

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

2700**DA REDE BÁSICA DE SAÚDE A UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA: AVALIAÇÃO DOS ENCAMINHAMENTOS AO ATENDIMENTO ESPECIALIZADO EM GENÉTICA MÉDICA.**

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

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

2720**PESQUISA DE VARIANTES GENÉTICAS CAUSADORAS DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA FAMILIAR ATRAVÉS DE PAINEL MULTI-GENES**

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

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

2733**NOS2 E VEGFA COMO POSSÍVEIS FATORES DE RISCO GENÉTICOS PARA A TERATOGENESE DO ZIKV EM HUMANOS**

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

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A infecção pelo zika vírus (ZIKV) na gestação causa a Síndrome Congênita pelo ZIKV (SCZ) em 1-35% dos indivíduos expostos. Variáveis sociodemográficas e alterações moleculares tem sido avaliadas em relação à susceptibilidade para a SCZ. Estudos mostram que genes de resposta imune e inflamatória têm expressão aumentada devido à infecção pelo ZIKV, sendo isso associado ao combate ao vírus e efeitos adversos no neurodesenvolvimento dos indivíduos. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi identificar fatores de risco ambientais e genéticos para a teratogênese do ZIKV em uma amostra de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação. O projeto foi aprovado pelo CEP do HCPA (nº 17-0619; CAAE-78735817.9.1001.5327). A amostra foi composta por 88 crianças expostas ao ZIKV– 41 com SCZ (provenientes do Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sul) e 47 sem anomalias congênitas (provenientes do Centro-Oeste). As informações sociodemográficas e história gestacional foram obtidas através de questionários. As variantes genéticas investigadas foram: rs1799724, rs361525, rs1799964 - TNFA; rs2779249, rs2297518 - NOS3; rs689465 - PTGS2; e rs1570360, rs2010963, rs3025039 - VEGFA. O DNA foi extraído de amostras de sangue e/ou saliva e genotipado por PCR em tempo real. As variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste U de Mann-Whitney ou teste de Qui-Quadrado. A maioria dos indivíduos da amostra foram pardos/negros (80% dos casos e 64% dos controles). Os casos foram majoritariamente expostos ao ZIKV no primeiro trimestre da gestação e controles no terceiro trimestre ($p < 0,001$). Famílias de casos apresentaram menor nível sociodemográfico, incluindo escolaridade materna ($p < 0,001$), e renda familiar mensal ($p = 0,002$). A investigação genética demonstrou maior prevalência do alelo A e genótipo AA da rs2297518 de NOS2 nos casos ($p = 0,004$ e $p = 0,046$, respectivamente). Haplótipos de VEGFA e NOS2 também apresentaram frequência diferente entre os grupos ($p = 0,006$ para ambos). Com base nestes dados, sugerimos que o trimestre de exposição ao ZIKV e o nível socioeconômico podem representar fatores de risco ambientais à teratogênese do ZIKV. Como fatores de risco genéticos, se destacaram o alelo A da rs2297518 de NOS2, que leva à maior produção de óxido nítrico e já foi associado a distúrbios neurológicos, e haplótipos de VEGFA e NOS2, que levam a alterada produção de óxido nítrico e expressão de VEGFA, afetando não só o contexto de resposta imune como processos essenciais do desenvolvimento.

2735

EXPRESSÃO GÊNICA DIFERENCIAL EM CÉLULAS NEURAIS HUMANAS EXPOSTAS AO ZIKV E SUAS RELAÇÕES COM FENÓTIPOS DA SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKV

JULIA DO AMARAL GOMES; THAYNE WOYCINCK KOWALSKI; EDUARDA SGARIONI; LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Cerca de 1-35% dos indivíduos expostos ao zika vírus (ZIKV) na gestação desenvolve a Síndrome Congênita pelo ZIKV (SCZ). Genes de resposta imune, entre outras vias têm expressão afetada pelo ZIKV, sendo tais vias propostas como associadas à SCZ. O objetivo deste estudo foi investigar, através da análise de dados públicos, genes e vias biológicas afetadas pelo ZIKV em células neurais humanas e sua relação com a SCZ. Nós analisamos estudos de expressão gênica diferencial (DGE) de células neurais 72h após a infecção pela cepa asiática do ZIKV, comparando com células não infectadas. Os estudos incluídos estavam disponíveis na base de dados Gene Expression Omnibus: GSE113636 (RNA-Seq de células-tronco neurais); GSE129180 (RNA-Seq de células neuroprogenitoras) e GSE98889 (microarray de células endoteliais microvasculares cerebrais). Análises de DGE e enriquecimento de ontologias gênicas foram realizadas no R v.3.6.2, com os pacotes edgeR e clusterprofileR, respectivamente. Genes diferencialmente expressos com $\log_{2}FC > 1,5$ ou $< -1,5$ e p ajustado $< 0,05$ foram considerados significativos. Genes associados a fenótipos da SCZ foram selecionados na Human Phenotype Database. Nós encontramos 44 genes diferencialmente expressos nas células-tronco neurais infectadas pelo ZIKV; 110 genes em células neuroprogenitoras; e 96 genes em células endoteliais microvasculares cerebrais. Ontologias de resposta ao vírus, produção e resposta a interferon e produção e resposta a citocinas foram enriquecidas entre os genes hiperexpressos de células neuroprogenitoras e endoteliais microvasculares cerebrais ($p < 0,001$). Genes hipoeexpressos de células neuroprogenitoras foram relacionados às ontologias de organização da estrutura extracelular e adesão celular ($p < 0,001$). Não houve ontologias enriquecidas em genes diferencialmente expressos de células-tronco neurais e em genes hipoeexpressos de células endoteliais microvasculares cerebrais. Quatorze genes diferencialmente expressos de células endoteliais microvasculares cerebrais e neuroprogenitoras são também associados à microcefalia, calcificações intracranianas e ventriculomegalia, com destaque para IFIH1, USP18 e SAMHD1, já previamente relatados como afetados pelo ZIKV. Quatro genes hiperexpressos em células-tronco neurais são associados à hipotonia muscular e artrogripose. Através da correlação destes genes diferencialmente expressos e fenótipos associados à SCZ é possível compreender melhor como sua alteração pode causar anomalias congênitas.

2744

PERIODIC REVISION OF GENETIC TESTING RESULTS IN CLINICAL PRACTICE: ANALYSIS OF A BRAZILIAN CASE SERIES WITH BRCA1 AND/OR BRCA2 VARIANTS OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE

TIAGO FINGER ANDREIS; CLÉVIA ROSSET; BÁRBARA ALEMAR; YASMINNE MARINHO DE ARAÚJO ROCHA; OSVALDO ARTIGALÁS; CAMILA BITTAR; CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO; PATRICIA ASHTON-PROLLA UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introduction. BRCA1/BRCA2 genetic testing has become more widespread in individuals with suspected hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) especially in underserved regions of the world, where variants of uncertain significance (VUS) may still be quite common due to lack of information. Since VUS are not considered actionable findings, they must be periodically re-evaluated using appropriate classification guidelines and literature review. Currently, there is no consensus on