>Caroline Ponte Aragão</i>	
<i>Lívia Moreira Barros</i>	
DOI 10.22533/at.ed.1071911021	
CAPÍTULO 2	13
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: FATORES DE RISCO DE PACIENTES ATENDIDOS NA EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL DE ENSINO	
<i>Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão</i>	
<i>Cristina da Silva Fernandes</i>	
<i>Aline Maria Veras Mendes</i>	
<i>Odézio Damasceno Brito</i>	
<i>Maria Aline Moreira Ximenes</i>	
<i>Lívia Moreira Barros</i>	
DOI 10.22533/at.ed.1071911022	
CAPÍTULO 3	23
AÇÕES DE CONTROLE DA DENGUE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE	
<i>Anne Lívia Cavalcante Mota</i>	
<i>Letícia Pereira Araújo</i>	
<i>Daniel Matos de Sousa</i>	
<i>Débora de Araújo Moura</i>	
<i>Walquirya Maria Pimentel Santos Lopes</i>	
DOI 10.22533/at.ed.1071911023	
CAPÍTULO 4	31
ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM COQUELUCHE INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE EM 2013	
<i>Giovana Paludo</i>	
<i>Bruna Romanelli</i>	
<i>Silvia de Almeida Stocco da Silva</i>	
<i>Lucas de Souza Rodrigues dos Santos</i>	
<i>Paulo Ramos David João</i>	
<i>Darci Vieira da Silva Bonetto</i>	
DOI 10.22533/at.ed.1071911024	
CAPÍTULO 5	36
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA MORTALIDADE POR NEOPLASIAS NO BRASIL	
<i>Natalia Regina dos Santos Soares</i>	
<i>Benigno Alberto de Moraes da Rocha</i>	
DOI 10.22533/at.ed.1071911025	

CAPÍTULO 6 45

ANÁLISE PROTEÔMICA DIFERENCIAL DE PROTEÍNAS DE FÍGADO DE RATOS COM OBESIDADE EXPERIMENTAL E AS ASSOCIAÇÕES COM O DIABETES TIPO II

Bruna Kaline Gorgônio de Azevedo

Francisco Barros Barbosa

José Hélio de Araújo Filho

Thiago Fernandes Martins

João Xavier da Silva Neto

DOI 10.22533/at.ed.1071911026

CAPÍTULO 7 52

ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES COM ÚLCERAS VENOSAS EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DA FAMÍLIA DA ZONA LESTE DO MUNICÍPIO DE MOSSORÓ

Érica Larissa Ferreira Barreto

Francisca Patrícia Barreto de Carvalho

Amélia Carolina Lopes Fernandes

Francisco Rafael Ribeiro Soares

Lucídio Clebeson de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.1071911027

CAPÍTULO 8 59

AValiação AGUDA DO POTENCIAL HIPOGLICÊMICO DE EXTRATOS ORIUNDOS DAS FOLHAS DE LICANIA RIGIDA BENTH EM RATOS WISTAR NORMAIS

Thiago Fernandes Martins

José Hélio de Araújo Filho

Daniel de Medeiros Veras

Carla Michele Pereira de Souza

João Xavier da Silva Neto

Daria Raquel Queiroz de Almeida

Bruna Kaline Gorgônio de Azevedo

Francisco Barros Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.1071911028

CAPÍTULO 9 66

AValiação DA UTILIDADE CLÍNICA DA TÉCNICA LABORATORIAL HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA ("CGH-ARRAY") NO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE INABILIDADE INTELECTUAL

Adriane Gonçalves Menezes Choinski

Caroline Rakoski Ribas

Letícia Butzke Rodrigues

Salmo Raskin

DOI 10.22533/at.ed.1071911029

CAPÍTULO 10 77

AValiação DE INTERVENÇÃO EDUCATIVA SOBRE REANIMAÇÃO CARDIOPULMONAR ENTRE FUNCIONÁRIOS DE UMA INSTITUIÇÃO PRIVADA

Bárbara Brandão Lopes

Thaís Rodrigues Paula

João Joadson Duarte Teixeira

Anne Fayma Lopes Chaves

DOI 10.22533/at.ed.10719110210

CAPÍTULO 11..... 84

DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS DESTINADOS ÀS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Andressa Fernanda Megliato dos Santos Mushashe

Dayane dos Santos

Francieli Coutinho

Raisa Suelen Lineve Anacleto

Telma Souza e Silva Gebara

Lígia Alves da Costa Cardoso

DOI 10.22533/at.ed.10719110211

CAPÍTULO 12..... 100

AVALIAÇÃO PROSPECTIVA E COMPARATIVA SOBRE ÍNDICE DE HÉRNIAS INCISIONAIS COM O USO PROFILÁTICO DE TELA DE POLIPROPILENO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Luiza da Costa Bichinho

Carolina Farran Fiandanese

Maurício Chibata

DOI 10.22533/at.ed.10719110212

CAPÍTULO 13..... 113

BENEFÍCIOS DA HIDROTERAPIA EM MULHERES DURANTE O PERÍODO GRAVÍDICO

Heidy Priscilla Velôso

Victorugo Guedes Alencar Correia

Fabiana Castro Ramos

Xisto Sena Passos

DOI 10.22533/at.ed.10719110213

CAPÍTULO 14..... 125

CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO COMPARATIVA IN VITRO DE DOIS ADESIVOS DENTINÁRIOS: SINGLE BOND (3M) E TECH BOND (TECHNEW)

Mikaele Garcia de Medeiros

Isabela Pinheiro Cavalcanti Lima

DOI 10.22533/at.ed.10719110214

CAPÍTULO 15..... 134

CLONAGEM DO GENE CORE DO VÍRUS DA HEPATITE C EM VETORES BINÁRIOS PARA DIRECIONAMENTO A DIFERENTES COMPARTIMENTOS DA CÉLULA VEGETAL

Arnaldo Solheiro Bezerra

Bruno Bezerra da Silva

Lucelina da Silva Araújo

Eduarda Nattaly Ferreira Nobre Santos

Eridan Orlando Pereira Tramontina Florean

Maria Izabel Florindo Guedes

DOI 10.22533/at.ed.1071911021315

CAPÍTULO 16..... 140

COMUNICAÇÃO HUMANIZADA NA MEDICINA POR MEIO DA LÍNGUA BRASILEIRA DE SINAIS: UMA ANÁLISE REFLEXIVA DOS DESAFIOS PARA A CRIAÇÃO DO VÍNCULO MÉDICO-PACIENTE

Ana Marcella Cunha Paes

Ana Clara Gomes Ribeiro

Ana Paula Rocha Vinhal

Laurice Mendonça da Silveira

DOI 10.22533/at.ed.1071911021316

CAPÍTULO 17 147

DESAFIOS PARA A IMPLEMENTAÇÃO DAS AÇÕES DE SAÚDE MENTAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA ATRAVÉS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Aline Barros de Oliveira
Dária Catarina Silva Santos
Iandra Rodrigues da Silva
Leonardo Silva da Costa
Robervam de Moura Pedroza
Valquiria Farias Bezerra Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.1071911021317

CAPÍTULO 18 158

EFEITO PROFILÁTICO DA ATORVASTATINA NA OSTEONECROSE DE MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS EM RATOS WISTAR

Vanessa Costa Sousa
Fátima Regina Nunes de Sousa
Paula Goes Pinheiro Dutra

DOI 10.22533/at.ed.1071911021318

CAPÍTULO 19 168

ESTRESSE DA EQUIPE DE ENFERMAGEM NO SERVIÇO DE PRONTO ATENDIMENTO DE UM HOSPITAL PÚBLICO

Danielle Alves Falcão
Joana Carolina da Silva Pimentel
Rayllynn dos Santos Rocha
Renata Kelly dos Santos e Silva
Bruno Henrique de Sousa Oliveira
Francisco Gilberto Fernandes Pereira

DOI 10.22533/at.ed.1071911021319

CAPÍTULO 20 177

ESTUDO DA INCIDÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E ÓBITOS EM CAICÓ - RN

Pablo de Castro Santos
Fernando Dantas Ferreira
Maria Victor do Nascimento

DOI 10.22533/at.ed.1071911021320

SOBRE A ORGANIZADORA 183

AVALIAÇÃO DA UTILIDADE CLÍNICA DA TÉCNICA LABORATORIAL HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA (“CGH-ARRAY”) NO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE INABILIDADE INTELECTUAL

Adriane Gonçalves Menezes Choinski

Universidade Positivo

Curitiba - Paraná

Caroline Rakoski Ribas

Universidade Positivo

Curitiba - Paraná

Letícia Butzke Rodrigues

Universidade Positivo

Curitiba - Paraná

Salmo Raskin

Universidade Positivo

Curitiba – Paraná

RESUMO: A inabilidade intelectual é uma condição que acompanha o portador por toda a vida. O diagnóstico é feito a partir dos cinco anos, quando há confiabilidade das medidas padronizadas relacionadas à inteligência. A etiologia é multicausal, o que dificulta o diagnóstico. Embora a história clínica associada a um exame físico detalhado sejam primordiais, a realização de exames complementares pode mostrar-se útil em determinar a etiologia da doença. O cariótipo consiste na análise dos cromossomos bandeados cujo padrão em indivíduos saudáveis é consistentemente similar. A hibridização comparativa do genoma por arranjo (CGH-array) é capaz de identificar microdeleções e microduplicações não visíveis

ao microscópio ótico, além de variações no número de cópias (CNV), que são sequências submicroscópicas de DNA presentes heterogeneamente na população. A frequência de anormalidades cromossômicas e/ou arranjos genômicos detectados em pacientes portadores de inabilidade intelectual é maior na presença de dismorfismos ou malformações; há 9% a 13% de detecção pelo CGH, mas não pelo cariótipo. No presente estudo, foram selecionados casos nos quais o CGH foi capaz de diagnosticar CNV's potencialmente patogênicas em portadores de inabilidade intelectual e escolhido um paciente para o relato de caso. C.S.S. é portador da síndrome da deleção 10q26, com as alterações subsequentes: nariz amplo e proeminente, baixa estatura, anormalidades no sistema urogenital, hipotonia ao nascer, falta de equilíbrio, atraso no desenvolvimento psicomotor, testa proeminente, olhos aproximados. As alterações comuns aos portadores da síndrome descritas na literatura corroboram para o esclarecimento da correlação entre o tamanho da deleção e a gravidade do fenótipo. **PALAVRAS-CHAVE:** microdeleções; CGH-array; inabilidade intelectual.

ABSTRACT: Intellectual disability is a condition that accompanies the patient throughout his/her life. Its diagnosis is made after the age of five, when there is reliability of the standardized

measurements related to intelligence. Its etiology is multicausal, making its diagnosis harder. Although clinical history associated with a detailed physical exam are essential, further examination may be useful on determining the etiology of the disease. The karyotype consists on the analysis of banded chromosomes whose pattern on healthy subjects is consistently similar. The comparative genomic hybridization array (CGH-array) can identify microdeletions and microduplications not visible on optical microscopes, in addition to copy number variation (CNV), that are submicroscopic sequences of DNA heterogeneously present on the population. The frequency of chromosomal abnormalities and/or genomic arrays detected on patients with intellectual disability is greater on the presence of dysmorphisms or malformations; there is a 9% to 13% detection by CGH, but not by karyotype. In the current study, there was a previous selection of cases in which the CGH managed to diagnose potentially pathogenic CNV in patients with intellectual disability and one of these cases was chosen to a case study. Patient C.S.S. has the 10q26 deletion syndrome, with the following dysmorphic features: broad and prominent nose, short stature, abnormalities on the urogenital system, hypotonia at birth, lack of balance, delayed psychomotor development, prominent forehead. The usual alterations described on the literature clarify the correlation between the size of the deletion and the severity of the phenotype..

KEYWORDS: microdeletions; CGH-array; intellectual disability.

1 | INTRODUÇÃO

A inabilidade intelectual é uma inabilidade que acompanha o portador por toda sua vida e cuja manifestação se dá logo nos primeiros anos de vida. O diagnóstico, porém, só é realizado a partir dos cinco anos de idade, momento a partir do qual há validação e confiabilidade de medidas padronizadas com relação à inteligência (MOESCHLER & SCHEVELL, 2006).

Determinar o diagnóstico etiológico da inabilidade intelectual consiste desafio significativo, dado o caráter heterogêneo dos fatores causais associados: fatores deletérios presentes no ambiente, causas genéticas, e a interação entre ambos (RASKIN *et al.*, 2011). No que se refere às causas genéticas, já foram identificados centenas de genes que podem estar associados à doença (MACEDO, 2013). Dentre os cromossomos, destaca-se o X, dado que carrega genes ligados à cognição. Pouco se sabe, porém, a respeito da inabilidade intelectual autossômica, seja de herança dominante ou recessiva, embora se pressuponha que represente 90% dos casos da doença com causa genética (HANS-HILGER, 2007).

Embora a investigação diagnóstica dos portadores de inabilidade intelectual seja embasada antes na história clínica e na realização de um exame físico detalhado, tais métodos da propedêutica podem ser, em alguns casos, insuficientes para estabelecer um diagnóstico etiológico. Nesses casos, justifica-se a utilização de exames complementares, como os da citogenética clássica – o cariótipo – bem como de técnicas

mais sensíveis como a hibridização comparativa do genoma por arranjo (CGH-array) (MACEDO, 2013). A análise cromossômica (cariótipo) é um dos testes diagnósticos genéticos mais utilizados e consiste na análise dos cromossomos humanos bandeados os quais, em indivíduos saudáveis, mostram um padrão consistente similar (LEE *et al.*, 2007).

O CGH-array foi desenvolvido em meados de 1990 para investigar deleções e duplicações de cromossomos ao longo do genoma, em especial na análise genética de tumores sólidos. A técnica tem como vantagens fornecer uma ampla varredura do genoma, identificando microdeleções e microduplicações não visíveis ao microscópio, de modo mais rápido e automatizável visto que não há necessidade do cultivo de linfócitos da amostra biológica como no cariótipo (PRESCOTT & WILKIE, 2007; WANG, 2002). Variações no número de cópias (CNV) são sequências submicroscópicas de DNA que estão presentes em número variável entre indivíduos da população e também podem ser identificadas pelo CGH (PALU, 2010).

Bartnik e colaboradores (2014) conduziram um estudo em que 256 pacientes portadores de inabilidade intelectual (II) ou atraso no desenvolvimento psicomotor (ADPM) com ou sem dismorfismos foram submetidos ao CGH. Das 41 CNVs conhecidas como patogênicas, foram discutidas duas, 4q21 e 17q24.2, recentemente descritas como responsáveis por síndromes de microdeleção associadas a II/ADPM. O paciente portador da deleção *de novo* 4q21 (~3.1Mb), cujo cariótipo deu negativo, não possuía os genes PRKG2 e RASGEF1B, os quais são candidatos a serem responsáveis pela síndrome da deleção 4q21, caracterizada por severa inabilidade intelectual. A deleção *de novo* 17q24.2 (~1.9Mb) presente no outro paciente também está relacionada com a síndrome da microdeleção 17q24, que tem como característica clínica a inabilidade intelectual. Além disso, 69 pacientes testados apresentaram uma ou mais CNVs, sendo em 55% deles responsável pelas características clínicas apresentadas e em cerca de 19% deles, potencialmente patogênica para II/ADPM (BARTNIK *et al.*, 2014).

A frequência de anormalidades cromossômicas e/ou rearranjos genômicos detectados em pacientes com II/ADPM é maior na presença de dismorfismos ou malformações. Estima-se que a taxa de detecção de anormalidades genômicas em crianças portadoras de múltiplas anomalias congênitas associadas a II/ADPM seja de 12% a 18%, dos quais: 3% a 5% detectados pelo cariótipo; 5% a 6% detectado por FISH (hibridização fluorescente *in situ*) subtelo mérico, mas não por cariótipo; 4% a 7% detectados por CGH, mas não por cariótipo ou FISH subtelo mérico. Isso levaria a uma taxa de detecção de 9-13% pelo CGH, mas não pelo cariótipo, dado que o CGH-array é superior ao FISH subtelo mérico para identificação de anormalidades subtelo méricas (STANKIEWICKZ & BEAUDET, 2007).

A utilização do CGH mostra-se como ferramenta útil para estabelecer um diagnóstico em casos não detectáveis por outras técnicas. Enquanto o cariótipo permite análise de 400 a 600 bandas, por meio do CGH pode-se analisar, em apenas um experimento, em torno de 135 mil “fragmentos” do DNA genômico (MACEDO,

2013). Dessa forma, a substituição do exame de cariótipo pela técnica de CGH na prática rotineira de genética médica mostra-se viável e possui vantagens na avaliação de pacientes com inabilidade intelectual com ou sem dismorfismos.

O presente trabalho visa, pois, correlacionar essas alterações aos sinais e sintomas presentes e detectados no paciente escolhido com alterações previamente relatados na literatura científica. Além disso, visa avaliar a relevância clínica dos resultados de CGH obtidos para pacientes com inabilidade intelectual de forma geral com alteração cromossômica, bem como estabelecer a relevância do exame CGH como responsável pelo diagnóstico etiológico da anomalia. Dessa forma, estabelecer possíveis correlações entre o fenótipo dos indivíduos às regiões cromossômicas alteradas, dar subsídios para a definição do diagnóstico clínico-genético e, por conseguinte, do aconselhamento genético familiar.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto contemplando a realização de uma anamnese dirigida com o paciente escolhido foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Positivo, Curitiba-PR.

Foi realizada uma seleção de casos em que após suspeita na investigação clínica de inabilidade intelectual por causa genética apenas o CGH array foi sensível na identificação de CNVs potencialmente patogênicas. O banco de dados consiste nos pacientes já atendidos por uma clínica privada em Curitiba-PR. Após análise de prontuários de pacientes portadores de inabilidade intelectual, em que haviam sido realizados cariótipo e CGH, foi escolhido o paciente C.S.S.

Foi elaborada uma anamnese dirigida baseada em casos descritos na literatura a respeito da síndrome da deleção 10q26 (BARTNIK *et al.*, 2014; MACEDO, 2013; MOESCHLER & SCHEVELL, 2006; PRESCOTT & WILKIE, 2007; STANKIEWICKZ & BEAUDET, 2007; VERA-CARBONELL *et al.*, 2015; YATSENKO *et al.*, 2009) e aplicada em entrevista com o paciente cujo caso será relatado.

3 | RESULTADOS

Paciente C.S.S., masculino, 17 anos na data de avaliação. Apresentou restrição de crescimento intrauterino e contrações de Braxton-Hicks a partir do quarto mês de gestação. Nascido de parto cesáreo por sofrimento fetal agudo, prematuro de 34 semanas, Apgar 7/8, hipotônico, com 1,860kg, medindo 41cm e perímetro cefálico de 33cm. Mãe G4P0A1C3 (G: número de gestações; P: número de partos; C: número de cesáreas; A: número de abortos) – um óbito nas primeiras horas de vida e um natimorto. C.S.S. teve alta do hospital com 3 semanas de vida pesando 1,970kg; durante esse

período precisou de suporte ventilatório e alimentar.

Permaneceu em aleitamento materno exclusivo até os dois meses de idade por sucção fraca, com subsequente introdução alimentar. O nascimento dos primeiros dentes foi por volta dos 10 meses de idade. História de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (falou com 1 ano, caminhou aos 4,5 anos) e hipotonia, necessitando de acompanhamento com fisioterapeuta até os 9 anos de idade. Inabilidade de brincar independentemente ou usando a imaginação. Relações sociais preservadas. Baixo rendimento escolar.

Múltiplos internamentos por infecções de vias aéreas. Episódios recorrentes de disfagia, cianose e apneia. Agenesia renal direita. Adenoidectomia com evolução favorável. Urticária com início aos 14 anos, persistente até a data da avaliação. Alergia a penicilina, cloridrato de metoclopramida, corantes e frutos do mar. Em uso de hidroxizina e ranitidina.

Pais não consanguíneos e saudáveis. História familiar negativa para deleção 10q26 ou similares.

Ao exame físico, C.S.S mediu 1,38cm, pesou 36kg, com IMC de 18,90, perímetro cefálico de 56cm, pressão arterial de 100/70 mmHg, frequência cardíaca de 60bpm e frequência respiratória de 24ipm. Em bom estado geral, perceptivo, reativo, normovolêmico, normocorado, lúcido e orientado em tempo e espaço. Macrocefalia discreta.

Estabelece conversa social, concentra-se. Tônus e força muscular preservados em membros superiores e inferiores, porém com prejuízo do equilíbrio. Sensibilidade auditiva, tátil e ao frio/calor preservadas. Sinais presentes: assimetria facial, nariz amplo e proeminente, rosto triangular, lábio superior estreito, testa proeminente, olhos aproximados, ossos do quinto metacarpo curtos, afunilamento dos dedos bilateralmente, pé esquerdo com desvio lateral e marcha em varo. Presença de 12^a costela.

Para avaliação do estado mental optou-se por utilizar o mini exame do estado mental (MEEM). O MEEM foi elaborado por Holstein et al. (1975), sendo um dos testes de maior empregabilidade e uso em todo o mundo. Permite a avaliação da função cognitiva, bem como o rastreamento de quadros demenciais (LOURENÇO & VERAS, 2006).

O paciente C.S.S. conseguiu pontuação de 23/30, dos quais pontuação máxima em “orientação” e “evocação”, perda de um ponto em “memória imediata”, não pontuou em atenção e cálculo, e perda de um ponto em “linguagem”. Levando em consideração o estudo de Lourenço & Veras, adaptado à realidade brasileira, o ponto de corte do MEEM seria de 24/25 (sensibilidade =75%; especificidade =69,7%), indicando um déficit cognitivo no paciente em questão.

A análise citogenética, realizada pela técnica de bandagem GTG em metáfase pela cultura de linfócitos dos pais e do paciente, mostrou cariótipo normal. Considerando as alterações fenotípicas apresentadas pelo presente paciente na época do diagnóstico,

foi realizado o CGH-array que tem como vantagem o fornecimento de uma ampla varredura do genoma, identificando microdeleções e microduplicações não visíveis pela análise citogenética (PRESCOTT & WILKIE, 2007; WANG, 2002). A análise da amostra com o qChip 180k evidenciou uma deleção terminal no braço longo do cromossomo 10 (~ 7,5Mb) que altera a dosagem de cerca de 40 genes de referência e se sobrepõe a uma região descrita na literatura como síndrome de deleção 10q26. A deleção afeta as bandas cromossômicas 10q26.2 a 10q26.3 (127, 766, 182-135, 271, 816).

Paralelamente, foram identificadas sete variantes do número de cópias que coincidem com CNV's descritas em indivíduos de população geral, assim como uma deleção intersticial de aproximadamente 83Kb na banda cromossômica 3p21.32, que não coincidem com CNV's polimórficas e altera a dosagem do gene ZNF445 (zinc finger protein 445) com função pouco conhecida atualmente (COUNTENS et al., 2006; MILLER et al., 2009 YATSENKO et al., 2009).

A confirmação da microdeleção ocorreu pela realização de fluorescence in situ hybridization (FISH). A técnica utilizada para rastreamento das alterações validadas por FISH utilizou 135.000 oligonucleotídeos, espaçados a cada 10Kb em regiões alvo e até 55Kb em regiões não alvo, a fim de detectar microdeleções/microduplicações tão pequenas quanto as de 40 Kb em regiões alvo e as de 140 Kb em regiões não alvo.

4 | DISCUSSÃO

A síndrome de deleção de 10q26 constitui uma doença clinicamente heterogênea com algumas características fenotípicas comuns, como: retardo de crescimento pré e/ou pós-natal, microcefalia, atraso no desenvolvimento, inabilidade intelectual e aparência facial com uma ampla ponte nasal, nariz proeminente, baixa implantação e orelhas malformadas, estrabismo. Também estão presentes anormalidades cardíacas e pulmonares e comprometimento urogenital. Ainda encontra-se obscuro se a severidade do fenótipo estaria relacionada com a extensão da região deletada ou com os segmentos de 10q que estariam envolvidos na deleção, chamadas de regiões críticas (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015).

Vera-Carbonell e colaboradores (2015) realizaram uma série de três casos de pacientes portadores de deleção terminal 10q26 associada a problemas geniturinários. A paciente 1, feminina, 17 anos de idade, com deleção terminal 10q26.12. Terceira filha de pais saudáveis e não consanguíneos, nasceu de parto a termo, gestação sem intercorrências. Apresentou sucção fraca no período neonatal e atraso no DNPM com atraso de marcos do desenvolvimento: caminhou aos cinco anos e falou as primeiras palavras aos 6 anos. Ultrassom abdominal demonstrou diminuição no tamanho dos rins, bilateralmente (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015).

A paciente 2, feminina, 9 anos de idade, portadora de deleção terminal 10q26.13.

Primeira filha de pais saudáveis e não consanguíneos. Houve retardo de crescimento intrauterino a partir do terceiro trimestre gestacional. Nasceu de parto a termo, Apgar de 8/10. Evoluiu com hiporexia, doença do refluxo gastroesofágico e hipotonia, além da presença de dismorfismos faciais. Houve atraso discreto do desenvolvimento neuropsicomotor: sustentação da cabeça aos 5 meses, sentou aos 10 meses e andou aos 22 meses – foi necessário apoio fonoaudiológico para o correto desenvolvimento da fala (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015).

A paciente 3, feminina, 5 anos de idade, também portadora de deleção terminal 10q26.13. Segunda filha de pais saudáveis e não consanguíneos. Houve retardo do crescimento intrauterino e polidrâmnio no segundo trimestre gestacional. Nasceu de parto a termo, Apgar de 9/10. Evoluiu com sucção fraca e choro inconsolável no período neonatal, além de persistência do canal arterial com fechamento espontâneo. Teve atraso no DNPM: sustentação da cabeça aos 6 meses, sentou aos 10 meses e andou aos 32 meses e com expressiva dificuldade de fala, ainda no presente momento. Controle esfíncteriano aos 5 anos. História de hipertrofia de adenoide com subsequente perda auditiva condutiva unilateral e síndrome de apneia obstrutiva do sono leve. Ressonância magnética de crânio demonstrou alargamento da cisterna magna e um septo *cavum* pelúcido persistente. Presença de estrabismo e características dismórficas (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015).

Os pacientes cujos casos foram relatados por Vera-Carbonell e colaboradores (2015) (pacientes 1, 2 e 3) possuem características comuns com o paciente C.S.S. Assim como a paciente 1 desse estudo, C.S.S. é filho de pais não-consanguíneos e saudáveis, teve nascimento a termo, gestação sem intercorrências; apresentou sucção fraca e malformações urinárias - portador de agenesia renal direita.

Já quando comparado com o paciente 2 (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015), o C.S.S. também é filho de pais saudáveis e não consanguíneos, apresentou hipotonia ao nascer, apresentando desenvolvimento psicomotor também atrasado, sendo realizado apoio fonoaudiológico. Certas diferenças também foram notadas, como hiporexia e refluxo gastroesofágico presentes no paciente 2, mas não em C.S.S.

Comparativamente ao paciente 3 (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015), C.S.S. também é filho de pais saudáveis e não consanguíneos, apresentou retardo do crescimento intrauterino, nascimento a termo, sucção fraca, com atraso no DNPM, além de características dismórficas. Com relação às diferenças, destacam-se, no paciente 3 (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015): a presença de choro inconsolável, persistência do canal arterial com espontâneo fechamento, hipertrofia de adenoide com perda auditiva condutiva unilateral e síndrome de apneia obstrutiva do sono leve, estrabismo, alargamento da cisterna magna e um septo *cavum* pelúcido persistente.

A análise citogenética convencional desses três pacientes demonstrou perda de material cromossômico no final do braço longo do cromossomo 10. Em todos eles, ambos os pais têm bandas G de cromossomos normais. Constatou-se que a região de deleção 10q26 também está associada com distúrbios comportamentais, mas não é

uma alteração vista em muitos pacientes (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015).

Alterações renais e no trato urinário, quando presentes na síndrome da deleção 10q26, estão associadas a deleções terminais mais longas, com pontos de interrupção proximal para região crítica mínima. Entretanto, quando há anomalias dos genitais externos apenas a região distal à região crítica mínima é eliminada. Pacientes com deleções intersticiais, envolvendo apenas a região proximal da região crítica mínima, não mostram anormalidades genitais/urinárias (VERA-CARBONELL *et al.*, 2015).

A deleção parcial do braço longo do cromossomo 10q é uma anormalidade citogeneticamente frequente, com mais de 100 pacientes descritos na literatura, de modo que muitos estudos demonstram deleções terminais com os pontos de quebra em 10q23.3 até 10q26.3. Para que seja encaixado como síndrome da deleção do 10q o paciente tem que se enquadrar em certas características como face triangular, ter anomalias cardíacas e urogenitais e alta incidência de déficits neuromotores. É importante ressaltar que mesmo com os diversos estudos em curso, ainda não está bem esclarecido se o tamanho da deleção em 10q ou o envolvimento da porção mais proximal do 10q determinam a gravidade dos fenótipos (YATSENKO *et al.*, 2009).

Yatsenko e colaboradores (2009) trazem uma série de cinco casos clínicos nos quais há deleção distal do cromossomo 10q. No caso 1, o paciente nasceu com 29 semanas, pequeno para idade gestacional e com diversas anomalias congênitas, filho de mãe com 37 anos, G3P1 (G: gestações, P: partos vaginais). Dentre as anormalidades percebidas ao nascimento, encontram-se ânus imperfurado, atresia retal distal e genitália ambígua. Além disso, o paciente 1 apresentava muitas das características dismórficas relacionadas à síndrome da deleção do 10q como: nariz amplo e proeminente, assimetria facial e anomalias auriculares. Um cisto pineal foi identificado por uma ultrassonografia de crânio. Foi percebida, ainda, a ausência da décima segunda costela, hidronefrose bilateral e dilatação da uretral direita. O exame de CGH mostrou deleção em 10q25.13-q26.3 envolvendo clones BAC na região subtelomérica da banda 10q26.13-q26.3 estimado em um tamanho de 15-20Mb (YATSENKO *et al.*, 2009).

O caso 2 relata uma menina de 6 anos, com histórico de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, falta de equilíbrio e déficit do comportamento adaptativo. Incapacidade de entendimento dos limites sociais, dificuldade em estabelecer uma conversa social, inabilidade de brincar independentemente ou usando a imaginação, com manutenção da atenção a tópicos de interesse. Seu comportamento foi classificada como hiperativo, impulsivo, distraído. Diagnóstico de inabilidade intelectual leve, déficit de atenção e transtorno do espectro autista. Achados físicos: baixa estatura, microcefalia, características dismórficas e clinodactílica. No ecocardiograma foi percebido persistência da janela aortopulmonar, e ultrassonografia renal mostrou rim direito hipoeecogênico. O exame de CGH mostrou deleção em 10q26.2-q26.3 com 7Mb de tamanho (YATSENKO *et al.*, 2009).

Paciente 3, menino caucasiano de 3 anos, nascido de 35 semanas. Mãe com

21 anos, G1P0. Evolui com hipotonia e atraso do desenvolvimento. Foi notado significativo atraso na atividade motora, reflexos profundos atenuados e tônus axial diminuído. Ressonância magnética de crânio realizada aos 10 meses mostrou cérebro normal para idade. Medidas de perímetro cefálico, peso e altura no quinto percentil. Características dismórficas foram observadas como posição assimétricas das orelhas, curvatura incompleta das hélices, lábio superior pequeno, canto da língua virado, clinodactilia, osso do quinto metacarpo curto e afunilamento dos dedos bilateralmente. A análise cromossômica mostrou translocação balanceada em p26.2;q23.3 e deleção em 10q26.2-q26.3 com tamanho de aproximadamente de 3.59Mb (YATSENKO *et al.*, 2009).

Paciente 4, menina de 2 anos com atraso de crescimento e desenvolvimento, além de características dismórficas. Nascida de parto a termo, mãe de 20 anos, G3P0. Presença de displasia congênita do quadril com correção cirúrgica e rotação interna de quadril esquerdo residual. Sentou aos 6 meses, engatinhou aos 10 meses, andou aos 13 meses. Na data da avaliação: apresentava um vocabulário de 10 palavras, porém falando apenas quando solicitada; perímetro cefálico, peso e altura dentro do terceiro percentil. A análise cromossômica mostrou deleção em 10q26.12-q26.2, mesma deleção encontrada em seu pai (YATSENKO *et al.*, 2009).

Paciente 5, homem de 25 anos, pai da paciente 4. Apresenta dificuldade em ganhar peso, defeito cardíaco congênito (persistência do canal arterial). Episódios frequentes de pneumonia e asma na infância. Displasia congênita de quadril corrigida, distúrbio de ansiedade atual e presença de características dismórficas similares às da filha (YATSENKO *et al.*, 2009).

Os pacientes relatados por Yatsenko e colaboradores (2009) possuem características dismórficas da síndrome da deleção 10q comuns ao paciente C.S.S.. São elas: nariz amplo e proeminente, baixa estatura, anormalidades no sistema urogenital, falta de equilíbrio, hipotonia ao nascer, inabilidade de brincar independentemente ou usando a imaginação, atraso no desenvolvimento psicomotor, rosto triangular, lábio superior estreito, ossos do quinto metacarpo curtos e afunilamento dos dedos bilateralmente, testa proeminente e olhos aproximados (YATSENKO *et al.*, 2009).

Entretanto, o paciente C.S.S não possuía qualquer anormalidade relacionada a genitália ou a região anal como relatado no paciente 1 de Yatsenko, defeitos relacionados ao sistema cardiovascular, encontrados no paciente 2 e 5. Anormalidades auriculares, muito comuns nesta síndrome também não foram encontradas no paciente em questão. C.S.S possui a décima segunda costela, ao contrário do observado no paciente 1 (YATSENKO *et al.*, 2009).

Episódios frequentes de infecção de vias aéreas superiores, frequentes no paciente estudado, foram percebidas também no paciente 5, fato que aproxima a baixa imunidade à deleção de parte do cromossomo 10. Defeitos urogenitais foram encontrados nos pacientes 1 e 2 e no paciente C.S.S. (YATSENKO *et al.*, 2009).

Das anormalidades relacionadas ao esqueleto axial apresentadas pelos pacientes

de Yatsenko *et al.* (2009), o paciente C.S.S apresenta apenas osso do quinto metacarpo curto e afunilamento dos dedos bilateralmente (YATSENKO *et al.*, 2009).

5 | CONCLUSÃO

Com o presente trabalho foi possível desenvolver um vasto levantamento de base de dados juntamente a uma minuciosa investigação clínica sobre o uso do CGH-array no diagnóstico etiológico de inabilidade intelectual. A técnica é capaz de fornecer uma ampla varredura genômica, identificando microdeleções e microduplicações de forma mais rápida e efetiva que com o uso de outras técnicas da citogenética clássica como o cariótipo.

Sinais compatíveis com a síndrome da deleção 10q26 como assimetria facial, rosto triangular, lábio superior estreito, ossos do quinto metacarpo curtos e afunilamento dos dedos bilateralmente, atraso no desenvolvimento psicomotor e alterações renais e no trato urinário, foram percebidos no paciente C.S.S, caracterizando-o fenotipicamente como portador da síndrome da deleção 10q. As alterações presentes e ausentes no paciente estudado podem vir a corroborar com os diversos estudos em curso, os quais ainda não conseguiram esclarecer bem se o tamanho da deleção em 10q ou o envolvimento da porção mais proximal do 10q determinam a gravidade dos fenótipos.

Sendo assim, o estudo do paciente C.S.S. auxilia na discussão a respeito da síndrome da deleção do 10q, assim como mostra a relevância do exame CGH como responsável pelo diagnóstico etiológico da inabilidade intelectual presente no quadro.

REFERÊNCIAS

BARTNIK, M. *et al.* Application of array comparative genomic hybridization in 256 patients with developmental delay or intellectual disability. **J Appl Genetics**, v. 55, p. 125-144, 2014.

COUNTENS, W. *et al.* A subterminal deletions of the long arm of chromosome 10: a clinical report and review. **Am J Med Genet A**, v. 140, p. 402-409, fev./2006.

HANS-HILGER, R. Perspectives in Human Genetics: New Perspectives for the Elucidation of Genetic Disorders. **Am J of Hum Genet**, v. 81, n. 2, p. 199-207, 2007.

LEE, C.; IAFRATE, A. J.; BROTHMAN, A. R. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. **Nat Genet**, v. 39, n. 7, p. S48-54, 2007.

LOURENÇO, Roberto A.; VERAS, Renato P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.40, n.4, ago./2006.

MACEDO, T. **O uso da técnica de CGHa para o diagnóstico etiológico de inabilidade intelectual.** 22 f. Artigo (Especialista em Genética), Pontifícia Universidade Católica, Curitiba, 2013. Artigo de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Genética, curso de Genética Genômica, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

MILLER, N. D. *et al.* Molecular (SNP) analyses of overlapping hemizygous deletions of 10q25.3 to 10qter in four patients: evidence of HMX2 and function. **Am J Med Genet A**, v. 149A, p. 669-80, fev./2009.

MOESCHLER, J. B.; SHEVELL, M. Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. **J. Pediatrics**, v. 177, n. 6, p. 2304-16, 2006.

PRESCOTT, K. R.; WILKIE, A. O. Genetic aspects of birth defects: new understandings of old problems. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v. 92, n. 4, p. F308-14, jul./2007.

PALU, C. C. CNViewer: **Aplicativo Baseado em Navegador Web para Análise de Variações no Número de Cópias (CNV) do Genoma Humano [dissertação]**. Petrópolis (RJ): Mestrado em Modelagem Computacional, Laboratório de Computação Científica; 2010.

RASKIN, Salmo. PILOTTO, R.; PEREZ, A.; SIMÕES, R. **Alterações Genéticas Submicroscópicas: Parte I. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2011.**

STANKIEWICKZ, P.; BEAUDET, A. L. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphism, malformations, developmental delay and idiopathic mental retardation. **Curr Opin Genet Dev**, v. 17, n. 3, p. 182-92, 2007.

VERA-CARBONEL, Ascensión; LÓPEZ-GONZÁLEZ, Vanesa; BAFALLIU, Juan Antonio; BALLESTA-MARTÍNEZ, María; FERNÁNDEZ, Asunción; GUILLÉN-NAVARRO, Encarna; LÓPEZ-EXÓSITO, Isabel. Clinical comparison of 10q26 overlapping deletions: delineating the critical region for urogenital anomalies. **Am J Med Genet A**, v. 167A, n. 4, p. 786-90, abr./2015.

WANG, N. Methodologies in cancer cytogenetics and molecular cytogenetics. **Am J Med Genet**, v. 115, n. 3, p. 118-24, 2002.

YATSENKO, S. A. *et al.* Identification of critical regions for clinical features of distal 10q deletion syndrome. **Clin Genet**, v. 76, p. 54-62, 2009.

SOBRE A ORGANIZADORA

Anna Maria Gouvea de Souza Melero - Possui graduação em Tecnologia em Saúde (Projeto, Manutenção e Operação de Equipamentos Médico-Hospitalares), pela Faculdade de Tecnologia de Sorocaba (FATEC-SO), mestrado em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), doutoranda em Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Ouro Preto. Atualmente é Integrante do Grupo de Pesquisa em Materiais Lignocelulósicos (GPML) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) Campus Sorocaba e pesquisadora colaboradora do Laboratório de Biomateriais LABIOMAT, da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Campus Sorocaba). Atua nas áreas de Polímeros, Biomateriais, Nanotecnologia, Nanotoxicologia, Mutagenicidade, Biotecnologia, Citopatologia e ensaios de biocompatibilidade e regeneração tecidual, além de conhecimento em Materiais Lignocelulósicos.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-111-4

