

MESTRADO
ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Relatório de Estágio

Diogo Gonçalves Nogueira

M
2024

Relatório de Estágio de 2º ano

Relatório de Estágio de Candidatura ao grau
de Mestre em Aconselhamento Genético
submetido ao Instituto de Ciências Biomédicas
de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador: Célia Márcia Azevedo Soares MD PhD
Categoria: Assistente Hospitalar - Médica Geneticista
Local: Unidade Local de Saúde de Sto. António

Coorientadora: Carolina Luísa Cardoso Lemos ,PhD
Categoria: Professor Auxiliar
Local: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Agradecimentos

Estes dois anos foram uma experiência extremamente gratificante, marcada por um significativo crescimento pessoal e profissional.

Gostaria de expressar o meu profundo agradecimento aos meus pais e à minha irmã, que me proporcionaram todo o apoio necessário em todas as etapas da minha vida. Sem eles, certamente não seria a pessoa que sou hoje.

Agradeço também à Francisca por ser a melhor companhia que poderia desejar, por me motivar constantemente e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos.

À minha restante família e a todos os meus amigos, muito obrigado pela companhia, apoio e amor incondicional.

Ao corpo docente do mestrado, manifesto a minha gratidão pelo apoio, confiança e por disponibilizarem todas as ferramentas necessárias à realização deste percurso académico.

Um agradecimento especial à Professora Milena, pelo seu acompanhamento incansável, pela ajuda prestada e pela sua vontade insaciável de nos ensinar, ajudando-nos a tornar melhores profissionais e seres humanos.

Finalmente, e não menos importante, gostaria de expressar a minha gratidão à minha orientadora, Doutora Célia Soares, por todo o apoio que me deu ao longo deste ano de estágio. Agradeço pelos incentivos e pelas oportunidades de participar em diversos trabalhos, bem como pela sua dedicação em me ensinar e por me ajudar a tornar num melhor profissional.

Em suma, estes dois anos foram fundamentais para o meu desenvolvimento e sou grato a todos os que contribuíram para esta jornada.

Índice

Nota introdutória	6
1. Identificação	7
2. Formação académica.....	7
3. Estágio profissionalizante em Aconselhamento Genético	8
3.1. Duração e objetivos do estágio.....	8
3.2. Descrição da instituição formadora	9
4. Estágio Genética Clínica	11
4.1. Organização do estágios.....	11
4.2. Organização da Unidade	12
4.3. Consultas de Genética Médica.....	12
4.3.2. Consultas de Aconselhamento Genético	18
4.3.3. Consultas de Diagnóstico Pré-Natal.....	21
4.3.4. Consultas Banco de Gâmetas	22
4.3.5. Consultas Psicologia.....	22
4.4. Nota relativa aos pontos 4.3.1 a 4.3.4.....	22
4.5. Comentário final	24
5. Estágios Laboratoriais	25
6. Projeto de Investigação.....	26
7. Atividade Científica.....	28
8. ANEXO	29
8.1.1. Unidade de Citogenética:	30
8.1.2. Unidade de Biologia Molecular:.....	34
8.1.3. Unidade de Bioquímica Genética:	36
8.1.4. O papel que o aconselhador genético pode desempenhar em contexto laboratorial	41
8.1.5. Reflexão final:	42
8.2. Submissão de carta ao editor	44

Lista de abreviaturas

AG	Aconselhamento Genético
CGMJM	Centro de Genética Médica Jacinto Magalhães
CMIN	Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso
IGM	Instituto de Genética Médica
PDI	Perturbação do Desenvolvimento Intelectual
ULSSA	Unidade Local de Saúde Santo António
PDI	Perturbação do desenvolvimento intelectual
PEA	Perturbação do espectro do autismo
AGD	Atraso global do desenvolvimento
ADPM	Atraso do desenvolvimento psico-motor

Nota introdutória

Este relatório tem como objetivo descrever as atividades realizadas por Diogo Gonçalves Nogueira, aluno de mestrado em aconselhamento genético durante o seu estágio profissionalizante no 2º ano do ciclo de estudos.

O estágio realizou-se na Serviço de Genética Médica do Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (CGMJM), pertencente à Unidade Local de Saúde Santo António (ULSAA) e localizada no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN). Este estágio profissionalizante foi orientado pela Professora Doutora Célia Soares, assistente hospitalar de Genética Médica do ULSSA.

Para além da componente clínica, o estágio também foi composto por uma componente laboratorial. A totalidade dos estágios laboratoriais foi de um mês e dividido por três unidades distintas: Citogenética Laboratorial, realizado durante duas semanas, Biologia Molecular e Bioquímica Genética com a duração de uma semana cada.

O estágio profissionalizante teve a duração de 35 semanas compreendidas entre 11 de setembro e 28 de junho.

Este proporcionou uma oportunidade única de observar, aprender e colocar na prática conceitos desenvolvidos no primeiro ano do ciclo de estudos. Ao longo das 35 semanas, foi possível tentar compreender ao máximo, o impacto que o diagnóstico genético, ou a falta dele, acarreta para o indivíduo e para a família. Nunca será uma compreensão exata, pois é impossível de o fazer sem passar pela mesma experiência, contudo acredito que é possível retirar elações bastante precisas.

Em adição, o aluno realizou um projeto de investigação na área do aconselhamento genético, sendo o tema “A visualização de dados no aconselhamento genético” e que resultou na submissão de uma carta ao editor e um artigo que será submetido este ano.

1. Identificação

Nome	Diogo Gonçalves Nogueira
Data de nascimento	23/03/2000
Naturalidade	Fânzeres
Nacionalidade	Portuguesa
Cartão de Cidadão	15158856

2. Formação académica

2016-2018	Ensino secundário
2018-2022	Licenciatura em Biologia pela Faculdade de Ciências da Universidade do Porto
2022- presente	Mestrado em Aconselhamento Genético

3. Estágio profissionalizante em Aconselhamento Genético

3.1. Duração e objetivos do estágio

O programa do Mestrado Profissionalizante em Aconselhamento Genético prevê a realização de um estágio com duração de 12 meses em regime de tempo integral. Os requisitos para a conclusão do programa incluem um total de 1.377 horas de trabalho (51 ECTS), distribuídas em 35 horas semanais, além da preparação e defesa do relatório final e a participação em um seminário de investigação (9 ECTS). Este seminário deve resultar na publicação de um artigo científico.

Este estágio profissionalizante tem como objetivos principais:

- Estabelecer relação e reconhecer as preocupações e expectativas dos consultandos;
- Avaliar riscos genéticos de forma apropriada e correta;
- Transmitir informação genética e clínica apropriada às necessidades dos consultandos;
- Explicar as opções disponíveis aos consultandos, incluindo os seus riscos, benefícios e limitações;
- Avaliar a compreensão pelos consultandos em relação aos tópicos em discussão;
- Reconhecer as implicações das experiências, crenças, valores e cultura, individuais e familiares, para o processo de aconselhamento genético;
- Avaliar as necessidades e recursos dos consultandos e fornecer apoio, assegurando a referência a outros serviços sempre que apropriado;
- Usar uma gama de capacidades de aconselhamento de modo a ajudar o processo de tomada de decisões e o ajustamento por parte dos consultandos;
- Documentar informação, incluindo notas clínicas e troca de correspondência de forma apropriada;
- Encontrar informação médica e genética relevante e utilizá-la corretamente no aconselhamento genético;
- Organizar e estabelecer prioridades de acordo com as necessidades clínicas;
- Planificar, organizar e oferecer educação e treino a profissionais e público em geral;

- Estabelecer relações de trabalho eficazes de modo a funcionar em equipa multidisciplinar e integrar a rede mais vasta de cuidados de saúde e apoio social;
- Contribuir para o desenvolvimento e organização dos serviços de genética;
- Praticar de acordo com um código apropriado de conduta ética;
- Reconhecer as limitações da sua prática e atender às fronteiras entre profissões;
- Mostrar capacidade de reflexão e preocupação pela segurança de pessoas e famílias;
- Apresentar as oportunidades de participação dos consultandos em projetos de investigação de modo a permitir a sua escolha livre e informada;
- Mostrar aperfeiçoamento profissional contínuo e contribuir para o desenvolvimento da profissão;

3.2. Descrição da instituição formadora

O Centro de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães (CGMJM) é reconhecido como o primeiro centro em Portugal exclusivamente dedicado à Genética Médica. O CGMJM oferece cuidados de saúde na área da Genética, abrangendo assistência médica e laboratorial, pesquisa e formação académica e profissionalizante.

Em 1980, Instituto de Genética Médica (Decreto-Lei n.º 431/80) é fundado, incorporando diversas unidades especializadas como Genética Médica (Genética, Diagnóstico Pré-Natal, Nutrição, Psicologia) Citogenética, Genética Molecular, Biologia Clínica e Enzimologia (atualmente Bioquímica Genética). Em 2002, foi introduzido o Internato de Formação Específica de Genética pela (Portaria n.º 148/2001). Em 2007, o CGMJM foi integrado ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), sob a designação de CGMJM/INSA, conforme os Decretos-Lei n.º 271/2007 e n.º 27/2012, mantendo essa ligação até 2012. Atualmente, faz parte da Unidade Local de Saúde Santo António (ULSSA).

Na presente conjuntura, a ULSSA é composta por quatro polos: Hospital Santo António (HSA), Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), Centro de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães (CGM/CGMJM) e Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA). O CMIN, onde a Unidade de Genética Médica do CGMJM está localizada, é reconhecido pelo seu trabalho em saúde materno-infantil e possui vários centros de referência, incluindo Coagulopatias Congénitas, Doenças Hereditárias do Metabolismo, Fibrose Quística, Epilepsia Refratária e Transplante Renal Pediátrico.

O CGMJM, agora parte da ULSSA, continua a prestar serviços especializados em Genética Médica, com uma equipa multidisciplinar que oferece diagnósticos e acompanhamentos clínicos, incluindo aconselhamento genético, diagnósticos pré-natal, suporte nutricional e psicológico, além de assistência social. A unidade também integra importantes redes de pesquisa, como o grupo Clinical & Experimental Human Genomics, e participa em centros de referência europeus para Doenças Neuromusculares e Imunodeficiências Primárias desde janeiro de 2022.

As unidades laboratoriais do CGMJM, como a Citogenética, Genética Molecular e Bioquímica Genética, desempenham papéis cruciais no diagnóstico e monitorização de doenças genéticas, participando em projetos de investigação nacionais e internacionais. Essas unidades são integradas no grupo de investigação translacional Clinical & Experimental Human Genomics e na Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica - ITR, contribuindo para a pesquisa e desenvolvimento na área da Genética Médica em Portugal e além.

4. Estágio Genética Clínica

Local	Serviço de Genética Médica CGMJM/ULSSA
Direção	Dra. Ana Maria Fortuna
Orientador	Prof. Doutora Célia Soares
Duração	10 meses
Avaliação	XX Valores

4.1. Organização dos estágios

O estágio de Genética Clínica foi realizado no Serviço de Genética Médica da ULSSA, que se encontra inserido no CMIN e contou com a tutoria da Professora Doutora Célia Azevedo Soares.

O estágio contou com uma média de quatro períodos semanais de consultas, sendo possível assistir e aprender diferentes competências. Nas restantes horas, foi-lhe proporcionada a oportunidade de assistir às reuniões semanais de serviço, onde eram dinamizados os Journal Clubs, nos quais o aluno participou e assistiu, bem como a reuniões multidisciplinares com a unidade de citogenética, a unidade de biologia molecular e a unidade de bioquímica genética que acontecem uma vez por mês e que substitui a reunião da unidade de genética médica nessa semana. Para além disso, teve a oportunidade de assistir a outras reuniões multidisciplinares de doenças hereditárias do metabolismo e de doenças neuromusculares, que continham, cada uma, diferentes profissionais de saúde relacionados com a área. Durante as horas sobranes, teve a oportunidade de preparar as consultas da semana, fazer relatórios para serem entregues/enviados para os utentes. Também teve a oportunidade de participar em diferentes palestras e congressos que foram descritos no ponto “Atividade científica”. Por fim, também realizou o projeto de investigação “Data visualization in genetic counselling”, entre outros projetos que também estão enumerados na “Atividade científica”.

4.2. Organização do Serviço

Durante o estágio, o Serviço de Genética Médica foi composto pelos seguintes profissionais:

Diretora da Unidade
Dra. Ana Maria Fortuna
Especialistas de Genética Médica
Prof. Dra. Célia Azevedo Soares Dra. Maria Abreu Dra. Ana Rita Soares Dra. Natália Tkachenko Dra. Cláudia Falcão Reis
Médicos Internos
Dra. Ana Miguel Capela Dra. Isabel Serra Nunes Prof. Dr. Jorge Diogo Silva Dra. Mariana Lopes Pereira Dr. Diogo Rocha
Psicologia
Doutora. Carla Carmona
Nutrição
Dra. Manuela Almeida Dra. Sofia Pinto Dra. Vânia Magalhães Dra. Catarina Barbosa
Administrativo
Sr. Sérgio Ribeiro

4.3. Consultas de Genética Médica

No decorrer do estágio de Genética Clínica foi possível observar, participar e realizar diferentes consultas. Durante este período o aluno teve a oportunidade de assistir a consultas de diferentes médicos especialistas e médicos internos. Estes profissionais de

saúde realizam quatro tipos de consulta diferente, sendo elas nomeadamente, consulta de diagnóstico de patologia genética, aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal e consulta de dadores de gâmetas.

A consulta envolve uma série de atividades essenciais, começando pela análise detalhada de processos e a revisão da literatura e diretrizes clínicas mais recentes para diversas patologias. É feita a identificação do motivo principal da consulta e a recolha de uma anamnese completa, seguida pela construção de um heredograma. A realização de exames físicos e dismorfológicos é uma etapa crucial, assim como a discussão sobre a etiologia das doenças genéticas e a consideração das crenças dos pacientes.

Quando necessário, são solicitados exames adicionais. A documentação iconográfica é realizada com o consentimento informado dos pacientes, e são emitidas cartas de encaminhamento para familiares. Quando necessário, os casos são discutidos em reuniões de serviço com a orientadora ou outros colegas, promovendo uma abordagem colaborativa. A interpretação dos resultados dos estudos é realizada utilizando diversas bases de dados e ferramentas especializadas, como OMIM, NCBI, Varsome, Franklin, ClinVar, AlphaFold, AlphaMissense, entre outras.

Além disso, há referenciação para outras especialidades quando necessário, incluindo consultas de Psicologia, Nutrição e Serviço Social. Finalmente, são elaborados relatórios detalhados de alta da consulta, resumindo todas as intervenções e recomendações feitas durante o atendimento.

Durante o estágio, o aluno teve a oportunidade de acompanhar a totalidade dos médicos especialistas, médicos internos e a psicóloga da unidade, abrangendo um total de 410 casos clínicos. Este acompanhamento visou a aprendizagem de diversas metodologias de atuação. A Figura 1 ilustra a atividade assistencial do aluno no acompanhamento dos assistentes.

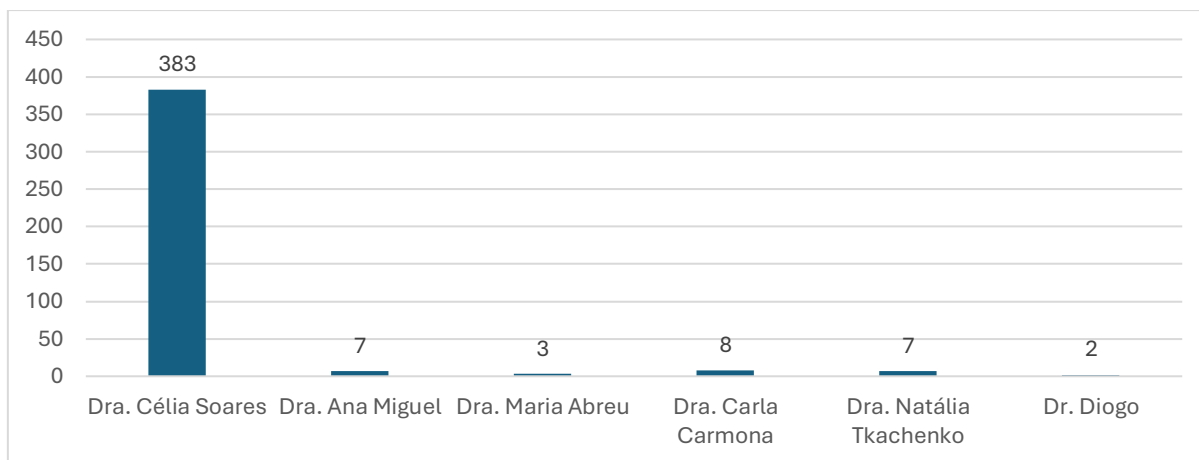


Gráfico 1 Casuística da Unidade de Genética Médica CGMJM/ULSSA 2023-2024

A participação nas consultas evoluiu progressivamente ao longo do tempo. Inicialmente, o aluno limitou-se a observar as consultas. Pouco depois, passou a participar ativamente na colheita de heredogramas, bem como na explicação e recolha do consentimento informado dos utentes. A última fase, que marcou o ponto culminante da evolução do aluno durante o estágio, consistiu na realização de consultas, primeiro sob supervisão e, posteriormente, de forma autónoma. Estes dados estão representados nas tabelas abaixo.

A)	DPG		AG		DPN		Psicologia	Banco de Gâmetas	Total
	Primeira	Subsequente	Primeira	Subsequente	Primeira	Subsequente	N/A	N/A	
Assistidas	81	126	54	83	3	6	8	1	362
Realizadas	6	11	15	16	0	0	0	0	48
Total	87	137	69	99	3	6	8	1	410

B) Utentes		n	%
Sexo	♀	216	52,7%
	♂	194	47,3%
Idade	<18 anos	131	32,0%
	≥18 anos	279	68,0%
Total		410	

Tabela 1 (A-B) Atividade assistencial no estágio e características dos doentes

4.3.1. Consultas de Diagnóstico de Patologia Genética

As consultas de genética médica têm como objetivo diagnosticar, orientar, realizar o aconselhamento genético e tratar pacientes com suspeita ou diagnóstico de doenças genéticas, sejam sintomáticos ou assintomáticos, abrangendo todas as faixas etárias.

Durante a primeira consulta, começa-se por abordar o motivo da referência. Em seguida, procede-se a uma anamnese detalhada do consulente e dos seus familiares, utilizando o heredograma para mapear a história familiar clínica ao longo de pelo menos três gerações, tanto do lado materno quanto paterno.

O exame físico é focado na identificação de dismorfias, anomalias congénitas e no registo de medidas antropométricas. Após a avaliação inicial e se houver critérios, são solicitados exames complementares de diagnóstico, incluindo estudos analíticos, genéticos, imagiológicos ou avaliações com a psicóloga do serviço. A situação do paciente é então explicada, dúvidas são esclarecidas e são fornecidas as recomendações necessárias.

As consultas de seguimento são programadas, não só para o esclarecimento de dúvidas, caso existam, mas também para a entrega de resultados, para estabelecer um diagnóstico ou para continuar o acompanhamento clínico e a reavaliação. Também se realiza aconselhamento genético, informando sobre o risco de recorrência, o seguimento recomendado, a provável evolução da doença e a necessidade de contactar familiares em risco. No final, elabora-se um relatório de alta de consulta com todas as informações discutidas.

Com os avanços científicos, os doentes são registados na base de dados da unidade e orientados a agendar consultas periódicas para possíveis novas investigações.

É importante salientar que nenhum teste genético é realizado sem o consentimento informado do utente. Este processo vai além da simples assinatura de um documento; trata-se de um procedimento abrangente e detalhado onde todas as informações pertinentes são explicadas ao utente de forma clara e compreensível.

O consentimento informado envolve uma comunicação cuidadosa entre o profissional de saúde e o utente, durante a qual são apresentados os objetivos do teste, os procedimentos envolvidos, os possíveis riscos e benefícios, bem como as implicações dos resultados para a saúde do próprio utente e, eventualmente, dos seus familiares. Este diálogo assegura que o utente compreende plenamente o que está a ser proposto e as suas possíveis consequências.

Após esta explicação detalhada, o utente tem a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer todas as suas dúvidas. Apenas depois de este processo de esclarecimento e compreensão é que o utente é convidado a assinar o documento de consentimento, formalizando a sua concordância com a realização do teste.

Este procedimento garante que os direitos e a autonomia do utente são respeitados, promovendo uma prática ética e transparente no âmbito dos cuidados de saúde. A

assinatura do consentimento informado é, portanto, a conclusão de um processo de comunicação e compreensão, assegurando que o utente está verdadeiramente informado e capacitado para tomar uma decisão consciente e informada sobre a sua participação no teste genético.

As tabelas abaixo representam as patologias observadas nas consultas de Diagnóstico de Patologia Genética, enumerando o número de doentes observados na coluna “n”. Apenas para os doentes com confirmação molecular, o gene associado à sua patologia é indicado entre parênteses. Em alguns casos, a hereditariedade foi determinada com base no tipo de patologia, enquanto noutros casos foi inferida pela história familiar. A nomenclatura das patologias baseia-se nas descrições da OMIM, tendo sido simplificada em alguns casos ou substituída por termos mais atualizados, como o uso de Perturbação do Desenvolvimento Intelectual (PDI) em vez de atraso mental.

Hereditariedade autossômica dominante			
Patologia	n	Patologia	n
Câncer da mama	7	Meningioma de células claras WHO	1
Câncer mama bilateral (<i>BRCA2</i>)	1	Miopatia associada ao gene <i>RYR1</i>	1
Cardiomiopatia hipertrófica	3	Miotonia congênita (<i>CACNA1S</i>)	1
Cardiomiopatia hipertrófica (<i>MYBPC3</i>)	1	Neoplasia da víscula	1
Cataratas congênitas	4	Neurofibromatose tipo 1	4
Cataratas congênitas (<i>MAF</i>)	2	Neurofibromatose tipo 1 (<i>NF1</i>)	1
Cataratas em idade jovem associadas a gene (<i>PAX6</i>)	1	Neuropatia ótica (<i>OPA1</i>)	1
Charcot-Marie-Tooth	1	Nistagmo congênito + Hx cataratas em idade jovem associadas a gene (<i>PAX6</i>)	1
Citopatia mitocondrial (<i>NSD2</i>)	1	Osteocondromas múltiplos	1
Displasia cleidocraniana (<i>RUNX2</i>)	2	Patologia associada ao gene <i>CACNA1A</i>	1
Distonia generalizada (associada ao gene <i>ACTB</i>)	1	Patologia associada ao gene <i>MECOM</i>	2
Distrofia retiniana (<i>USG2A</i>)	1	PDI/PEA/AGD/ADPM (<i>NFIA</i>)	1
Doença de Parkinson (<i>LRRK2</i>)	1	PDI/PEA/AGD/ADPM (<i>NSD2</i>)	1
Doença de Von Willebrand tipo 1	1	PDI/PEA/AGD/ADPM (<i>RFX1</i>)	1
Doença poliquística	1	Polipose	1
Epilepsia reflexa (<i>CHD2</i>)	1	Retinose Pigmentar	1
Esclerose tuberosa	1	Síndrome de Glass	1
Esclerose tuberosa (<i>TSC2</i>)	1	Síndrome de osteocondromas múltiplos hereditários (<i>EXT1</i>)	1
Hipertremia maligna (<i>RYR</i>)	1	Suspeita de paramiotonia (<i>SCN4A</i>)	1
Hipoplasia das unhas (2º dedo da mão esquerda e 5ºs dedos dos pés) (<i>LMX1B</i>)	1	Suspeita de Stickler tipo 3	1
Maculopatia (<i>PRPH2</i>)	2		

Hereditariedade autossômica recessiva			
Patologia	n	Patologia	n
Acidúria alfa-metilacetoacética (<i>ACT1</i>)	1	Retinose pigmentar	8
ADPM/distonia/disartria (<i>GCH1</i>)	1	Retinose pigmentar (<i>RPE65</i>)	1
Câncer mama (<i>MUTYH</i> monoalélico)	1	Retinose pigmentar (<i>USH2A</i>)	1
Charcot Marie Tooth (<i>GAP1</i>)	1	Síndrome de Pierre Robin	1
Deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA Liase	1	Síndrome de Usher (<i>MYO7A</i>)	3
Distrofia retiniana	3	Surdez neurosensorial (com Hx surdez)	1
Distrofia cones-bastonetes	2	Suspeita da Charcot Marie Tooth	1
Distrofia retiniana (<i>USH2A</i>)	1	Suspeita de distrofia retiniana	1
Doença de Stargardt (<i>ABCA4</i>)	3	Suspeita de doença de Stargardt	1
Drussen maculares em idade precoce	1	Suspeita de osteogênese imperfeita	1
Microftalmia bilateral (<i>MFRP</i>)	1	Suspeita de síndrome de Usher (<i>USH2A</i>)	1
Miotonia com evolução progressiva (2-3 evolução)	1	α-talassemia + hemoglobulina S	1

Hereditariedade ligada ao X			
Patologia	n	Patologia	n
Acromatopsia incompleta com nistagmo + discromatopsia e alta miopia	1	PDI/PEA/AGD/ADPM	1
Adrenomieloneuropatia (<i>ABCD1</i>)	1	PDI/PEA/AGD/ADPM (<i>ARX</i>)	1
Distrofia Muscular de Duchenne	1	PDI/PEA/AGD/ADPM (<i>KDM5C</i>)	2
Distrofia Muscular de Duchenne (<i>DMD</i>)	1	Retinose Pigmentar (<i>RPGR</i>)	3

Cromossomopatias			
Patologia	n	Patologia	n
Ataxia congênita + PDI/PEA/AGD/ADPM (dup10 + del18)	1	Síndrome de Cri-du-Chat (del5pter)	1
PDI/PEA/AGD/ADPM (del 7q11.22)	2	Síndrome de Di George (del22q11.2)	1

Multifatorial			
Patologia	n	Patologia	n
Doença de Stargardt + Lynch (<i>MLH1</i>)	1	Huntington + RP	2
Doença de Stargardt + Hx Lynch	1	Síndrome de Smith Magenis + Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (<i>FLCN</i>)	1
Doença de Stargardt + Hx Lynch + PEA	1	Suspeita de doença de Stargardt	2

Mitocondrial			
Patologia	n	Patologia	n
Citopatia mitocondrial	1	Retinose Pigmentar (<i>MT-ATP6</i>)	1
Doença Mitocondrial	2	Suspeita de síndrome de Leigh - Doença Mitocondrial	1
Maculopatia mitocondrial	1		

De novo			
Patologia	n	Patologia	n
Acidúria D-2-hidroxi-glutaric tipo II (<i>IDH2</i>)	1	PDI/PEA/AGD/ADPM (<i>USP9X</i>)	1
PDI/PEA/AGD/ADPM (<i>FBXO11</i>)	1	Surdez neurosensorial progressiva	1

Ambiental			
Patologia	n	Patologia	n
Hipoplasia foveal com nistagmo congênito (síndrome alcoólico fetal)	1	Suspeita de miopia fústre após estatinas	1

Não encontrada a etiologia/em estudo			
Patologia	n	Patologia	n
Alterações do neuro desenvolvimento	1	Microftalmia	1
Carcinoma multicêntrico da mama	1	Osteoporose associada à amamentação grave	1
Cataratas Congênitas	1	Patologia cardíaca neonatal	1
Crises epiléticas	1	PDI/PEA/AGD/ADPM	34
Descinesia ciliar primária	1	PDI/PEA/AGD/ADPM + ATRESIA ESOFÁGICA	1
Dismorfias	1	PDI/PEA/AGD/ADPM + Epilepsia	2
Distrofia retiniana	3	PDI/PEA/AGD/ADPM + Suspeita de α-Talassemia	1
Doença de Parkinson (idade jovem)	1	PDI/PEA/AGD/ADPM com regressão	9
Encefalopatia	1	PDI/PEA/AGD/ADPM e dismorfismo	1
Epilepsia com episódios Stroke-Like	1	Polimicrogria com atrofia cortical	1
Epilepsia em contexto de displasia cortical	1	Polineuropatia sensitivo-motora sugestiva de Charcot Marie Tooth	1
Epilepsia mioclônica	1	Polipose	2
Fragilidade óssea	1	Síndrome Polimalformativa	1
Hipertricoses	1	Suspeita de displasia ectodérmica (<i>RHOA</i>)	1
Hipoacusia bilateral	1	Suspeita de displasia óssea	1
Hipopontia	1	Suspeita de distrofia retiniana	1
Hipoplasia das unhas (2º dedo da mão esquerda e 5ºs dedos dos pés)	1	Suspeita de doença do tecido conjuntivo	1
Hipotonia neonatal major	1	Suspeita de doença mitocondrial	1
Lisencefalia	1	Suspeita de miopia + fenda Labial	1
Má evolução estatura ponderal	2	Suspeita de patologia pulmonar hereditária	1
Malformações arteriovenosas	1	Suspeita de polineuropatia	1
Manchas CAL (+6)	1	Suspeita de retinose pigmentar	1

Tabela 2 Diagnóstico de patologia genética – patologias observadas conforme a sua hereditariedade

4.3.2. Consultas de Aconselhamento Genético

A prática do aconselhamento genético não se resume às consultas descritas aqui, mas dado este aconselhamento ter sido o motivo de referência, inclui-se numa seção à parte.

Os utentes referenciados para a consulta de aconselhamento genético (AG) podem já ter um diagnóstico clínico ou molecular ou, alternativamente, têm um familiar direto com um diagnóstico de patologia hereditária e procuram a consulta para compreender o risco e necessidade de seguimento. Muitas destas consultas passam por explorar os antecedentes familiares, o que constitui um desafio dado muitos utentes nem sempre trazerem informação precisa sobre os familiares, o que pode necessitar de uma consulta adicional para completar informação. A(s) patologia(s) alvo da consulta são explicadas detalhadamente, considerando não apenas as implicações médicas, mas também as implicações culturais, os riscos de recorrência e as opções reprodutivas disponíveis.

No contexto de um utente saudável que possui um familiar diagnosticado com uma doença genética e que deseja ser submetido a um teste para determinar o risco de possuir a mesma variante patogénica, como é o caso da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), estamos perante um teste pré-sintomático. Estes testes são fundamentais para a identificação precoce de predisposições genéticas, permitindo uma melhor gestão da saúde futura do indivíduo. De acordo com a Lei n.º 12/2005, de 26 de janeiro, que regula a proteção da informação genética pessoal e de saúde, a realização de qualquer teste genético, incluindo os testes pré-sintomáticos, requer o consentimento informado do utente. Este consentimento não se limita à mera assinatura de um documento, mas constitui um processo abrangente onde todas as informações pertinentes são devidamente explicadas ao utente. Este processo envolve a informação detalhada, onde o utente deve ser informado de forma clara e compreensível sobre o propósito do teste, os procedimentos envolvidos, os possíveis riscos e as consequências dos resultados. Esta informação deve incluir tanto as implicações médicas quanto as implicações psicológicas e sociais dos resultados do teste.

Na lei, está expressamente escrito: “a realização do teste pré-sintomático ou preditivo tem ainda como condição uma avaliação psicológica” Este acompanhamento é crucial para assegurar que o utente está psicologicamente preparado para lidar com a potencial

descoberta de ser portador de uma variante genética associada a uma doença grave. O suporte psicológico ajuda a preparar o utente para as possíveis implicações emocionais e a tomada de decisões informadas sobre a sua saúde e bem-estar. O consentimento deve ser obtido de forma voluntária, sem pressões externas, garantindo que o utente compreende completamente as informações fornecidas e que toma a decisão de se submeter ao teste de forma autónoma e informada. A lei assegura que todos os dados genéticos obtidos são tratados com o mais alto nível de confidencialidade e segurança. Os resultados devem ser comunicados ao utente de forma clara e compreensível, respeitando a privacidade e os direitos individuais. Este processo de preparação e consentimento informado é essencial para garantir que os testes pré-sintomáticos são conduzidos de forma ética e responsável, respeitando os direitos dos utentes e proporcionando-lhes as ferramentas necessárias para lidar com os resultados e tomar decisões informadas sobre a sua saúde futura.

Indivíduo afetado/portador			
Patologia	n	Patologia	n
Hereditariedade autossômica dominante			
Câncer da mama	2	Neuropatia hereditária com suscetibilidade a paralisia por pressão	1
Câncer da mama (<i>BRAC1</i>)	1	PAF	1
Câncer da mama (<i>BRCA2</i>)	1	Paraparesia espástica (<i>KIF5A</i>)	1
Câncer mama e pâncreas	1	Paraparesia espástica tipo 3A (<i>ATL1</i>)	1
Cardiomiopatia hipertrófica (<i>MYBPC3</i>)	1	Patologia associada ao gene <i>SOX2</i>	1
Insuficiência ovariana prematura (<i>TP63</i>)	1	PDI/PEA/AGD/ADPM	1
Neurofibromatose tipo 1 (<i>NF1</i>)	2	Síndrome de Noonan (<i>PTPN11</i>)	2
Hereditariedade autossômica recessiva			
Ataxia congênita (<i>ATP8A2</i>)	1	Distúrbio congênito da glicosilação	1
Atrofia muscular espinal (<i>SMN1</i>)	1	Hipotricose com distrofia retiniana (<i>CDH3</i>)	1
Atrofia muscular espinal tipo 4 (<i>SMN1+SMN2</i>)	1	Síndrome de Aicardi-Goutieres	1
Charcot Marie Tooth tipo 2 (<i>KIF1A</i>)	1	Suspeita de síndrome Bardet-Biedl	1
Companheira com α -talassemia + hemoglobulina S	1	α -talassemia + hemoglobulina S	1
Hereditariedade ligada ao X			
PDI/PEA/AGD/ADPM e anemia microcítica	1		
Cromossomopatias			
Síndrome de microdeleção 18p	1		
Ambiental			
Síndrome de exposição fetal ao Valproato	1		
Não encontrada a etiologia/em estudo			
Paraparesia espástica	1	PDI/PEA/AGD/ADPM e nistágmo	1
PDI/PEA/AGD/ADPM	2	PDI/PEA/AGD/ADPM/ADPM	1
PDI/PEA/AGD/ADPM e anemia microcítica	1	Pseudoxantoma elástico	1

História familiar			
Patologia	n	Patologia	n
Hereditariedade autossômica dominante			
HxF CADASIL	1	HxF hipertremia maligna (<i>RYR</i>)	1
HxF câncer	5	HxF Huntington	2
HxF câncer colorretal	2	HxF MADD	2
HxF câncer gástrico	1	HxF neoplasias	1
HxF câncer mama	3	HxF neurofibromatose tipo 1	2
HxF câncer mama (<i>BRCA1</i>)	1	HxF oftalmopatia externa progressiva crônica (<i>POLG</i>)	1
HxF câncer mama + AP melanoma	1	HxF osteogênese imperfeita	1
HxF câncer mama + câncer utero	1	HxF PAF	5
HxF câncer ovário	1	HxF PAF + osteocondromas múltiplos	1
HxF cardiomiopatia dilatada	1	HxF Parkinson	2
HxF cardiomiopatia dilatada (<i>TTN</i>)	1	HxF polipose	1
HxF cardiomiopatia hipertrófica	3	HxF polipose associada ao gene <i>MUTYH</i>	1
HxF cardiomiopatia hipertrófica (<i>MYBPC3</i>)	3	HxF pseudohipoparatioidismo tipo 1B	4
HxF citopatia mitocondrial	1	HxF síndrome de Lynch	2
HxF CNV patogênica	1	HxF síndrome de Lynch (<i>MSH2</i>)	1
HxF demência frontotemporal	3	HxF síndrome de osteocondromas múltiplos hereditários	1
HxF demência frontotemporal (<i>GRN</i>)	2	HxF síndrome de osteocondromas múltiplos hereditários (<i>EXT1</i>)	1
HxF demência frontotemporal (<i>C9ORF72</i>)	1	HxF síndrome de predisposição para câncer	1
HxF demência frontotemporal (<i>GRN</i>)	2	HxF síndrome de predisposição para câncer mama e ovário	1
HxF displasia cleidocraneana	1	HxF síndrome de predisposição para câncer mama e ovário (<i>PALB2</i>)	1
HxF distrofia muscular (<i>PMDK</i>)	1	HxF síndrome de predisposição para câncer mama e ovário (<i>RAD51C</i>)	1
HxF epilepsia refratária	3	HxF translocação desequilibrada	1
HxF hipercolesterolemia familiar (<i>LDLR</i>)	1		
Hereditariedade autossômica recessiva			
HxF atrofia muscular espinal (<i>SMN1</i>)	3	HxF doença de Stargardt	2
HxF atrofia muscular espinal	4	HxF estado de portador de mucopolissacaridose tipo IIIC	1
HxF CANVAS	1	HxF hipotricose com distrofia retiniana (companheira) (<i>CDH3</i>)	1
HxF citopatia mitocondrial	1	HxF osteogênese imperfeita	1
HxF distrofia dos cones e bastonetes	1	HxF polipose (<i>MUTYH</i>)	2
HxF distrofia dos cones e bastonetes (<i>CEP250</i>)	1	HxF retinose pigmentar	2
HxF distúrbio congênito da glicosilação	2	HxF síndrome Niemann-Pick disease tipo C (<i>NPC</i>)	1
Hereditariedade ligada ao X			
HxF distrofia muscular de Duchenne	2	HxF retinose pigmentar	1
HxF Síndrome de McLeod	2		
Cromossomopatias			
HxF PDI/PEA/AGD/ADPM	1		
Mitocondrial			
HxF Citopatia mitocondrial	2		
Não encontrada a etiologia/em estudo			
HxF Alzheimer	2	HxF linfoma	1
HxF câncer	6	HxF mieloma múltiplo	1
HxF doença mitocondrial	1	HxF neuropatia axonal	1
HxF esclerose lateral amiotrófica	1	HxF PDI/PEA/AGD/ADPM	7
HxF fragilidade óssea	1	HxF surdez neurossensorial progressiva	2

Tabela 3 Aconselhamento genético – patologias observadas conforme a sua hereditariedade

4.3.3. Consultas de Diagnóstico Pré-Natal

Como em todas as consultas, é imperativo compreender a razão pela qual o utente, ou neste caso, o casal, foi referenciado para a consulta e quais as suas motivações. Este processo inicia-se com a elaboração de um heredograma detalhado. Adicionalmente, é essencial obter um panorama sobre o desenvolvimento da gravidez, se aplicável, e o seu seguimento clínico. Dependendo da patologia suspeita ou do diagnóstico preliminar, pode ser necessário realizar testes primeiramente no(a) companheiro(a).

Caso se verifique a necessidade de estudar o feto após a avaliação inicial, pode ser requisitado um exame invasivo para confirmação do diagnóstico. Nesta fase, é crucial explicar ao casal as diversas técnicas disponíveis e os riscos associados a cada uma delas, para que possam tomar uma decisão informada e adequada à sua situação específica.

Este processo de comunicação e esclarecimento é fundamental para assegurar que o casal compreende plenamente todas as implicações médicas e está preparado para fazer escolhas conscientes e refletidas. A explicação detalhada das técnicas invasivas, como a amniocentese ou a biópsia das vilosidades coriônicas, inclui a descrição dos procedimentos, os potenciais benefícios e os riscos, tanto para a mãe quanto para o feto. Assim, os futuros pais podem ponderar todas as opções com o apoio e a orientação dos profissionais de saúde.

O objetivo final é proporcionar ao casal o máximo de informação e suporte, permitindo-lhes tomar decisões que sejam as mais benéficas para o seu contexto familiar e para a saúde do futuro bebé. Este processo enfatiza a importância de uma abordagem personalizada e humanizada no aconselhamento genético e no acompanhamento pré-natal, assegurando que todas as ações são tomadas com base em consentimento plenamente informado e consciente.

Hereditariedade autossómica dominante			
Patologia	n	Patologia	n
Cataratas congénitas (<i>MAF</i>)	1	Miopatia (<i>TTN</i>)	2
Distrofia retiniana (<i>PROM1</i>)	2		

Hereditariedade autossómica recessiva			
Patologia	n	Patologia	n
Ataxia cerebral	1	Doença de Stargardt	1
Acidura metilmalonica cbl b	2		

Tabela 4 Diagnóstico pré-natal – patologias observadas conforme a sua hereditariedade

4.3.4. Consultas Banco de Gâmetas

Estas consultas realizam-se num momento conveniente para os dadores, durante as quais são conduzidos estudos destinados a excluir a presença das doenças genéticas mais prevalentes na população. Entre as patologias investigadas estão a Fibrose Quística, a Síndrome do X-frágil e a Atrofia Muscular Espinhal. Adicionalmente, são efetuados estudos do cariótipo e eletroforese de hemoglobina. Caso se verifique a confirmação de uma patologia ou se surja algum achado incidental, o dador é prontamente contactado para agendar uma consulta de seguimento e esclarecimento.

4.3.5. Consultas Psicologia

Nas consultas de psicologia genética, são atendidas pessoas de diferentes faixas etárias que têm ou estão em risco de desenvolver diversas patologias. As consultas que o aluno acompanhou concentraram-se em dois tipos principais: consultas de psicologia para indivíduos que se encontram no processo de realização de testes pré-sintomáticos e avaliações cognitivas, especialmente de crianças com Perturbação do Desenvolvimento Intelectual (PDI).

Nas consultas destinadas a indivíduos em processo de estudo pré-sintomático, são discutidas expectativas, receios, suporte familiar, e a quem será comunicado o resultado. Além disso, aborda-se o planeamento da vida com base nos possíveis resultados, positivos ou negativos, entre outras questões pertinentes.

Nas consultas focadas em avaliações cognitivas, é realizada uma série de perguntas e exercícios que variam conforme a idade do paciente, com o objetivo de avaliar a sua capacidade cognitiva. Estas avaliações são essenciais para entender melhor o desenvolvimento intelectual dos pacientes e para fornecer um acompanhamento adequado e direcionado às suas necessidades específicas.

4.4. Nota relativa aos pontos 4.3.1 a 4.3.4

É importante salientar que nenhum teste é realizado sem o prévio consentimento informado do utente. Para formalizar este consentimento, o utente assina um documento específico, denominado folha de consentimento informado. Este processo é fundamental para assegurar que o utente está plenamente consciente das implicações e possíveis consequências do teste a ser realizado.

A obtenção do consentimento informado é um processo rigoroso e essencial que envolve a explicação detalhada ao utente sobre a natureza do teste, os seus objetivos, os benefícios e os riscos associados. Além disso, são abordadas questões relativas à confidencialidade dos resultados e à forma como os dados serão utilizados. Este processo visa garantir que o utente tome uma decisão informada e voluntária, sem qualquer tipo de coação ou pressão.

A assinatura da folha de consentimento informado representa, assim, a formalização do acordo do utente para a realização do teste, após ter recebido todas as informações necessárias e ter tido a oportunidade de colocar quaisquer questões ou expressar dúvidas. Este procedimento é uma prática padrão nas consultas de aconselhamento genético e constitui um pilar fundamental na relação entre os profissionais de saúde e os utentes, assegurando o respeito pelos direitos e pela autonomia dos indivíduos.

4.5. Outras atividades assistenciais

Além de preparar, assistir e realizar consultas, o aluno também elaborou diversos relatórios clínicos, os quais estão disponíveis na tabela seguinte.

Género	Idade	Motivo
Mulher	32	Portadora da variante familiar (<i>BRCA2</i>)
Mulher	19	Portadora da variante familiar (<i>MYBPC3</i>)
Mulher	22	Não portadora da variante familiar (<i>NOTCH3</i>)
Mulher	27	Não portadora da variante familiar (<i>DMPK</i>)
Mulher	41	Carta de referência devido a história pessoal de cancro em idade jovem
Mulher	58	Não portadora da variante familiar (<i>DMD</i>)
Mulher	56	Não portadora da variante familiar (<i>DMD</i>)
Homem	57	Portador de variante patogénica (<i>SMN1</i>)
Homem	72	Portador de variante patogénica (<i>ABCC6</i>)
Homem	36	Portador de variante patogénica (<i>BRCA1</i>)
Homem	53	Não portadora da variante familiar (<i>TTR</i>)
Homem	62	Não encontrada causa genética para polipose
Homem	36	Portador de variante patogénica (<i>APC</i>)

4.6. Comentário final

O estágio de Genética Clínica constituiu uma experiência de aprendizagem constante e profundamente enriquecedora. Durante estes meses, o aluno teve a oportunidade de contactar com uma vasta gama de patologias, aplicando na prática os conhecimentos adquiridos no primeiro ano do mestrado.

Embora a maior parte das consultas tenha sido realizada sob a supervisão da Doutora Célia Azevedo Soares, o aluno também teve a oportunidade de observar e aprender com outros especialistas, enriquecendo assim a sua formação.

Acompanhar de perto o trabalho da Doutora Célia Azevedo Soares foi particularmente valioso. O aluno aprendeu a adaptar-se a um volume de trabalho considerável e participou em diversas atividades e tarefas com as quais não tinha tido contacto anteriormente. A capacidade da Doutora Célia Azevedo Soares de demonstrar empatia e compaixão, colocando sempre os interesses dos utentes em primeiro lugar, foi algo que o marcou profundamente.

Devido às patologias mais comuns seguidas pela Doutora Célia Azevedo Soares, nomeadamente patologias oftalmológicas e auditivas, o aluno teve a oportunidade de observar consultas que são menos frequentes ou até inexistentes para outros colegas. Estas consultas apresentavam a particularidade de envolverem utentes com limitações visuais severas, com pouca ou nenhuma capacidade auditiva, ou ambas, o que tornava o ambiente clínico ainda mais desafiante. Observar e participar nestas consultas, para as quais tinha pouca ou nenhuma preparação prévia, foi extremamente positivo e enriquecedor, proporcionando ao aluno ensinamentos valiosos que levará consigo para o futuro.

Em suma, este estágio proporcionou ao aluno uma experiência excecional, que contribuiu significativamente para o seu crescimento pessoal e profissional. Este desenvolvimento foi em grande parte devido à orientação da Doutora Célia Azevedo Soares, mas também ao acolhimento caloroso e à disposição para ensinar demonstrada por todos os membros da unidade.

5. Estágios Laboratoriais

O laboratório do CGMJM está estruturado em diferentes unidades, nomeadamente a Unidade de Citogenética, a Unidade de Biologia Molecular e a Unidade de Bioquímica Genética. Dada a relevância do papel do aconselhador genético como intermediário entre o laboratório, o clínico e o utente, o aluno teve a oportunidade de conhecer detalhadamente o trabalho desenvolvido nestas três unidades.

Durante o tempo que passou em cada uma destas unidades, o aluno pôde observar técnicas inovadoras e relembrar algumas que já conhecia do seu percurso académico. Foi possível entender o percurso que uma amostra segue desde o momento em que entra no laboratório até à finalização do processo, culminando na elaboração do relatório. Apesar de não ter observado diretamente a elaboração dos relatórios, compreender a totalidade dos processos realizados nestas unidades, perceber o seu funcionamento, organização e tempos de espera tornou o estágio anual significativamente mais completo. Assim, foi possível aprender a iniciar o processo de consulta com o utente, compreender o que ocorre quando o clínico solicita um teste genético e, finalmente, quando o resultado é devolvido ao clínico para ser entregue ao doente.

As atividades que o estudante realizou nos diferentes serviços foram diversas. Contudo, conseguiu obter uma visão global do processo e entender como as diferentes unidades se interligam, por exemplo, quando é necessário solicitar exames de um mesmo doente a mais de uma unidade.

Em suma, o aluno considera que as semanas dedicadas a cada uma destas unidades foram de extrema importância para o seu desenvolvimento profissional, representando uma grande mais-valia para a abrangência e profundidade do estágio anual. Esta experiência permitiu-lhe adquirir uma visão integrada dos processos laboratoriais e a sua relação com a prática clínica, fortalecendo a sua capacidade de atuar eficazmente como ponte entre o laboratório e o contexto clínico.

6. Projeto de Investigação

O segundo ano do mestrado inclui a realização de um projeto de investigação na área do AG, que culmina na publicação de um artigo científico. A paixão do aluno pela área da Oncogenética, aliada ao desejo de proporcionar aos utentes os melhores e mais personalizados cuidados possíveis, resultará na produção e publicação de dois artigos científicos com a mesma temática. Um dos artigos será uma carta ao editor, enquanto o outro um artigo original. Esta experiência não só enriqueceu o conhecimento e competências do estudante na área, como também contribuiu para a disseminação de informação relevante e atualizada sobre como partilhar informação, permitindo um impacto positivo na prática clínica e no acompanhamento dos doentes.

Os dados desempenham um papel central nos cuidados de saúde modernos, constituindo a base para o diagnóstico, os planos de tratamento e os cuidados aos doentes. No entanto, o verdadeiro potencial dos dados não reside apenas na sua recolha, mas também na sua interpretação e comunicação eficazes. Quando os doentes compreendem os dados que lhes são apresentados, isso pode ter um impacto significativo na sua perceção do risco e conduzir a mudanças de comportamento positivas. A visualização de dados de cuidados de saúde emerge, assim, como uma ferramenta poderosa, transformando informações médicas complexas em conhecimentos claros e acionáveis.

Os dados genéticos exemplificam uma forma de informação particularmente complexa no setor da saúde. A compreensão exata destes dados é crucial para que os doentes integrem a perceção do risco nos seus processos de tomada de decisão. Esta compreensão pode levar a modificações de comportamento ou a decisões informadas relativamente a estratégias de acompanhamento. Um bom exemplo é a compreensão do risco de cancro associado a formas hereditárias de predisposição para a doença.

O aconselhamento genético, uma área especializada da medicina genética, desempenha um papel vital neste processo. Definido como "o processo de ajudar as pessoas a compreenderem e a adaptarem-se às implicações médicas, psicológicas e familiares das contribuições genéticas para a doença" (Resta et al., 2006), o aconselhamento genético fornece aos doentes os conhecimentos necessários para compreenderem o seu potencial risco de cancro. Permite-lhes extrair um significado pessoal desta informação e tomar decisões autónomas e informadas sobre testes genéticos, rastreio do cancro e medidas preventivas.

Tradicionalmente, os profissionais de saúde têm-se baseado em descrições orais para transmitir o risco de cancro associado a um gene específico. No entanto, os estilos individuais de processamento de informação variam. A visualização de dados oferece uma abordagem complementar promissora para melhorar a comunicação e a compreensão do risco. Apesar das múltiplas estratégias de visualização de dados, os fatores que influenciam a compreensão de dados genéticos permanecem largamente inexplorados na população portuguesa.

Esta lacuna de conhecimento é particularmente relevante tendo em conta o contexto histórico de Portugal, caracterizado por um menor nível de escolaridade. Em 2023, mais de 50,5% da população não possuía um diploma do ensino secundário. Dada esta composição demográfica, é crucial adaptar as técnicas de visualização de dados especificamente para a população portuguesa (Pordata, maio de 2024).

Com este projeto, estão a ser iniciados esforços de investigação para explorar as preferências dos pacientes portugueses na visualização dos riscos genéticos de cancro. Acredita-se que estes estudos beneficiarão os doentes de genética médica e fornecerão conhecimentos aplicáveis a outras áreas da medicina. Além disso, é essencial reconhecer as potenciais limitações da generalização de resultados de estudos realizados em populações com diferentes contextos educacionais e culturais. Ao realizar investigação específica para a população portuguesa, podemos assegurar que as ferramentas de visualização de dados são otimizadas para uma comunicação eficaz e para a capacitação dos doentes neste panorama único de cuidados de saúde.

7. Atividade Científica

- Apresentação oral na reunião de serviço do artigo “Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature update centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors”;
- Participação no workshop “Dados na Saúde”;
- Participação no webinar “Pharmacogenomics with Franklin: Navigating the Future, Franklin by Genoox”;
- Participação no seminário “Genetic counselling and the communication of risk information within the family”, Professor Angus Clarke (Universidade de Cardiff);
- Participação no seminário + workshop “Trajectories of patient decision-making about genetic testing”, Professor Angus Clarke e Dr. Shane Doherty (Universidade de Cardiff);
- Participação no seminário “Automated reanalysis of genomic data”, Danya Vears;
- Apresentação de um E-Poster no Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM);
- Participação no 20º Simpósio da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas;
- Participação na “SPDM Satellite Meeting - Phenylketonuria under the spotlights”;
- Apresentação oral na reunião de serviço “Visualização de dados no aconselhamento genético”;
- Organização e participação “A Genética na Medicina Geral e Familiar”;
- Tradução do consentimento informado “(Epi)genetic study of imprinting diseases” (Molecular (epi)genetics Lab BioAraba Health Research Institute)

8. Anexos

Nota: No anexo 8.1, encontra-se o relatório complementar desenvolvido pelo aluno e pela sua colega Bibiana Ribeiro, com o intuito de contribuir para uma avaliação mais robusta dos estágios laboratoriais. Embora a elaboração deste relatório não tenha sido solicitada, os alunos acreditam que a sua inclusão foi pertinente para fornecer um maior suporte e fundamentação durante o processo de avaliação dos estágios.

8.1. Relatório complementar dos estágios laboratoriais

O período dedicado à experiência laboratorial, realizado no Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, visou proporcionar uma compreensão aprofundada das metodologias e processos laboratoriais que fundamentam os testes genéticos, essenciais para a prática do aconselhamento genético. O aconselhador genético pode atuar como um elo de ligação complementar entre o clínico, o utente e o laboratório. Os principais objetivos deste estágio laboratorial foram:

- Familiarização com os procedimentos laboratoriais: desde a receção e preparação das amostras até à execução dos testes e interpretação dos resultados.
- Integração de conhecimentos clínicos e laboratoriais: compreender como os resultados laboratoriais são gerados, validados e integrados na prática clínica, facilitando a interpretação e comunicação desses resultados aos utentes e clínicos.
- Desenvolvimento de competências técnicas: observar e participar, quando possível, nas técnicas laboratoriais, para entender melhor os fundamentos técnicos dos testes genéticos.
- Interpretação e comunicação de resultados: aprender a interpretar resultados dos testes genéticos e como comunicar essas informações de forma eficaz aos clínicos e utentes, destacando as implicações clínicas e possíveis recomendações de seguimento.
- Colaboração interdisciplinar: experienciar a dinâmica de trabalho da equipa multidisciplinar, participando em reuniões e discussão de casos.

Para uma compreensão abrangente dos diversos tipos de testes genéticos, das suas aplicações clínicas e das técnicas utilizadas, este período de estágio foi subdividido em três subperíodos para que compreendesse três valências laboratoriais: (1) unidade de Citogenética, (2) unidade de Genética Molecular e (3) unidade de Bioquímica Genética. Adicionalmente apresentamos uma breve descrição, com base na literatura, daquilo que

são as diferentes funções do aconselhador em contexto laboratorial, nomeadamente nos países onde estes já estão integrados numa gama variada de setores da saúde. Por fim, incluímos uma reflexão pessoal sobre o estágio.

8.1.1. Unidade de Citogenética:

Local	Unidade de Citogenética, CGMJM/ULSSA
Direção	Prof. Doutora Natália Oliva Teles
Orientador	Prof. Doutora Natália Oliva Teles
Duração	8 janeiro 2024 – 19 janeiro 2024
Avaliação	17 Valores

A unidade de Citogenética realiza diagnóstico citogenético pré- e pós-natal com objetivo de deteção e caracterização de anomalias cromossómicas constitucionais. Esta unidade também participa em projetos de investigação nacionais e internacionais.

Na fase inicial do estágio nesta unidade, familiarizámo-nos com o espaço, os profissionais que ali trabalham e os diferentes protocolos laboratoriais. Além disso, tivemos a oportunidade de rever com mais detalhe alguns conceitos teóricos com o auxílio dos manuais disponíveis no laboratório, nomeadamente o "ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature" [1].

Protocolos revistos/estudados:

- Protocolo das culturas normais em sangue periférico permite obter metafases a partir de uma cultura a curto prazo de linfócitos sanguíneos;
- Protocolo das culturas sincronizadas nos sangues periféricos permitem obter um maior número de metafases com cromossomas mais compridos comparativamente com as culturas normais a partir de uma cultura a curto prazo de linfócitos sanguíneos;
- Protocolo das culturas de líquidos amnióticos para obtenção de amniócitos a partir de culturas a longo prazo de líquidos amnióticos;
- Protocolo das culturas a longo prazo das vilosidades coriônicas;
- Protocolo das culturas de tecidos para obtenção de fibroblastos a partir de culturas a longo prazo de tecidos;

- Protocolo de bandeamento GTL para obtenção de cromossomas com bandas G, após aplicação de uma técnica utilizando uma enzima proteolítica (tripsina) e o corante (Leishman);
- Protocolo de bandeamento CBG para obtenção de cromossomas com bandas C, porque coram as regiões centroméricas após aplicação da técnica utilizando hidróxido de bário e o corante Giemsa, evidenciando a heterocromatina constitutiva;
- Protocolo de bandeamento AgNor para obtenção de metafases com cromossomas em que se evidencia a coloração NOR, ou seja, a região organizadora do nucléolo;
- Protocolo de FISH de sonda de sequência única (Cytocell): S.DiGeorge/VCFS, S.Smith-Magenis, S.Miller-Dieker.

O número de metafases a observar para estudo cromossómico convencional ou molecular pode variar ligeiramente de acordo com as informações clínicas anexas ao pedido. Na maioria dos casos (atraso global do desenvolvimento/perturbação do desenvolvimento intelectual, dismorfias, anomalias congénitas), analisam-se 5 metafases, sendo obrigatório visualizar cada banda claramente em pelo menos 2 metafases. Para além dessas, contam-se pelo menos mais 15 células, perfazendo sempre um mínimo de 20 células observadas. Para exclusão de mosaicismo, observam-se 30 metafases, das quais 5 são analisadas e 25 contadas (exemplos: mulheres com 3 ou mais abortamentos de repetição, diferenças da diferenciação sexual ou suspeitas clínicas de mosaicismo). Em determinados casos de mosaicismo (mosaicismo de baixa expressão), em que a linha minoritária representa uma percentagem igual ou inferior a 10%, observam-se 50 a 100 metafases, das quais 5 são analisadas e as restantes contadas. Para familiares de indivíduos com anomalias cromossómicas estruturais equilibradas ou não, incluindo cromossomas marcadores, analisam-se 5 metafases e exclui-se a anomalia em mais de 25 células (total de 30). Para posterior validação, geralmente feita por outro profissional especializado, e conforme rotina interna do laboratório, imprime-se uma imagem do kariograma para confirmação do resultado. Nos casos em que há mais do que uma linha celular imprime-se uma imagem do kariograma representativo de cada uma das linhas identificadas.

O kariótipo é solicitado quando se pretende detetar variantes estruturais de grande escala, tais como deleções, duplicações, translocações, inversões, inserções e cromossomas em anel. Embora existam algoritmos que visam detetar algumas destas anomalias a partir de sequenciação genómicas, as variantes estruturais são difíceis de detetar com sequenciação genómica de leitura curta e, por conseguinte, têm elevadas taxas de falsos positivos e falsos negativos. Algumas anomalias citogenéticas, como os cromossomas em

anel ou as translocações de braços de cromossomas inteiros, são impossíveis de detetar a partir de dados de NGS [2]. Em caso de suspeita de variantes estruturais, o teste tradicional do cariótipo é preferencial e pouco dispendioso.

Tivemos a oportunidade de observar e trabalhar com o software de edição utilizado pelo laboratório para separar e reorganizar os cromossomas, a fim de obter os cariogramas representativos. Inicialmente os cromossomas estão todos distribuídos aleatoriamente (figura 1), e com um software informático é possível recortar os cromossomas individualmente e ordená-los para obter o cariograma (figura 2).

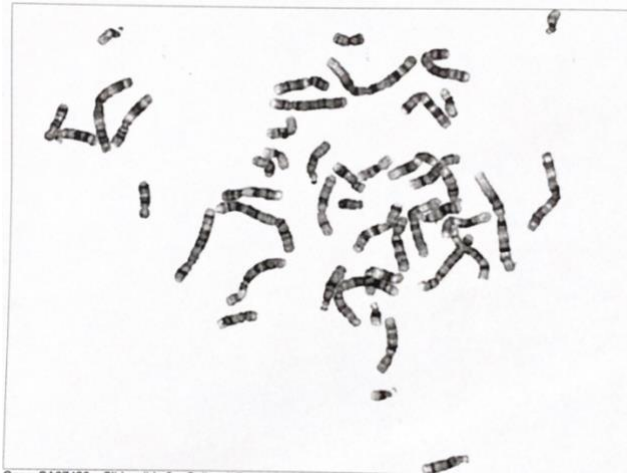


Figura 1 - Exemplo de metafase adequada para posterior organização e obtenção do cariograma.

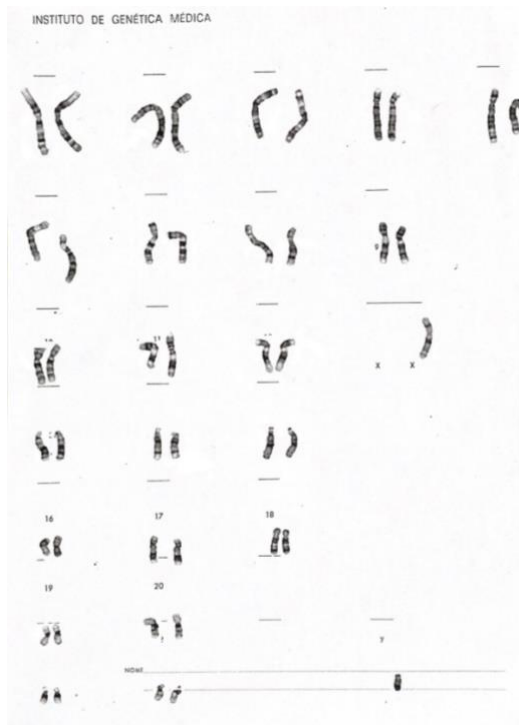


Figura 2 – Cariograma.46, XY

Foi possível observar a entrada e registo de algumas amostras, nomeadamente:

- amostra de uma mulher grávida com 31 anos com história familiar de trissomia 21 e de síndrome de Williams. Esta amostra chegou ao laboratório com o pedido de cariótipo e FISH 7. O cariótipo foi realizado por um profissional e confirmado/validado por um especialista, como parte do processo de validação interna. O FISH 7 corresponde ao protocolo de FISH de sequência única (com análise de 20 metafases) para a região 7q11.23 do Williams-Beuren.
- duas amostras de um casal com filha com síndrome Cri-du-chat para realização de cariótipo e FISH 5 (que inclui região da deleção do braço curto do cromossoma 5).
- duas amostras de um casal com histórico de abortamentos de repetição, com pedido de cariótipo.

Acompanhámos a fase inicial de preparação dessas amostras para as respetivas análises, nomeadamente a realização da “sementeira” em culturas sincronizadas de 96h. Geralmente fazem-se duas culturas para cada amostra: 5ml de meio para 0,5ml de sangue, sendo que os meios utilizados em F e F' são sempre meios comercialmente diferentes (outro passo de validação interna). A manipulação sincronizada nas amostras de sangue permite obtenção de metafases mais alongadas. Este processo é realizado com recurso à timidina, que interrompe a divisão celular, ficando 18h em estufa e no dia seguinte adiciona-se a deoxycidina para iniciar a divisão em simultâneo, finalizando com colcemide para parar a divisão em metafase.

Outra técnica que tivemos oportunidade de observar brevemente foi o MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*), utilizado para aneuploidias e CNVs, que não são detetadas em NGS ou sequenciação de Sanger. Antes de se iniciar o protocolo do MLPA, é feita a quantificação do DNA no espectrofotómetro Nanodrop®. O MLPA é uma análise rápida com baixo custo, mas com uma aplicabilidade em análises dirigidas (“targeted analysis”).

Durante o período de estágio nesta unidade tivemos oportunidade de acompanhar um caso muito interessante, que descrevemos a seguir com mais detalhe.

- Indivíduo do sexo masculino, com 17 anos. Quadro clínico: perturbação do desenvolvimento intelectual, tendência macrossómico e fenda lábio-palatina.

O cariótipo revelou um cromossoma marcador (isolado). Inicialmente, foi realizado o protocolo de MLPA, que detetou material extra no braço curto do cromossoma 8, sugerindo a possibilidade de uma translocação equilibrada num dos progenitores. Posteriormente, foi

realizado o protocolo de FISH para as regiões subteloméricas do cromossoma 8, onde se verificaram duas sondas marcadas para as regiões subteloméricas no marcador, sugerindo a presença de um neocentrómero. O passo seguinte foi o protocolo de MLPA específico das regiões subteloméricas do cromossoma 8, confirmando uma tetrassomia dessas regiões (ambas do cromossoma 8). Estudos com bandas CBG, específicas para as regiões centroméricas (DNA alfa-satélite), evidenciaram a inexistência deste DNA no cromossoma marcador. O protocolo de MLPA do centrómero teve um resultado normal, ou seja, não houve ligação ao neocentrómero.

Resumindo, o estudo citogenético convencional revelou um cariótipo masculino anormal, com 47 cromossomas, devido à presença um cromossoma marcador supranumerário em todas as células analisadas. Verificou-se uma tetrassomia da região subtelomérica 8p23.3, e uma trissomia da região 8p23, material presente entre as extremidades do cromossoma extra.

Posteriormente, obtivemos o resultado do array CGH realizado por um laboratório externo, que confirmou e detalhou a alteração genética presente neste indivíduo, compatível com o seu quadro clínico. Este estudo confirmou a existência de 4 cópias da região distal 8p23.3p23.1, com cerca de 7 Mb, e 3 cópias da região contígua 8p23.1, com cerca de 5 Mb, sobrepondo-se à região recorrente 8p23.1, que inclui, entre outros, o gene GATA4. A duplicação desta região está associada à Síndrome de Microduplicação 8p23.1, caracterizada por fenótipos muito variáveis, que incluem atraso do desenvolvimento, défice intelectual, dismorfias e cardiopatias congénitas. Fenda do lábio e palato, macrocefalia e otites também estão reportadas nestes pacientes.

Aneuploidias deste tipo podem surgir de novo no indivíduo afetado, mas em alguns casos podem resultar de desequilíbrios no contexto de inversões ou translocações equilibradas existentes na família. Neste contexto, para adequação do aconselhamento genético da família e melhor esclarecimento do quadro do utente, foi solicitada a referenciação dos pais à consulta de genética clínica.

8.1.2. Unidade de Biologia Molecular:

Local	Unidade de Biologia Molecular, CGMJM/ULSSA
Direção	Doutora Rosário Santos
Orientador	Doutora Rosário Santos

Duração	4 março 2024 – 8 março 2024
Avaliação	17 Valores

A unidade de Genética Molecular possui competências assistenciais e de investigação. São realizados estudos moleculares de diagnóstico pré e pós-natal de doenças hereditárias monogénicas, testes pré-sintomáticos e de rastreio de portadores.

Durante o período de estágio nesta unidade, foi possível compreender o processo de entrada e registo de amostras, a execução de diversas técnicas laboratoriais, a análise bioinformática de alguns testes genéticos baseados em NGS, e a redação de relatórios com os resultados. Os profissionais do laboratório desempenham diferentes funções, o que permite um modo de operação altamente otimizado. Por esse motivo, acompanhámos de perto o trabalho de diversos profissionais ao longo da semana, observando um pouco das várias técnicas desempenhadas.

A unidade de Genética Molecular recebe diversos tipos de amostras, como sangue periférico, sangue seco, líquido amniótico, vilosidades coriônicas e amnióticos em cultura. Quando uma amostra chega ao laboratório, o seu registo é efetuado por duas pessoas: a primeira realiza o processo completo de registo e a segunda faz a verificação para minimizar erros. Este processo é eficaz na redução de trocas de amostras ou outros erros associados à entrada e registo. Este controlo de qualidade interno visa garantir a melhor resposta possível por parte do laboratório.

Tivemos a oportunidade de observar a extração de DNA a partir de sangue periférico e sangue seco em cartão, seguida da quantificação do DNA extraído. Também foi possível observar a realização de PCR simples e multiplex, técnica que visa amplificar zonas específicas do DNA. Na realização da reação de PCR, é sempre necessário adicionar o(s) primer(s) correspondente(s) à região a amplificar.

Além disso, visualizámos os ficheiros resultantes da sequenciação de Sanger das amostras anteriormente amplificadas. A sequenciação de Sanger continua a ser a forma mais precisa de sequenciação de DNA, sendo utilizada principalmente para o diagnóstico de um único gene, para testar uma variante com uma sequência específica no contexto de testes genéticos preditivos em parentes em risco, testes de portadores de doença autossómica recessiva, testes pré-natais para variantes familiares conhecidas ou análises de segregação, para confirmar variantes identificadas pela sequenciação de NGS e para preencher lacunas nos dados de NGS. No entanto, esta técnica apresenta limitações, como

a sua aplicabilidade restrita a pequenos fragmentos de DNA (entre 300 a 1000 pares de bases), não ser rentável para sequenciar múltiplos genes em paralelo ou a mesma região em muitas amostras, e a incapacidade de detetar mosaicismo e baixas heteroplasmias.

Observámos o protocolo de NGS em termos práticos no laboratório, incluindo a extração do DNA e a preparação das bibliotecas genómicas. Na análise informática, foi-nos explicado todo o processo de alinhamento de sequências, filtragem de qualidade, identificação das variantes, anotação das variantes (nomenclatura, scores *in silico*, bases de dados populacionais e clínicas) e, por fim, uma outra filtragem com a definição das prioridades (gene ou doença, frequência alélica, tipo de herança). A requisição do tipo de teste deve incluir a descrição clínica e/ou motivo do pedido do estudo para auxiliar o laboratório na análise dos dados, uma vez que os resultados são correlacionados com a apresentação clínica do doente [2].

8.1.3. Unidade de Bioquímica Genética:

Local	Unidade de Bioquímica Genética, CGMJM/ULSSA
Direção	Doutora Dulce Quelhas
Orientador	Doutora Dulce Quelhas
Duração	11 março 2024 – 15 março 2024
Avaliação	17 Valores

A unidade de Bioquímica Genética é parte integrante do Centro de Referência nacional e internacional em Doenças Hereditárias do Metabolismo, reconhecido pelo seu papel no diagnóstico e monitorização terapêutica. Especializa-se em doenças lisossomais, doenças peroxissomais e defeitos congénitos da glicosilação.

Durante a semana de estágio nesta unidade tivemos a oportunidade de conhecer os profissionais e as suas variadas funções. Tal como nas unidades anteriores, os profissionais seguem um sistema de trabalho já muito bem otimizado, de forma a tornar todo o processo o mais eficiente e sustentável possível com os recursos disponíveis.

Ficámos a conhecer a forma como organizam os ficheiros e processos das famílias, tanto em formato físico quanto digital, enfatizando a importância da organização da informação para a eficiência na análise e interpretação dos resultados, além da manutenção da confidencialidade dos utentes.

04-03-12

Doença de Pompe

Portador da Doença de Pompe

[Variante Benigna, associada a Pseudodeficiência da atividade enzimática da alfa-glucosidase]

90
c.-32-13T>G
c. 1912 G>T (p. G638W)
Heterozigota composta

09
c.-32-13T>G

50
c. 1912 G>T (p. G638W)

89
c. 2710 G>A (p. D91N) [Benigna]

42
c.-32-13T>G

36

33
c.-32-13T>G
c. 2710 G>A (p. D91N) [Benigna]

31
c.-32-13T>G
c. 2710 G>A (p. D91N) [Benigna]

27
c. 2065G>A (p. Glu689Lys) [Benigna]

25
c. 1912 G>T (p. G638W)
c. 2710 G>A (p. D91N) [Benigna]

26
c. 2710 G>A (p. D91N) [Benigna]

O heredograma A abrange três gerações. O probando, do sexo feminino, representado por um círculo e identificado com uma seta (II1) tem doença de Pompe sob a forma de heterozigotia composta. Os indivíduos II2, II3, II5, III1, III2 e III4 são portadores da doença de Pompe (com apenas uma variante patogénica). Adicionalmente, há uma variante benigna presente nos indivíduos II4, III1, III2, III3, III4, III5, associada a pseudodeficiência enzimática da alfa-glucosidase.

37

enzimática da alfa-glucosidase ácida numa amostra de sangue fresco ou seco ou por teste genético, para caracterização das variantes presentes no gene *GAA*.

A pseudodeficiência enzimática da alfa-glucosidase, igualmente identificada nestes indivíduos, determina uma reduzida atividade da alfa-glucosidase, porém a maioria dos indivíduos mantém-se assintomáticos durante toda a vida. Este é um caso em que o estudo tanto dos marcadores bioquímicos como o estudo genético são essenciais para o diagnóstico da doença.

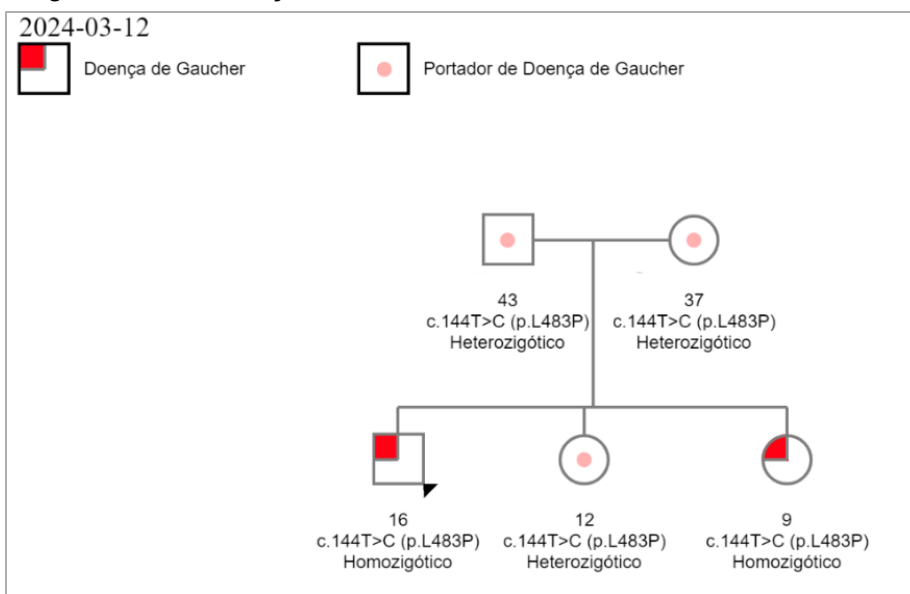


Figura 4 - Heredograma B

No heredograma B estão representadas duas gerações de uma família. O probando, do sexo masculino, representado por um quadrado e identificado uma seta tem doença de Gaucher. A irmã mais nova também é afetada pela doença. A irmã do meio e os pais são portadores da doença, possuindo apenas uma variante patogénica.

A doença de Gaucher tipo 1 é uma doença de transmissão autossómica recessiva, crónica, progressiva e que pode atingir vários órgãos. É causada por um défice de uma enzima – glucocerebrosidase – que é responsável por digerir um lípido, glucocerebrósido, que se acumula dentro dos lisossomas. A produção da enzima é regulada pelo gene *GBA* (cromossoma 1). Se este gene apresentar variantes patogénicas causadoras de doença, pode existir uma redução da atividade da enzima que leva, por sua vez, à acumulação de substâncias dentro dos lisossomas que estão presentes em vários tecidos e órgãos, como por exemplo o baço, o fígado e a medula óssea. Atualmente não existe uma cura para a doença de Gaucher, mas existem tratamentos dirigidos à doença que ajudam a controlar e reduzir de forma significativa os sintomas dos doentes, nomeadamente a terapêutica de substituição enzimática e a terapêutica de redução do substrato. O diagnóstico é

confirmado pela determinação de atividade enzimática da glucocerebrosidase, numa amostra de sangue, fresco ou seco em papel de filtro, ou por teste genético pela caracterização das variantes presentes no gene *GBA*.

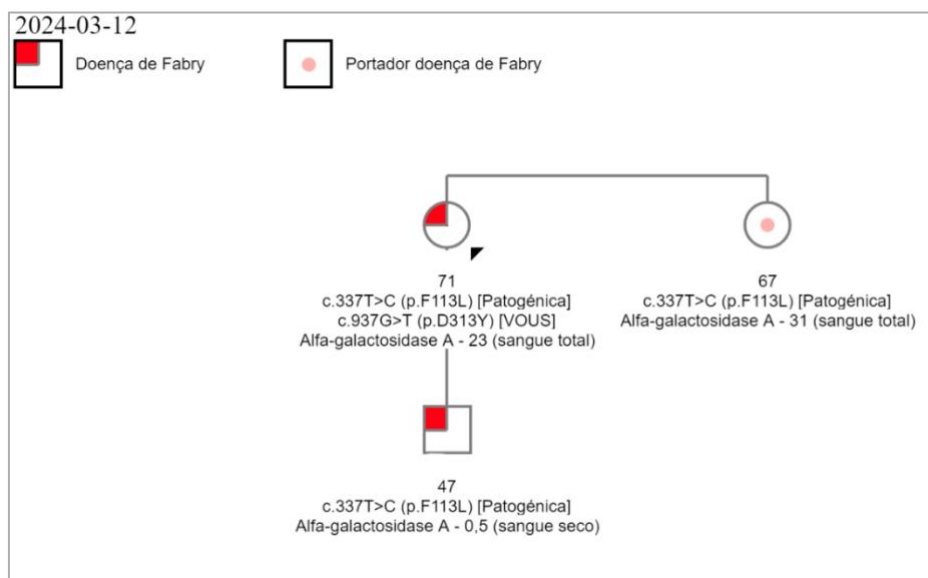


Figura 5 - Heredograma C

Relativamente ao heredograma C, observam-se duas gerações de uma família. O probando, do sexo feminino, representado por um círculo e identificado com uma seta tem doença de Fabry, apresentando uma variante patogénica e uma variante de significado clínico incerto (VOUS). A irmã é portadora da variante patogénica, mas não apresenta a doença. O filho apresenta a mesma variante patogénica da mãe e da tia, mas em hemizigotia.

A doença de Fabry é uma doença do metabolismo hereditária ligada ao X, do grupo das doenças de sobrecarga lisossomal. É causada pela deficiência de atividade de uma enzima denominada alfa-galactosidase A, que existe no lisossoma. A produção da enzima é controlada pelo gene *GLA*, que se localiza no cromossoma X. Esta enzima desempenha um papel importante no metabolismo lipídico (das gorduras), sendo necessária para a degradação de alguns destes produtos. Alterações patogénicas no gene *GLA*, podem levar à ausência ou à diminuição de atividade da alfa-galactosidase A com a consequente acumulação de lípidos nos tecidos e órgãos. Como resultado, os esfingolipídeos, particularmente o GB3, acumulam-se nos lisossomas das células de diferentes tecidos e órgãos (incluindo coração, rim, vasos, entre outros), podendo alterar progressivamente a função e estrutura celular/ tecidular e ocasionar lesão dos respetivos órgãos, com envolvimento e manifestações de magnitude e intensidade variáveis. Não há uma terapêutica curativa, mas existem tratamentos específicos para a Doença de Fabry,

nomeadamente terapêutica de substituição enzimática (agalsidase alfa e agalsidase betae) e terapêutica com chaperone (migalstat). O diagnóstico é confirmado nos indivíduos 46,XY pela determinação de atividade enzimática de alfa-galactosidase A, numa amostra de sangue, a fresco ou mesmo seco em papel de filtro. Nos indivíduos 46,XX é necessário teste genético, para caracterização da(s) variante(s) causal(ais) e, por vezes, estudo do padrão de inativação/metilação do cromossoma X.

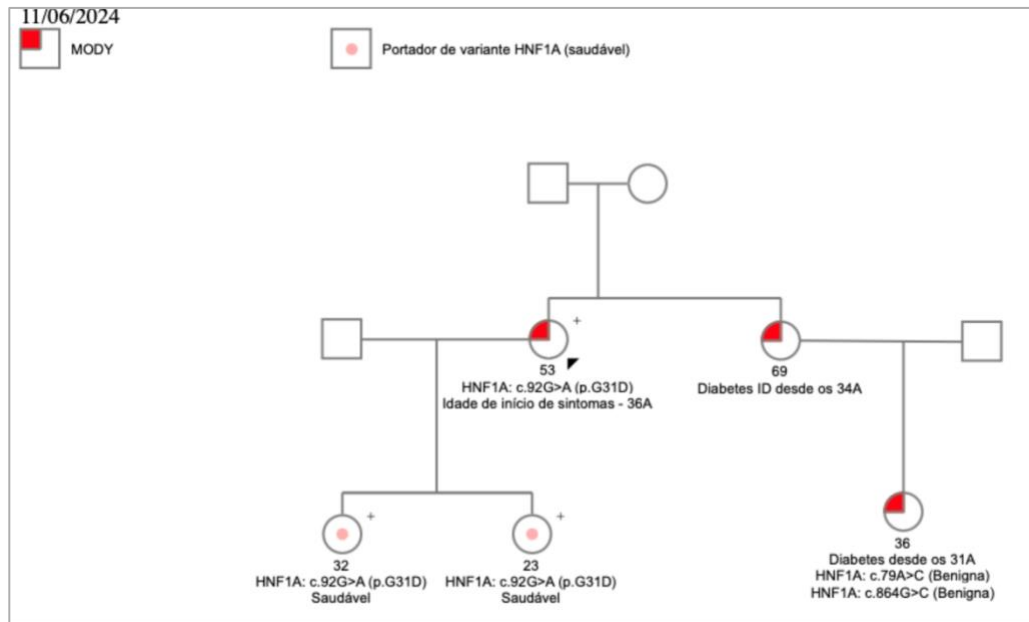


Figura 6 - Heredograma D

No heredograma D estão representadas três gerações. As duas irmãs II2 e II3 têm MODY - Maturity Onset Diabetes of the Young, diagnosticado aos 36 anos e aos 34 anos respetivamente.

A mulher II2 tem uma variante no *HNF1A* provável causa do fenótipo MODY tipo III. As suas filhas saudáveis foram testadas e são ambas portadoras da variante, e deverão estar já a realizar vigilância de rotina da glicemia de modo a prevenir complicações micro e macrovasculares de hiperglicemia a longo prazo. Esta alteração genética está associada a uma penetrância elevada (65% aos 25 anos e 79% aos 35 anos). Nos indivíduos com MODY tipo III, normalmente, na infância ou no início da adolescência, existe tolerância à glucose dita “normal”; no entanto, antes de desenvolver sintomatologia da diabetes, os heterozigotos *HNF1A* apresentam uma disfunção progressiva das células β , um aumento da sensibilidade à insulina e glicosúria. Os testes orais de tolerância à glucose nas fases iniciais tendem a mostrar um aumento muito grande da glucose, normalmente >90 mg/dL.

A mulher II3 e a sua filha permaneciam sem diagnóstico genético na data da realização do estágio.

As técnicas de biologia molecular permitem identificar alterações genéticas responsáveis por diferentes subtipos de MODY, todos eles associados a um défice de secreção de insulina.

Apesar da diabetes tipo MODY ser uma doença monogénica, apresenta uma vasta heterogeneidade genética, metabólica e clínica. A importância da caracterização adequada do subtipo de MODY é um aspecto de inegável importância na abordagem terapêutica e seguimento destes doentes, assim como na tranquilização das famílias, uma vez que o prognóstico é substancialmente diferente entre os vários subtipos de MODY. O diagnóstico correto é essencial para otimizar as escolhas terapêuticas, prever o curso da doença, o fenótipo extra-pancreático e eventualmente permitir testar familiares em primeiro grau.

8.1.4. O papel que o aconselhador genético pode desempenhar em contexto laboratorial

Apesar de, historicamente, a atividade dos aconselhadores genéticos ser realizada maioritariamente em contexto clínico no contacto e interação direta com utentes e famílias, com o avanço da medicina genómica começou a ver-se uma expansão dessa atividade para diferentes funções e diferentes contextos [3].

Os aconselhadores genéticos eventualmente integrados no laboratório nunca poderão substituir os atuais profissionais de laboratório nem interferir no trabalho que estes realizam. Pelo contrário, poderão colaborar com os laboratórios de genética, ajudando a garantir que qualquer teste genético solicitado seja o mais adequado tanto para o utente como para o laboratório. A integração dos seus conhecimentos especializados pode otimizar os cuidados prestados aos utentes através de uma abordagem integrada e colaborativa [4].

Alguns trabalhos de investigação têm-se debruçado sobre a presença dos aconselhadores genéticos no contexto laboratorial [5,6], nomeadamente sobre as suas atividades diárias, sobre a sua formação para este contexto [7,8], sobre o potencial da sua integração no laboratório bem como limitações da prática [10,11]. Algumas das atividades e funções exercidas pelos aconselhadores genéticos no laboratório que têm vindo a ser descritas na literatura são:

- Participação ativa no desenvolvimento de novos testes genéticos, garantindo que os testes atendem aos standards científicos e clínicos.
- Gestão da utilização adequada dos testes, assegurando que sejam aplicados de forma eficaz e ética.
- Interpretação das variantes genéticas identificadas, correlacionando-as com informações clínicas para determinar sua relevância e impacto.
- Curadoria e atualização contínua da literatura científica, assegurando que as informações utilizadas nas análises genéticas sejam baseadas nas evidências mais recentes e robustas.
- Estratégias de marketing e vendas dos testes genéticos, comunicando de forma clara e precisa os benefícios e limitações dos testes aos clientes e profissionais de saúde.
- Criação e revisão de materiais de referência e materiais educativos para profissionais de saúde e utentes, facilitando uma melhor compreensão dos testes genéticos e dos resultados.
- Elaboração de relatórios sobre os resultados dos testes genéticos de fácil compreensão, incluindo interpretações e recomendações clínicas.
- Revisão sobre o motivo de pedido de um teste para confirmar que corresponde ao teste pedido.
- Determinação da prioridade dos testes com base na urgência clínica e na relevância das informações a serem obtidas.
- Colaboração com os prestadores de cuidados de saúde num formato de consultadoria, seja na discussão e orientação sobre a adequação de determinado teste, no auxílio da interpretação contextualizada dos resultados, na recomendação de testes subsequentes, etc.
- Entre outros.

8.1.5. Reflexão final:

O estágio realizado no Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães permitiu alcançar de maneira satisfatória as expectativas iniciais dos alunos, proporcionando uma experiência rica e diversificada.

A familiarização com os procedimentos laboratoriais, desde a receção e preparação das amostras até à execução dos testes e interpretação dos resultados, foi alcançada com sucesso. Tendo em conta o *background* dos alunos na área laboratorial, a maioria destes

conceitos não eram novos, contudo lembrá-los é sempre importante. Assim, foi possível a consolidação de conhecimentos teóricos proporcionando uma visão detalhada dos processos que sustentam os testes genéticos, fundamentais para a prática do aconselhamento genético.

A colaboração interdisciplinar foi experienciada através da participação em reuniões conjuntas, importante para compreender melhor a dinâmica de trabalho entre as equipas e a importância de uma abordagem multidisciplinar.

Finalmente importa referir que este estágio decorreu numa altura em que a profissão a que os alunos se propõem não é oficialmente reconhecida nem está bem estabelecida. A falta de reconhecimento formal dos profissionais de aconselhamento genético no país ainda apresenta desafios significativos. Para maximizar o impacto positivo dos aconselhadores genéticos, é necessário um esforço contínuo para aumentar a sensibilização e a compreensão desta profissão no contexto nacional de saúde.

Terminamos com um agradecimento a todos os profissionais que trabalham no CGMJM e que nos acolheram calorosamente durante este pequeno período de estágio.

Referências:

1. Christian, S., Lilley, M., Hume, S., Scott, P., & Somerville, M. (2012). Defining the role of laboratory genetic counselor. *Journal of Genetic Counseling*, 21, 605-611.
2. Goodenberger, M. L., Thomas, B. C., & Wain, K. E. (2015). The utilization of counseling skills by the laboratory genetic counselor. *Journal of Genetic Counseling*, 24(1), 6-17.
3. Groepper, D., McCarthy Veach, P., LeRoy, B. S., & Bower, M. (2015). Ethical and professional challenges encountered by laboratory genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 24(4), 580-596.
4. Hagman, F. K., Thrush, L. D., Freeze, S., Dorsainville, D. L., Eichmeyer, J., & Banks, K. C. (2020). Facing the challenge of genetic counselors' need for rapid continuing education about genomic technologies. *Journal of Genetic Counseling*, 29(5), 878-880.

5. Kernohan, K. D., & Boycott, K. M. (2024). The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. *Nature Reviews Genetics*, 1-15.
6. Schwartz, L., Mackall, M. S., Arjunan, A., Goodenberger, M., Mills, R., & Witherington, S. (2023). Need for additional training to be a laboratory genetic counselor—A qualitative exploration. *Journal of genetic counseling*, 32(6), 1249-1265.
7. Schwartz, L., Mackall, M. S., Arjunan, A., Goodenberger, M., Mills, R., Ham, C., & Witherington, S. (2024). Graduate training, credentialing, and continuing education to prepare genetic counselors for laboratory roles—Results of a national survey. *Journal of Genetic Counseling*.
8. Shaffer, L. G., McGowan-Jordan, J., & Schmid, M. (Eds.). (2013). *ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature (2013)*. Karger Medical and Scientific Publishers.
9. Swanson, A., Ramos, E., & Snyder, H. (2014). Next generation sequencing is the impetus for the next generation of laboratory-based genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 23(4), 647-654.
10. Wakefield, E., Keller, H., Mianzo, H., Nagaraj, C. B., Tawde, S., & Ulm, E. (2018). Reduction of health care costs and improved appropriateness of incoming test orders: the impact of genetic counselor review in an academic genetic testing laboratory. *Journal of Genetic Counseling*, 27(5), 1067-1073.
11. Waltman, L., Runke, C., Balcom, J., Riley, J. D., Lilley, M., Christian, S., ... & Goodenberger, M. L. (2016). Further defining the role of the laboratory genetic counselor. *Journal of Genetic Counseling*, 25(4), 786-798.

Bibiana Ribeiro

Diogo Nogueira

Alunos do MAG – ICBAS, 2024

8.2. Submissão de carta ao editor

[Acta Med Port] Decisão editorial

depeditorial4 via Acta Médica Portuguesa <no-reply@actamedicaportuguesa.com>

qui, 11/07/2024 16:00

Para: Diogo Gonçalves Nogueira <up201805133@edu.fc.up.pt>; Célia Soares <cmsoares@icbas.up.pt>

Caros autores,

Diogo Nogueira, Celia Azevedo Soares, boa tarde.

Os nossos agradecimentos pela submissão do seu artigo "Sobre o poder da visualização de dados na transformação da tomada de decisão do doente" à Acta Médica Portuguesa. Após avaliação pelos revisores, vimos solicitar que incorporem no manuscrito em causa as alterações sugeridas no final desta mensagem.

8.3. Certificados



Certificado de Participante

Certifica-se que

participou no evento, **Workshop Ciência de Dados na Saúde**,
realizado no dia 01 de Fevereiro de 2024 e cuja temática se encontra referida no programa em anexo.

Dra. Tatiana Pinheiro
diretora | Direção de Inovação e Projetos

Prof. Dr.ª Ivone Silva
diretora | Bloco Operatório



Funded by the European Union. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or the Health and Digital Executive Agency (HDEA). Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.

CERTIFICATE

We acknowledge that **D. NOGUEIRA1**

presented the **Eposter**

with the title '**Artificial intelligence-assisted missense variant reclassification in a patient with bone fragility**'



We certify that

Diogo Nogueira

Attended the 20th International Symposium of the Portuguese Society for Metabolic Disorders, held on April 5th 2024, in Hotel Melia Ria, Aveiro.



SATELLITE MEETING
PHENYLKETONURIA UNDER THE SPOTLIGHTS
05th April



CERTIFICATE

We certify that

DIOGO NOGUEIRA

Attended the **SPDM Satellite Meeting - Phenylketonuria under the spotlights**, hold
on April 6th 2024, in the Hotel Melia Ria, Aveiro.

Dr. Dulce Quelhas
SPDM President

Dr. Patricia Janeiro
Symposium chairperson

SPONSORED BY:



9ª Edição | Primavera 2024

Curso de Genética na Medicina Geral e Familiar

19 de Abril 2024 | Evento híbrido – i3S e online



Certificado de participação

Certifica-se que **Diogo Nogueira**

participou na 9.ª edição do Curso de Genética na Medicina Geral e Familiar que decorreu no i3S e online no dia 19 de abril 2024. O curso, com direção do Dr. João Parente Freixo, foi organizado pelo CGPP - Centro de Genética Preditiva e Preventiva.

A stylized signature of Dra. Milena Paneque in blue ink, overlaid on a grey i3S logo.

Dra. Milena Paneque

Centro de Genética Preditiva e Preventiva - IBMC

i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde

Universidade do Porto



INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO
E INOVAÇÃO EM SAÚDE
UNIVERSIDADE DO PORTO

