



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

DEBORA SANTANA SANTOS

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DOS PACIENTES  
COM NEUROFIBROMATOSE TIPO I EM SERGIPE**

LAGARTO/SERGIPE

2023

DEBORA SANTANA SANTOS

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DOS PACIENTES  
COM NEUROFIBROMATOSE TIPO I EM SERGIPE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Medicina do Campus Prof. Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do Bacharelado em Medicina.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Me. Emerson de Santana Santos

LAGARTO/SERGIPE

2023

## RESUMO

**Introdução:** A neurofibromatose tipo I (NFI) é uma síndrome genética rara, com incidência aproximada de 1 a cada 3.000 nascidos vivos, dos quais, cerca de 50% não têm histórico familiar da doença, e nestes, o diagnóstico da NFI costuma ser tardio. Tais dados são preocupantes, visto que o número de complicações tende a aumentar com o passar do tempo, e assim o paciente tem maior suscetibilidade a desenvolver tumores, como: feocromocitoma, sarcoma, melanoma, câncer de mama, leucemia e tumores estromais gastrointestinais. Dessa forma, uma questão de extrema relevância é a idade em que os pacientes acometidos recebem o diagnóstico, pois a NFI é uma doença que necessita de acompanhamento contínuo para se evitar e tratar precocemente tais complicações. **Objetivo:** Conhecer os perfis clínicos e epidemiológicos de pacientes com neurofibromatose tipo I em Sergipe. **Método:** Estudo transversal, realizado com dados colhidos de pacientes com NF-I no ambulatório de genética Médica da Universidade Federal de Sergipe, Campus Lagarto, por meio de questionário padronizado. **Resultados:** A amostra foi composta por 20 indivíduos com NF-I. Houve prevalência no sexo feminino e na raça parda. Os sinais/sintomas mais relatados foram Manchas Café com Leite (MCCL) em 100% dos casos, efélides axilares e inguinais em 75% (15/20), dificuldade de concentração em 65% (13/20) e problemas de aprendizado em 55% (11/20). A idade de procura e diagnóstico médico teve uma média de 13,8 e 16,2 anos, respectivamente, evidenciando retardo no diagnóstico da NF-I. **Conclusão:** Foi possível perceber atraso no diagnóstico da NF-I no Estado e maior predominância em pardos e no sexo feminino. Ademais, boa parte dos principais achados citados na literatura foram percebidos na amostra, com exceção da puberdade precoce, transtorno do espectro autista, Glioma de via Óptica, neoplasias, osteopenia e displasias ósseas.

**Palavras-chave:** Neurofibromatoses; Epidemiologia; Medicina; Saúde Pública.

## ABSTRACT

**Introduction:** Neurofibromatosis type 1 (NFI) is a rare genetic syndrome, with an incidence of approximately 1 in every 3,000 live births, of which around 50% have no family history of the disease, and in these cases, the diagnosis of NFI is usually delayed. Such data are worrying, since the number of complications tends to increase over time, and thus the patient is more susceptible to developing tumors, such as: pheochromocytoma, sarcoma, melanoma, breast cancer, leukemia and gastrointestinal stromal tumors. Therefore, an extremely relevant issue is the age at which affected patients receive the diagnosis, as NFI is a disease that requires continuous monitoring to avoid and treat such complications early. **Objective:** To understand the clinical and epidemiological profiles of patients with neurofibromatosis type 1 in Sergipe. **Method:** Observational, descriptive and cross-sectional study, with data collected from patients with NF-I at the Medical Genetics outpatient clinic of the Federal University of Sergipe, Campus Lagarto, using a standardized questionnaire. **Results:** The sample consisted of 20 individuals with NF-I. There was a prevalence in females and mixed race. The most reported signs/symptoms were Café au Leite Spots (MCCL) in 100% of cases, axillary and inguinal ephelides in 75% (15/20), difficulty concentrating in 65% (13/20) and learning problems in 55 % (11/20). The age at which medical care was sought and diagnosed had an average of 13.8 and 16.2 years, respectively, demonstrating a delay in the diagnosis of NF-I. **Conclusion:** It was possible to notice a delay in the diagnosis of NF-I in the State and a greater predominance in mixed race and females. Furthermore, most of the main findings cited in the literature were noticed in the sample, with the exception of precocious puberty, autism spectrum disorder, optic pathway glioma, neoplasms, osteopenia and bone dysplasias.

**Keywords:** Neurofibromatoses; Epidemiology; Medicine; Public Health.

**LISTA DE SIGLAS**

<b>DATASUS</b>	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
<b>GVO</b>	Glioma de via óptica
<b>I-NFDC</b>	International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria
<b>MCCL</b>	Mancha café com leite
<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>NF-I</b>	Neurofibromatose tipo I
<b>NC</b>	Neurofibromas cutâneos
<b>NFP</b>	Neurofibromas plexiformes
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>TDAH</b>	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
<b>TBNP</b>	Tumor da bainha do nervo periférico
<b>TMBNP</b>	Tumor maligno da bainha do nervo periférico
<b>VSP</b>	Variante de sequência patogênica

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Dados referentes ao perfil epidemiológico dos pacientes com NF-I no Estado de Sergipe de abril de 2018 a agosto de 2022. Pág. 24

**Tabela 2:** Dados referentes ao perfil clínico, diagnóstico e terapêutico da amostra dos pacientes com NF-I no Estado de Sergipe de abril de 2018 a agosto de 2022. Pág. 26

**SUMÁRIO**

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2 HIPÓTESES</b>	<b>11</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	<b>12</b>
<b>4 OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
4.1 OBJETIVO GERAL	13
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
<b>5 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>14</b>
5.1 ASPECTOS HISTÓRICOS	14
5.2 EPIDEMIOLOGIA E ACHADOS CLÍNICOS	14
5.3 TRATAMENTO	17
<b>6 MÉTODO</b>	<b>19</b>
<b>7 RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>8 DISCUSSÃO</b>	<b>28</b>
<b>9 CONCLUSÃO</b>	<b>31</b>
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>32</b>
<b>APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO</b>	<b>35</b>
<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO</b>	<b>37</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose tipo I (NF-I) é uma doença autossômica dominante que acomete 1 a cada 3000 indivíduos, independente da raça, etnia ou sexo. (Adil *et al.*, 2023; Guttmann e Anderson, 2015; Miller, *et al.*, 2019). A mutação acontece no gene NFI, o qual está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q12-22) e é constituído por 60 éxons e tem 350Kb de comprimento, o que explica a alta taxa de mutação espontânea, cerca de 1/10000 (Guttmann e Anderson, 2015; Jett e Friedman, 2010).

A neurofibromina, proteína codificada pelo gene NFI age como um supressor tumoral e é expressa nos oligodendrócitos, células de Schwann e neurônios. Sua função é semelhante às proteínas ativadoras da função GTPase, uma vez que acelera a hidrólise da proteína p21 RAS- GTP para p21 RAS- GDP, desativando-a. Quando esse gene sofre mutação, a estrutura da neurofibromina é modificada, o que impede a inativação da p21 RAS-GTP e leva ao excesso de sinais mitogênicos estimuladores da proliferação celular e aparecimento de lesões neoplásicas.(Guttmann e Anderson, 2015; Espig *et al.*, 2008)

Cerca de metade dos pacientes não apresentam nenhum histórico familiar com essa mesma doença, o que sugere uma mutação esporádica ou *de novo*, todavia, os indivíduos que apresentarem mutações no gene NFI têm 50% de chance de transmitir para a prole. (Guttmann e Anderson, 2015; Jett e Friedman, 2010). Por motivos não tão conhecidos, as mutações *de novo* são principalmente de origem paterna com o avançar da idade. (Adil *et al.*, 2023; Espig *et al.*, 2008).

Torna-se importante destacar que a penetrância do gene NFI é completa, cerca de 100%, dessa forma, todo indivíduo que possuir o gene mutante irá expressar as manifestações clínicas, entretanto, elas costumam ser bem variáveis, não somente em pessoas não relacionadas como também em pessoas da mesma família. (Miller, *et al.*, 2019). Além disso, as manifestações variam em um mesmo indivíduo conforme a época da vida, e o número de complicações tende a aumentar com o passar do tempo (Jett e Friedman, 2010). A expectativa de vida dos afetados é reduzida em 8 a 15 anos em relação à população normal, principalmente devido ao surgimento de tumores malignos e problemas cardiovasculares (Guttmann e Anderson, 2015).

As manifestações clínicas da doença podem ocorrer em diferentes órgãos e estar presentes desde o nascimento, porém são mais frequentes na infância e adolescência. Nessa perspectiva, as manchas café com leite (MCCL) costumam ser a primeira manifestação da

doença. (Espig *et al.*, 2008). Outras manifestações possíveis são: neurofibromas cutâneos (NC) e plexiformes (NFP), efélides, gliomas ópticos, nódulos de Lisch, déficits cognitivos, displasia de ossos longos ou do esfenóide, escoliose, feocromocitoma, hipertensão arterial, vasculopatias, depressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), autismo, macrocefalia, baixa estatura, cefaléia, epilepsia, distúrbio do sono, osteopenia, neuropatia, pectus excavatum ou carinatum, pseudoartrose, puberdade precoce e tumor maligno da bainha do nervo periférico. (TMBNP) (Stewart *et al.*, 2018; Miller, *et al.*, 2019).

O diagnóstico baseia-se na presença dos critérios clínicos criados pelo *National Institutes of Health* (NIH) de 1987, atualizados em 1997 pelo *NIH Consensus Conference* e revisados em 2021 pelo *International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria* (I-NFDC), que admite duas ou mais das seguintes características: seis ou mais MCCL com pelo menos 5mm nos pré-púberes ou 15mm nos pós-púberes, dois ou mais neurofibromas ou pelo menos um NFP, efélides nas regiões axilares ou inguinais, glioma de via óptica (GVO), dois ou mais nódulos de *Lisch* (examinados pela lâmpada de fenda) ou duas ou mais anormalidades coróideas, lesão óssea típica: displasia do esfenóide ou curvatura anterolateral da tíbia ou pseudoartrose de um osso longo e variante patogênica heterozigótica para o gene NFI em 50% dos alelos de um tecido aparentemente normal como os leucócitos. (Darrigo- JR *et al.*, 2008; Legius *et al.*, 2021). Quando a pessoa examinada tem um genitor com diagnóstico de NF-I, precisa de apenas um critério dos citados acima. (Legius *et al.*, 2021).

Contudo, não há tratamento médico eficaz para curar ou reverter a progressão da NF-I, mas é necessário que haja um seguimento clínico pautado no aconselhamento genético e na detecção precoce das complicações passíveis de tratamento. Assim, é recomendado que haja um acompanhamento anual com o monitoramento do crescimento, da aprendizagem, do desenvolvimento sexual e neuropsicomotor, dos aspectos psicológicos e dos sistemas cardiovascular, nervoso, osteoarticular e tegumentar. (Espig *et al.*, 2008; Jett e Friedman, 2010). Além disso, deve-se orientar a família sobre a chance de recorrência e transmissão hereditária. Os exames de imagem e laboratoriais são indicados somente para avaliar queixas específicas. (Espig *et al.*, 2008). Caso seja encontrada alguma alteração, o paciente deverá ser referenciado ao especialista. (Jett e Friedman, 2010)

O tratamento das complicações pode envolver o uso de medicamentos ou a realização de cirurgias, como plásticas (remoção dos NC e NFP), apesar dos resultados não serem tão satisfatórios e com alta taxa de recidiva. Tais procedimentos devem ser considerados em casos de desfiguração, dor ou comprometimento funcional, causas ortopédicas (escoliose,

pseudoartrose), oftalmológicas (glioma de via ótica), neurológicas (tumores cerebrospinhais), entre outras. Também é importante considerar a psicoterapia como parte do tratamento. (Espig et al., 2008). Além disso, quimioterapias e radioterapias podem ser indicadas em alguns casos. (Guttmann e Anderson, 2015).

## **2 HIPÓTESES**

H1: A avaliação do perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com neurofibromatose tipo I em Sergipe é similar aos dados encontrados na literatura.

H0: A avaliação do perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com neurofibromatose tipo I em Sergipe não é similar aos dados encontrados na literatura.

### 3 JUSTIFICATIVA

A neurofibromatose tipo I (NFI) é uma doença genética de transmissão autossômica dominante, com frequência estimada de 1:2.500-3.000 nascidos vivos. (Miraglia *et al.*, 2020). Segundo os dados do departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), no Brasil em 2020 nasceram 2.730.145 crianças, das quais, 31784 eram do estado de Sergipe. Nessa perspectiva, seguindo a lógica das estatísticas apresentadas na literatura, provavelmente 1092 crianças tinham NFI, e dessas, cerca de 12 encontravam-se em Sergipe.

Ademais, alguns estudos mostram que crianças pequenas e sem histórico familiar apresentam diagnóstico tardio da doença. (García-martínez *et al.*, 2022). Tais dados são preocupantes, em virtude da propensão desses pacientes a desenvolver complicações, como estenose aquedutal, feocromocitoma, deficiência intelectual e de aprendizagem, déficit de atenção, escoliose, convulsões e vasculopatia bem como outros tipos de tumores e malignidades (por exemplo, câncer de mama e tumores cerebrais malignos). (Guttmann; Anderson, 2015).

Dessa maneira, torna-se de extrema relevância o estudo, no estado de Sergipe, do perfil epidemiológico e clínico da NFI, com ênfase na idade diagnóstica dos pacientes, visto que há poucos dados na literatura. Ademais, os resultados dessa pesquisa poderão ajudar na elucidação da situação epidemiológica e produção de materiais que poderão auxiliar os profissionais de saúde a fornecerem o diagnóstico precoce dessa patologia tão grave, bem como a elaboração de políticas públicas para essa população.

## **4 OBJETIVOS**

### 4.1 OBJETIVO GERAL

- Conhecer os perfis clínicos e epidemiológicos de pacientes com neurofibromatose tipo I em Sergipe.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil epidemiológico dos portadores de NF-I no estado de Sergipe;
- Compreender o perfil clínico e situação diagnóstica dos portadores de NF-I no estado de Sergipe;
- Analisar a situação de acompanhamento clínico dos portadores de NF-I no estado de Sergipe.

## 5 REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A neurofibromatose tipo I (NFI), conhecida no passado como doença de Von Recklinghausen, tem sua primeira descrição clínica no século XVI pelo médico italiano Ulisse Aldovrandi, o qual relatou um homem com amplos tumores lembrando neurofibromas plexiformes (Zandoná, 2007). Contudo, o termo Neuroma surgiu apenas em 1803 para descrever o envolvimento entre a rede nervosa e tumor, e 79 anos depois, em 1882, Friederich Daniel Von Recklinghausen reconheceu a NF como uma entidade nosológica (Antonio *et al.*, 2013).

Em 1900, Thompson salientou a transmissão hereditária da doença. Posteriormente, vários estudos destacaram a associação da neurofibromatose tipo I com algumas doenças, como glioma óptico, feocromocitoma, meningiomas, hipertensão e outras. Entretanto, atualmente, entende-se que na verdade tais condições são complicações da NFI. (Antonio *et al.*, 2013).

Após anos de estudo dos principais sinais e sintomas, em 1988 o Instituto Nacional de Saúde (NIH) estabeleceu critérios diagnósticos para NF. (Antonio *et al.*, 2013). Um ano depois, a localização do gene NFI foi encontrada no braço longo do cromossomo 17. Assim, em 1994, Collins *et al.*, em estudos mais específicos, mapearam o gene NFI, mais especificamente em 17q11.2. (Antonio *et al.*, 2013). Com o avançar da genética, outros estudos foram realizados, os quais permitiram melhora da qualidade de vida dos pacientes. (Santana, 2021)

### 5.2 EPIDEMIOLOGIA E ACHADOS CLÍNICOS

A incidência estimada da NFI é de 1 caso para cada 3.000 habitantes, com igual acometimento entre sexos (Antonio *et al.*, 2013). Além disso, aproximadamente metade dos pacientes afetados têm história familiar, que pode apresentar extrema variabilidade clínica (Antonio *et al.*, 2013; Vogel *et al.*, 2017) A outra metade está relacionada ao aparecimento espontâneo de mutações de novo, geralmente de origem paterna. (Júnior *et al.*, 2019).

Contudo, em alguns países os números de pacientes com NFI são diferentes, a exemplo da Finlândia, em que um estudo observou uma prevalência de 1/4.088 casos (Kallionpää *et al.*, 2018).

A idade em que os pacientes afetados são diagnosticados é um ponto chave da discussão, pois a NF-I requer monitoramento contínuo para prevenir complicações e tratar precocemente. Desta forma, o estudo retrospectivo de Martins *et al.* (2007) observou que das 35 crianças participantes (20 meninos e 15 meninas), 28 tinham mais de 6 anos de idade e a idade média de diagnóstico foi de 4,7 anos.

Além disso, a literatura indica que o diagnóstico de NFI costuma ser tardio em crianças sem histórico familiar (García-martínez *et al.*, 2022). Na Irlanda do Norte, 75 crianças com NFI, abaixo de 16 anos, foram avaliadas em uma pesquisa, na qual a idade de diagnóstico variou de 3 meses a 15,5 anos com uma média de 4,6 anos, porém, aquelas que apresentavam histórico familiar (57%) foram diagnosticadas precocemente, ao contrário dos 43% que não tinham histórico familiar (McKeever *et al.*, 2008).

Portanto, para fazer um diagnóstico precoce, os pacientes devem ser avaliados utilizando os critérios diagnósticos de NFI desenvolvidos pela National Institutes of Health (NIH). É preciso a presença de, pelo menos, dois critérios maiores, que são: Seis ou mais manchas café- com-leite (MCCL), efélides axilares ou inguinais, dois ou mais neurofibromas cutâneos, um neurofibroma plexiforme, dois ou mais nódulos de Lisch, glioma óptico (GVO), lesão óssea e antecedentes familiares de NFI. (Martins *et al.*, 2007).

Ademais, o profissional de saúde deve investigar outras complicações que podem acontecer, como: displasia dos ossos longos, redução da densidade mineral óssea, pseudoartrose, hipertensão e outras anomalias cardiovasculares e risco elevado para vários cânceres do sistema nervos (Cimino *et al.*, 2018). Um sinal relevante da NFI que acontece em  $\frac{1}{3}$  dos pacientes são os neurofibromas plexiformes (NFP). (Wilson *et al.*, 2020).

Nesse sentido, uma análise retrospectiva em dois centros de referência no Brasil, com 491 pacientes com NFI, aproximadamente 38% apresentaram NPs. Os locais mais acometidos foram: cabeça, pescoço e extremidades. O envolvimento ortopédico e a desfiguração foram as manifestações mais comuns relacionadas aos NFP. A prevalência de tumores malignos da bainha do nervo periférico foi de 2,9%. (Darrigo Junior *et al.*, 2022).

O estudo de Miraglia *et al.* (2020) revisou os prontuários de 1102 pacientes com NFI, na Universidade “Sapienza” de Roma, Itália, para entender melhor a real prevalência das manifestações cutâneas. As máculas café-com-leite foram observadas em 1063 pacientes, as

sardas axilares e inguinais em 991 e neurofibromas em 861. Outras manifestações foram: lipoma (6,2%), nevo anêmico (3,9%) psoríase (3,4%), nevo spilus (3,2%), xantogranuloma juvenil (3,2%), vitiligo (2,3%), nevo de Becker (1,9%), melanoma (0,7%) e poliose (0,5%). (Miraglia et al., 2020).

Na pesquisa brasileira de Souza et al. (2009), foi utilizada a amostra de 183 pacientes do Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais (CRNF-MG), com a intenção de avaliar a frequência das manifestações clínicas e complicações da NFI. Por conseguinte, as MCCL foram o achado predominante (97,2%), mas outros sinais também tiveram elevada frequência, como: efélides (87,6%), nódulos de Lisch (78,6%), NC (74,3%) e NPs (34,1%).

Outra pesquisa que avaliou os principais sinais da NFI foi o estudo de Mckeever et al. (2008), o qual evidenciou em sua avaliação de 75 crianças que 68 (91%) tinham MCCL, 31 (41%) efélides axilares e 32 (43%) inguinais, 15 (20%) neurofibromas, 3 (4%) GVO, 5 (6%) nódulos de Lisch, e em 3 (4%) foram observadas lesões ósseas. Em relação às complicações, a mais comum foi a dificuldade de aprendizagem que ocorreu em 37 (49,3%) casos. A malignidade estava presente em 11 (14,7%) pacientes, dos quais 5 (6,7%) apresentavam GVO e 3 (4%) tinham malignidade no sistema nervoso central (SNC). A epilepsia em 3 (4%), escoliose em 6 (8%), baixa estatura em 5 (6,7%) e macrocefalia em 19 (25,3%) dos acometidos. (Mckeever et al., 2008).

Na Índia, o trabalho observacional de Lakshmanan et al. (2016), realizado no departamento de Dermatologia da Universidade Sri Ramachandra, avaliou o perfil clínico de 30 pacientes com NFI. Assim, 16 (53,3%) eram do sexo feminino e 14 (46,7%) masculino. Torna-se válido destacar que o mais jovem tinha 8 anos e o mais velho 77 anos. Apenas 10 (33,3%) tinham história familiar de NF-I, os 20 (66,7%) restantes foram os primeiros acometidos na família. Sobre as principais manifestações clínicas encontradas, as MCCL foram identificadas desde o nascimento em 28 (93,3%) pacientes. Ademais, todos apresentaram efélides e neurofibromas cutâneos, os quais estavam presentes em 26 (86,6%) pacientes na forma nodular e 1 (3,3%) na plexiforme. Os demais achados foram: nódulos de Lisch em 28 (93,3%), cifoescoliose em 7 (23,3%), neurofibromas conjuntivais em 2 (6,7%), pseudoartrose em 2 (6,7%), puberdade precoce em 2 (6,7%) e atraso mental em 3 (10%) pacientes. (Lakshmanan et al., 2016).

Ao observar os diferentes estudos nacionais e internacionais, pôde-se notar os impactos da NFI na vida dos indivíduos acometidos, devido às suas diferentes complicações, como mostra o estudo de Vogel et al. (2017), o qual resume os problemas no neurodesenvolvimento específicos encontrados na NFI. Nessa perspectiva, foram destacados

a diminuição global do funcionamento cognitivo, atenção e funcionamento, déficits no processamento visuoespacial, TDAH e TEA. Assim, o reconhecimento precoce de tais problemas é fundamental para que se possa realizar o tratamento oportuno. (Vogel et al., 2017).

### 5.3 TRATAMENTO

A revisão da literatura mostra que o primeiro passo do tratamento da NFI é a orientação, assim, é de extrema relevância a avaliação dos familiares de primeiro grau e o aconselhamento genético, que é um processo de comunicação, o qual possibilita aos pacientes e familiares o conhecimento sobre a doença, permitindo o poder de decisão sobre questões médicas e pessoais. (Guttmann; Anderson, 2015; Zandoná, 2007).

Nesse contexto, aos pacientes com NFI que estão em planejamento reprodutivo, é necessário a orientação sobre os riscos de herança e a variabilidade das manifestações da doença. (Ly *et al.*, 2019). Os pacientes devem ter conhecimento sobre a gama de opções reprodutivas, como o teste genético pré-implantação, em que um embrião gerado por fertilização *in vitro* é testado para uma mutação específica antes da transferência uterina, ou então o teste pré-natal, realizado no DNA fetal durante a gravidez. (Ly *et al.*, 2019). Contudo, para ambos os testes o conhecimento da mutação *NFI* do pai afetado é fundamental. (Ly *et al.*, 2019).

Sobre o seguimento dos pacientes com NFI, a realização do monitoramento de macrocefalia, déficit de crescimento, puberdade precoce, atrasos no desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem, hipertensão e escoliose é de grande relevância (Guttmann; Anderson, 2015). Em virtude disso, anualmente, até os 12 anos de idade, deve-se realizar exames oftalmológicos para triagem de gliomas da via óptica (Guttmann; Anderson, 2015).

Ademais, os profissionais de saúde devem ficar atentos às crianças com atraso no desenvolvimento, como deficiência intelectual e dificuldades na aprendizagem, porque esses precisam de acompanhamento especializado com avaliação neuropsicológica (Guttmann; Anderson, 2015). Outro ponto de destaque é o acompanhamento com neuroimagem dos assintomáticos, pois, na presença de glioma de via óptica são necessários exames oftalmológicos repetidos a cada 3 meses durante o primeiro ano, e se redução da acuidade visual está indicado o tratamento com Carboplatina e Vincristina (Guttmann; Anderson, 2015).

Os neurofibromas cutâneos, manifestação mais angustiante para muitos pacientes, a remoção não é necessária, uma vez que se trata de tumores benignos, a menos que sejam sintomáticos. (Guttmann; Anderson, 2015; Wilson et al., 2020). Contudo, quando ocorre crescimento rápido a biópsia ou excisão cirúrgica podem ser indicadas. (Wilson et al., 2020).

Os Neurofibromas plexiformes (NPs) possuem tratamento mais complexo em virtude do envolvimento dos nervos, mas a ressecção cirúrgica é o padrão ouro. (Wilson et al., 2020). Para aqueles tumores inoperáveis a terapia com radiofrequência tem sido utilizada, porém, a radioterapia pode levar a indução de Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico, assim exames de imagem podem ser utilizados para acompanhamento (Ressonância magnética e PET) (Wilson et al., 2020).

Sobre os últimos estudos em relação ao tratamento genético direcionado, alguns estão em andamento, voltados para drogas que visam intervir no mecanismo de sinalização RAS (que é regulado pelo produto do gene NFI). (Miller et al., 2019).

Nessa perspectiva, uma das pesquisas avaliou a eficácia de um inibidor da via de sinalização mTOR, a qual é observada na NFI associada a gliomas de baixo grau. O fármaco utilizado foi o Everolimo para crianças com gliomas de baixo grau. Dos 22 participantes finais, 15 apresentaram resposta, definida como redução ou interrupção do crescimento tumoral. Ademais, o tratamento foi bem tolerado e nenhum paciente o descontinuou por toxicidade. (Ullrich et al., 2020).

## 6 MÉTODO

### 6.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de estudo transversal, do tipo descritivo.

### 6.2 LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA

Na Universidade Federal de Sergipe (Campus Lagarto) há o ambulatório de Genética Médica, o qual funciona no centro de simulações e é considerado como referência no Estado. O geneticista Emerson de Santana Santos é o médico responsável e recebe auxílio dos acadêmicos de medicina para realizar os atendimentos.

### 6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A pesquisa utilizou como população 20 pacientes com NF-I atendidos no ambulatório de Genética Médica da UFS – Campus Lagarto, no período de abril de 2018 até agosto de 2022. O tamanho da amostra foi estabelecido por meio da revisão dos prontuários, utilizados exclusivamente para identificar os pacientes com NF- 1 que frequentavam o ambulatório. Todos foram recrutados para participar da pesquisa mediante a um convite após a consulta.

### 6.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos na pesquisa os pacientes atendidos no ambulatório de Genética Médica da UFS com diagnóstico clínico ou genético de NF-I. Excluíram-se aqueles com menos de 5 manchas de café com leite sem teste genético para confirmação diagnóstica.

### 6.5 RISCOS E BENEFÍCIOS

Não houve riscos diretos à saúde ou dignidade, visto que não foram coletadas amostras de sangue ou filmagens. Foram realizadas apenas fotos de alguns achados clínicos, porém não há como haver identificação do paciente. Os riscos indiretos foram o desconforto e/ou constrangimento diante das perguntas que poderiam ser indelicadas. O vazamento das

informações coletadas no questionário poderia ser um risco, porém isso foi minimizado, visto que o participante teve direito de se recusar a participar do estudo ou de responder somente às perguntas que quisesse. Ademais, os questionários foram identificados por número, omitindo o nome ou qualquer forma de identificação do paciente.

Em relação aos benefícios, de forma direta, houve palestras sobre a NFI para os pacientes, o que permitiu maior conhecimento destes sobre a condição. Receberam também um folder contendo informações sobre a doença e os sinais de alerta que podem indicar a evolução para uma manifestação clínica mais grave.

Como benefício indireto, tiveram a oportunidade de contribuir na discussão sobre melhorias no atendimento e desenvolvimento de políticas públicas direcionadas a essa doença genética.

## 6.6 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa possui aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe com CAAE 40448320.4.0000.5546 (Anexo I) e da autorização da EBSEH (Anexo II e III) conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Para participar do estudo, os voluntários ou seus representantes legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE- apêndice B). Após a assinatura, os pesquisadores entregaram os questionários aos participantes.

## 6.7 INSTRUMENTO E SISTEMATIZAÇÃO DA COLETA

Um questionário desenvolvido pelos pesquisadores (apêndice A) foi utilizado, no qual havia perguntas sobre dados demográficos e socioeconômicos, histórico médico, situação diagnóstica e acompanhamento clínico, além de exames e tratamentos realizados. Os pacientes foram convidados, após as consultas periódicas no ambulatório de Genética Médica a participar da pesquisa assinando o TCLE (apêndice II), e assim responderam ao questionário. Para a quantificação da baixa estatura e da macrocefalia foram utilizados o perímetro cefálico (PC) e a estatura (E), em centímetros, os quais foram comparados com as curvas de referência da Organização Mundial da Saúde.

## 6.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa percentual. As variáveis contínuas estão descritas por meio de mediana e intervalo interquartil. A hipótese de independência entre variáveis categóricas está testada por meio dos testes Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher. A hipótese de aderência das variáveis contínuas à distribuição normal foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilks. Caso esta fosse rejeitada em todos os testes efetuados, utilizaríamos o Teste de Mann-Whitney para avaliar a hipótese de igualdade de medianas. O software utilizado foi o R Core Team 2022 (versão 4.2.0).

## 6.9 RESULTADOS E DIVULGAÇÃO

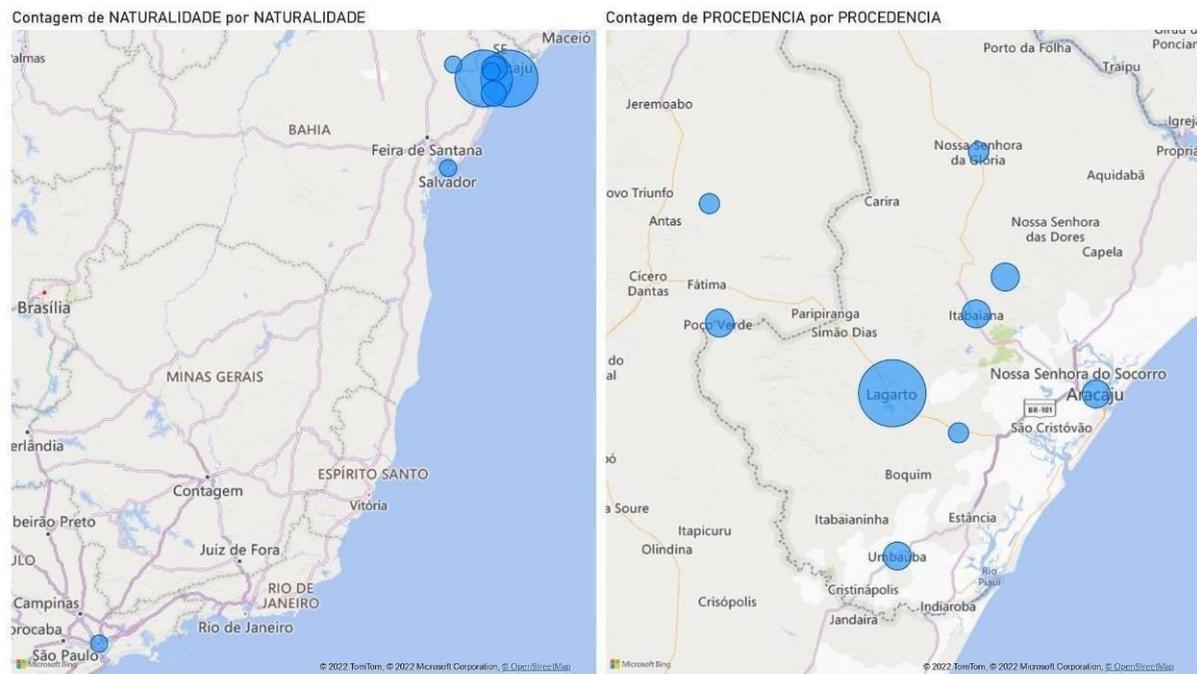
Os resultados do estudo estarão disponíveis para consulta pública. Toda a comunidade acadêmica, pacientes, participantes ou não da pesquisa poderão ter acesso às informações, caso tenham interesse.

## 7 RESULTADOS

A amostra da pesquisa foi composta por 20 indivíduos com o diagnóstico de NF-I, oriundos de 14 famílias, sendo 13 (65%) do sexo feminino e 7 (35%) do sexo masculino. Em relação às faixas etárias, houveram 11 crianças de 0 a 12 anos, 2 adolescentes de 13 a 17 anos, 6 adultos de 27 a 54 anos e 1 idoso de 65 anos. Nesse sentido, ao se pensar no número de nascidos vivos em 2020 no estado de Sergipe, que foi 31.784 indivíduos (BRASIL, 2022), e que a incidência descrita na literatura é em torno de 1: 3.000, estima-se o nascimento de 10 crianças afetadas somente nesse ano no estado de Sergipe.

As tabelas 1 e 2 trazem os principais dados referentes ao perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da amostra. Nessa perspectiva, ao avaliar a área de moradia dos participantes pôde-se perceber prevalência na zona urbana (70%), o que converge com a maior concentração urbana da população sergipana (73,52%) (IBGE, 2010). Vale ressaltar que somente 2 participantes moram na capital e cerca de 35% residem no município de Lagarto. Outros municípios do interior do estado com pessoas acometidas foram: Nossa Senhora da Glória, Moita Bonita, Poço Verde, Umbauba, Itabaiana e Salgado. Os mapas abaixo demonstram a concentração em relação a naturalidade e a procedência dos pacientes da amostra.

**Figura 1** – Concentração em relação a naturalidade e a procedência da amostra dos pacientes com NF-I no Estado de Sergipe de abril de 2018 a agosto de 2022.



**Fonte:** autoria própria (2023)

Ao serem questionados sobre sua raça, 60% (12/20) dos participantes identificaram-se como pardos, 25% (5/20) como brancos e 15% (3/20) como pretos. Ainda sobre os dados socioeconômicos, 45% (9/20) eram estudantes, enquanto 30% (6/20) não trabalhavam ou estudavam e 25% (5/20) trabalhavam. Em relação a dificuldade escolar, 81,3% (13/16) dos participantes que já frequentaram instituições de ensino referiram dificuldade na aprendizagem e 31,3% (5/16) já repetiram de ano pelo menos uma vez, sendo que 100% (5/5) destes abandonaram os estudos devido a essa questão. A renda familiar foi declarada em sua maioria em até 1 salário mínimo per capita (35%), embora 25% (5/20) ganhasse mais de 5 salários mínimos.

**Tabela 1** – Dados referentes ao perfil epidemiológico dos pacientes com NF-I no Estado de Sergipe de abril de 2018 a agosto de 2022.

	SEXO			valor-p
	Total	Feminino (n=13/65%)	Masculino (n=7/35%)	
<b>Naturalidade, n (%)</b>				
Grande Aracaju	6 (30)	4 (30,8)	2 (28,6)	1,000 <sup>Q</sup>
Demais Cidades	11 (55)	7 (53,8)	4 (57,1)	
Demais Estados	3 (15)	2 (15,4)	1 (14,3)	
<b>Procedência, n (%)</b>				
Grande Aracaju	2 (10)	1 (7,7)	1 (14,3)	1,000 <sup>Q</sup>
Demais Cidades	17 (85)	11 (84,6)	6 (85,7)	
Demais Estados	1 (5)	1 (7,7)	0 (0)	
<b>Zona, n (%)</b>				
Urbana	14 (70)	9 (69,2)	5 (71,4)	1,000 <sup>F</sup>
Rural	6 (30)	4 (30,8)	2 (28,6)	
<b>Idade, Mediana [IIQ]</b>	10,5 [6,5-33,5]	13 [6-37]	10 [7,5-20,5]	1,000
<b>Raça, n (%)</b>				
Branca	5 (25)	4 (30,8)	1 (14,3)	0,663 <sup>Q</sup>
Parda	12 (60)	8 (61,5)	4 (57,1)	
Preta	3 (15)	1 (7,7)	2 (28,6)	
<b>Renda, n (%)</b>				
Até 1 SM	7 (35)	5 (38,5)	2 (28,6)	0,110 <sup>Q</sup>
Entre 1 e 2 SM	5 (25)	1 (7,7)	4 (57,1)	
Entre 2 e 5 SM	3 (15)	3 (23,1)	0 (0)	
Mais de 5 SM	5 (25)	4 (30,8)	1 (14,3)	
<b>Ocupação, n (%)</b>				
Estuda	9 (45)	5 (38,5)	4 (57,1)	0,237 <sup>Q</sup>
Trabalha	5 (25)	5 (38,5)	0 (0)	
Nem estuda nem trabalha	6 (30)	3 (23,1)	3 (42,9)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. M – Teste de Mann-Whitney. \* Testes de hipótese não puderam ser calculados devido à invariância das observações.

O sinal de início mais comum, conforme sumarizado na tabela 2, foram as manchas café com leite, presentes em 85% (17/20), ademais, três participantes relataram sinais de início diferentes, como dor na perna (5%), neurofibroma (5%) e neurofibroma plexiforme (5%). Os sinais/sintomas mais relatados foram MCCL em 100% dos casos, efélides axilares e inguinais em 75% (15/20), dificuldade de concentração em 65% (13/20), problemas de aprendizado em 55% (11/20), neurofibromas em 45% (9/20), cefaleia em 45% (9/20), pais afetados em 45% (9/20), nódulos de *Lisch* em 30% (6/20), depressão em 20% (4/20), escoliose em 20% (4/20), baixa estatura em 15% (3/20), NFP em 15% (3/20), TDAH em 10% (2/20), convulsão em 5% (1/20) e hipertensão arterial em 5% (1/20). Nenhum paciente apresentou puberdade precoce ou autismo.

Em relação às cirurgias, 25% (5/20) já haviam realizado algum tipo, sendo que 40% (2/5) dos casos foram excisão de neurofibromas. O uso de medicamentos de forma contínua

foi notado em 40% (8/20) dos pacientes, relacionados ao tratamento de déficit de crescimento, TDAH, epilepsia, depressão, prurido cutâneo, dor e deficiência de ferro. Todos os pacientes receberam aconselhamento genético.

A idade mediana da amostra é 10,5 e a média 19,6. Já a idade de procura pelo médico teve mediana de 4,5 e média de 13,8. Ademais, a mediana da idade do diagnóstico foi 8, com média de 16,2 anos e o intervalo entre procura e diagnóstico teve mediana de 0,9, com média de 2 anos e 4 meses. Outras medianas de idades e intervalos podem ser vistas na tabela 2. Em relação ao motivo de procura, 60% (12/20) procuraram o médico devido às manchas café com leite, 20% (4/20) pelo surgimento de neurofibromas, 10% (2/20) por prurido cutâneo, 5% (1/20) por dor e edema no pé e 5% (1/20) devido a pele seca.

Em relação ao acompanhamento da doença, 50% frequentam o oftalmologista, 70% o geneticista, 5% o psicólogo ou nutricionista, 25% o dermatologista, 10% o neurologista, 30% o ortopedista, 15% o oncologista, 15% o pediatra, 20% o neuropediatra e 5% o gastroenterologista.

**Tabela 2.** Dados referentes ao perfil clínico, diagnóstico e terapêutico da amostra dos pacientes com NF-I no Estado de Sergipe de abril de 2018 a agosto de 2022.

	SE XO			valor-p
	Total	Feminino (n=13/65%)	Masculino (n=7/35%)	
<b>Dificuldade na escola, n (%)</b>				
Sim	13 (81,3)	8 (80)	5 (83,3)	1,000 <sup>F</sup>
Não	3 (18,7)	2 (20)	1 (16,7)	
<b>Repetiu de ano, n (%)</b>	5 (31,3)	4 (40)	1 (16,7)	0,588 <sup>F</sup>
Sim				
Não	11 (68,7)	6 (60)	5 (83,3)	
<b>Início dos sinais</b>	0 [0-3,5]	0 [0-0]	5 [2,2-6,5]	0,001
<b>Sinal de início, n (%)</b>	17 (85)	12 (92,3)	5 (71,4)	0,273 <sup>Q</sup>
<b>MCCL</b>				
Dor na perna	1 (5)	0 (0)	1 (14,3)	
Neurofibroma	1 (5)	0 (0)	1 (14,3)	
Neurofibroma plexiforme	1 (5)	1 (7,7)	0 (0)	
<b>Idade de procura pelo médico, Mediana [IIQ]</b>	4,5 [3-26]	4 [3-31]	5 [4-8]	0,842
<b>Idade do diagnóstico, Mediana [IIQ]</b>	8 [3,5-29]	8 [3-36]	8 [6,5-19,5]	0,905
<b>Intervalo procura e diagnóstico, Mediana [IIQ]</b>	0,9 [0,2-3,3]	0,2 [0,2-2]	2 [0,9-3,5]	0,233
<b>Sinais e sintomas, n (%)</b>				
MCCL	20 (100)	13 (100)	7 (100)	*
Efêlides axilares e inguinais	15 (75)	10 (76,9)	5 (71,4)	1,000 <sup>F</sup>
Dificuldade de concentração	13 (65)	8 (61,5)	5 (71,4)	1,000 <sup>F</sup>
Problemas de aprendizado	11 (55)	7 (53,8)	4 (57,1)	1,000 <sup>F</sup>
Neurofibroma	9 (45)	6 (46,2)	3 (42,9)	1,000 <sup>F</sup>
Cefaleia	9 (45)	5 (38,5)	4 (57,1)	0,642 <sup>F</sup>
Pais afetados	9 (45)	6 (46,2)	3 (42,9)	1,000 <sup>F</sup>
Nódulo de Lisch	6 (30)	4 (30,8)	2 (28,6)	1,000 <sup>F</sup>
Depressão	4 (20)	3 (23,1)	1 (14,3)	1,000 <sup>F</sup>
Escoliose	4 (20)	2 (15,4)	2 (28,6)	0,587 <sup>F</sup>
Baixa estatura	3 (15)	3 (23,1)	0 (0)	0,521 <sup>F</sup>
Neurofibroma plexiforme	3 (15)	2 (15,4)	1 (14,3)	1,000 <sup>F</sup>
TDAH	2 (10)	1 (7,7)	1 (14,3)	1,000 <sup>F</sup>
Convulsão	1 (5)	0 (0)	1 (14,3)	0,350 <sup>F</sup>
<b>Realizou cirurgia, n (%)</b>	5 (25)	4 (30,8)	1 (14,3)	0,613 <sup>F</sup>
Sim				
Não	15 (75)	9 (69,2)	6 (85,7)	
<b>Usa medicamento contínuo, n (%)</b>	8 (40)	4 (30,8)	4 (57,1)	0,356 <sup>F</sup>
Sim				
Não	12 (60)	9 (69,2)	3 (42,9)	
<b>Profissionais que acompanham, n (%)</b>	2 (10)	0 (0)	2 (28,6)	0,111 <sup>F</sup>
Clínico geral				
Oftalmologista	10 (50)	5 (38,5)	5 (71,4)	0,350 <sup>F</sup>
Geneticista	14 (70)	8 (61,5)	6 (85,7)	0,354 <sup>F</sup>
Psicólogo	1 (5)	0 (0)	1 (14,3)	0,350 <sup>F</sup>
Nutricionista	1 (5)	1 (7,7)	0 (0)	1,000 <sup>F</sup>
Dermatologista	5 (25)	3 (23,1)	2 (28,6)	1,000 <sup>F</sup>
Neurologista	2 (10)	2 (15,4)	0 (0)	0,521 <sup>F</sup>
Ortopedista	6 (30)	3 (23,1)	3 (42,9)	0,613 <sup>F</sup>
Oncologista	3 (15)	3 (23,1)	0 (0)	0,521 <sup>F</sup>
Pediatra	3 (15)	2 (15,4)	1 (14,3)	1,000 <sup>F</sup>
Neuropediatra	4 (20)	3 (23,1)	1 (14,3)	1,000 <sup>F</sup>
Gastroenterologista	1 (5)	1 (7,7)	0 (0)	1,000 <sup>F</sup>
	1 (5)	1 (7,7)	0 (0)	1,000 <sup>F</sup>

\*Continua na próxima página

**Tabela 2.** Continuidade

Hematologista				
Otorrinolaringologista	1 (5)	1 (7,7)	0 (0)	1,000 <sup>F</sup>
<b>Recebeu aconselhamento genético, n (%)</b>				
Sim	20 (100)	13 (100)	7 (100)	*
Não	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. M – Teste de Mann-Whitney. \* Testes de hipótese não puderam ser calculados devido à invariância das observações.

## 8 DISCUSSÃO

Os resultados do estudo mostram concordância com a literatura em relação à faixa etária mais predominante da NFI, o atraso no diagnóstico e sinais e sintomas mais frequentes. No entanto, diverge de alguns estudos, pois houve maior acometimento do sexo feminino e variação significativa entre raças.

Nesse sentido, para Ly *et al.* (2019), essa doença autossômica dominante afeta com igual frequência todas as etnias, raças e sexos. Contudo, pôde-se perceber que em Sergipe a população feminina afetada teve uma predominância de 65%. Tal resultado corrobora com uma tendência de maior acometimento das mulheres, observação também feita na literatura (Cohen *et al.*, 2015). Além disso, 60% dos participantes identificavam-se como pardos, 25% como brancos e 15% como pretos, mostrando uma variação significativa entre as raças.

Em relação às faixas etárias, houve uma prevalência do público pediátrico, com 11 crianças de 0 a 12 anos. Um estudo retrospectivo da população Finlandesa mostra dados semelhantes, pois houve prevalência da NFI nas faixas etárias mais jovens, com uma queda acentuada por volta dos 15 anos de idade (Kallionpää, *et al.*, 2017). Ademais, a idade de procura e diagnóstico médico teve uma média de 13,8 e 16,2 anos, respectivamente. Esses dados evidenciam o retardo no diagnóstico da NFI no estado de Sergipe, um problema também percebido em outras regiões. Martins *et al.* (2007) apontaram uma idade média de diagnóstico de 4,7 anos, mas discrepância entre procura e diagnóstico.

O sinal mais comum foram as manchas café com leite, presentes em todos os pacientes, sendo que em 85% foi o primeiro indício da doença. Em seguida, as efélides axilares e inguinais apresentaram-se em 75% dos casos, já os neurofibromas cutâneos em 45%. Tais sinais também foram encontrados com alta frequência em outros trabalhos, como o de Mckeever (2008).

Os neurofibromas plexiformes (NPs) são percebidos em um terço dos pacientes com NF. (Wilson *et al.*, 2020). No entanto, dos 20 pacientes que participaram da pesquisa apenas três os apresentaram. Já os nódulos de Lisch, que são patognomônicos da NFI, ocorreram em apenas 30% da amostra, número semelhante a Zandoná (2007), mas tal fato pode ser justificado pela predominância de pacientes jovens na amostra do presente estudo.

Em 15% a 20% das crianças com NFI ocorrem os gliomas da via óptica (OPGs) e até metade dessas tornam-se sintomáticas. (Fisher *et al.*, 2012). No entanto, no presente estudo, nenhum dos pacientes apresentou esse achado, mas deve-se levar em consideração que apenas

50% da amostra fazia acompanhamento com oftalmologista e que, segundo a literatura, das crianças que são afetadas, cerca de 30-50% apresentam sintomas de seu glioma, e dessas, apenas um terço necessitarão de intervenção terapêutica. (Campen *et al.*, 2018). Outro ponto importante que pode justificar a ausência desse achado em nossa amostra é que os OPGs são mais observados em crianças menores de sete anos de idade (média de 4,5 anos) (Freret *et al.*, 2007) e em nossos resultados haviam apenas 7 crianças (35%) com idade igual ou inferior a 7 anos.

Em relação aos procedimentos cirúrgicos, apenas 10% da amostra já havia realizado retirada de neurofibromas, o que para Ozarslan (2021), por não existir uma abordagem padrão-ouro, seria o tratamento mais eficaz e prático. No entanto, outros estudos relataram que mesmo sendo o tratamento indicado, a excisão cirúrgica não é viável para os pacientes com um número elevado de lesões. (Wilson *et al.*, 2020).

Dos 20 pacientes que participaram da pesquisa nenhum apresentou diagnóstico de neoplasia, mesmo a NFI estando associada ao desenvolvimento de malignidades raras, como tumores de origem endócrina ou neural. (Arif *et al.*, 2021). Outras neoplasias encontradas na literatura que a NFI predispõe foram: câncer de mama, tumores estromais gastrointestinais, feocromocitoma, rabdomiossarcomas, leucemia e linfoma.(Jiang *et al.*, 2021).

A dificuldade de concentração, os problemas de aprendizagem e o TDAH foram encontrados em 65%, 55% e 10% dos pacientes, respectivamente. Tais dados são diferentes do estudo de Hyman (2005), o qual avaliou 81 crianças com NFI e as comparou a 49 controles, assim, percebeu dificuldades específicas de aprendizagem em 20% das crianças afetadas, dificuldades de atenção sustentada em 63% e TDAH em 38%, concluindo que existe uma alta frequência de problemas cognitivos em crianças com NFI. (Hyman *et al.*, 2005).

O transtorno do espectro autista não foi encontrado em nenhum dos pacientes, ao contrário de Garg (2013), o qual demonstrou através de um estudo epidemiológico populacional uma alta prevalência TEA em NFI.(Garg *et al.*, 2013). No entanto, Morotti (2020), concluiu a partir de pesquisas em registros médicos eletrônicos que não há uma associação entre NFI e autismo, tanto em nível de sintomas quanto de transtorno. (Morotti *et al.*, 2020).

Ademais, pôde-se perceber uma frequência de 20% (4 casos) de depressão na população estudada, ao contrário do estudo de Houpt (2021), o qual avaliou 82 pacientes e mostrou que a depressão é um problema frequente em pacientes com NFI, visto que 76,8% dos participantes avaliados apresentaram tal doença psiquiátrica. (Houpt *et al.*, 2021)

Uma análise sistemática da literatura, realizada por Barreto et al, observou que as

manifestações neurológicas da NF-I na população pediátrica são heterogêneas e de complexo diagnóstico clínico, necessitando muitas vezes de exame radiológico complementar. (Barreto *et al.*, 2021). Ademais, em nosso meio foram encontrados como sinais e sintomas neurológicos mais relevantes a cefaleia em 45% (9) dos pacientes e convulsões em apenas 1 acometido (5%).

Em relação a anormalidades ósseas, a escoliose afetou 4 indivíduos (20%). A literatura mostra números semelhantes, pois para Ly *et al.*, a escoliose, nos pacientes com NFI, afeta de 21% a 49%, além de possuir uma evolução mais rápida do que o restante da população. (Ly *et al.*, 2019). Outros achados no sistema osteoarticular relacionados a NFI incluem baixa estatura, com taxa de 15% em nosso meio, encontrando-se abaixo dos estudos brasileiros. (Souza *et al.*, 2009; Trovó-marqui *et al.*, 2005; Zandona, 2007). A osteopenia e displasias ósseas são também achados da NFI, porém não relatadas nessa pesquisa. (Miller *et al.*, 2019).

Neste estudo, 55% dos pacientes não apresentavam genitores afetados, semelhante a literatura, visto que aproximadamente 50% dos casos ocorrem por herança, já os demais, não apresentam história familiar de NFI, o que sugere alta incidência de novas mutações. (Souza *et al.*, 2009).

Mesmo sendo um problema frequente em pacientes com NFI, a hipertensão arterial aconteceu em apenas 1 (5%) paciente do estudo. No entanto, ao observar a literatura, a pesquisa de Faris *et al.* relatou que a NF-I está associada ao desenvolvimento de hipertensão em aproximadamente 16% dos pacientes e na maioria das vezes de natureza essencial. (Faris *et al.*, 2021).

Em um estudo retrospectivo de 45 crianças com NF, percebeu-se a prevalência de distúrbios da puberdade em 17,8% (proporção entre homens e mulheres de 7:1) dos pacientes. No entanto, em nossa pesquisa nenhum participante apresentou puberdade precoce. (Pinheiro *et al.*, 2023).

Por fim, é necessário informar que a amostra do estudo é considerada pequena, tal fato pode ser justificado talvez por subdiagnósticos ou pelo estado não apresentar um serviço de referência para neurofibromatose como ocorre no Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo. Contudo, ao considerar a incidência da doença e o fato de que Sergipe é o menor estado da federação a amostra torna-se proporcional. Entretanto, devido aos poucos dados sobre a condição no estado, a sensibilidade e a fidedignidade dos resultados podem ser menores.

## **9 CONCLUSÃO**

Houve retardo no diagnóstico da NF-I no Estado de Sergipe, maior predominância no sexo feminino e em pardos. Ademais, também foi percebida uma maior frequência de doenças psiquiátricas nessa população e as Manchas Café com Leite foram o sinal mais frequente. Não foram encontrados nos pacientes: puberdade precoce, transtorno do espectro autista, glioma de via óptica, neoplasias, osteopenia e displasias ósseas.

## **10 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A pesquisa faz uma análise das características clínicas e epidemiológicas de pacientes com NF-I em Sergipe com intuito de garantir informações que possam ajudar no desenvolvimento de políticas públicas para a população afetada. Dessa forma, os dados evidenciaram retardo no diagnóstico da NFI no Estado, problema também percebido em outras regiões. A maior predominância ocorreu entre pardos e no sexo feminino. Ademais, boa parte dos principais achados da NFI citados na literatura foram percebidos na amostra, com exceção da puberdade precoce, transtorno do espectro autista, Glioma de via Óptica, neoplasias, osteopenia e displasias ósseas.

Portanto, com base na análise feita, mesmo com um número pequeno, pôde-se notar que a NFI, que predispõe a formação de tumores, ainda é uma doença com retardo no diagnóstico. Assim, é de fundamental importância que os médicos tenham ciência dessa patologia e que essa faça parte do diagnóstico diferencial quando sinais e sintomas, como manchas café com leite, surjam como queixa do paciente.

## REFERÊNCIAS

ADIL, A. *et al.* Neurofibromatose tipo I. **StatPearls**. Ilha do Tesouro (FL): **Publicação StatPearls**; 2023 janeiro.

ALVES JÚNIOR, S. F. *et al.* Neurofibromatosis type 1: State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. **Respiratory Medicine**, v. 149, p. 9–15, mar. 2019.

ANTONIO, J. R.; TRIDICO, L. A.; GOLONI-BERTOLLO, E. M. Neurofibromatose: histórico cronológico e aspectos atuais. **An Bras Dermatol**. São Paul. v. 88, n. 3, p. 333-47, 2013.

ARIF, A.A. *et al.* Pancreatic Gastrinoma, Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), Pheochromocytoma, and Hürthle Cell Neoplasm in a Patient with Neurofibromatosis Type 1: A Case Report and Literature Review. **Am J Case Rep**. Canadá. e927761, 1-8, 2021.

BARRETO DUARTE, B. *et al.* Association between neurofibromatosis type 1 and cerebrovascular diseases in children: A systematic review. **PLoS One**. Bahia. P. 1-12 e0241096. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Acesso em 13 Jan 2023.

CAMPEN, C.J. *et al.* Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. **J Child Neurol**. Washington, 2018; 33 (1): 73-81. ■

CIMINO, P.J. *et al.* Neurofibromatosis type 1. **Handbook of Clinical Neurology**. Baltimore. v. 148, p. 799-811, 2018.

COHEN, J. S. *et al.* Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life. **Clin Genet**. Baltimore. v. 88, n. 5, p.425-30, 2015.

DARRIGO JUNIOR, L. G. *et al.* Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. **Brain and Behavior**, v. 12, n. 6, 2022.

ESPIG, A. F. *et al.* Neurofibromatose Tipo I: Atualização. **Rev Bras Clin Med**, Rio Grande do Sul, v. 6, n. 6, p. 243-249, 2008.

FARIS, M.; BALISS, M.; CONI, R.; NAMBU DIRI, V. Severe Hypertension Leading to Hemorrhagic Stroke in Neurofibromatosis Type 1. **Cureus**. Boston, v. 13; n.4, p.1-4, 2021.

FISHER MJ, *et al.* Resultados visuais em crianças com glioma da via óptica associada à neurofibromatose tipo I após quimioterapia: uma análise retrospectiva multicêntrica. **Neuro-oncol**. Pensilvânia, v.14, n.6, p.790–7, 2012.

FRERET, M.E.; GUTMANN, D.H. Understanding Vision Loss from Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type 1. **Ann Neurol**. Washington, v.61(3), p.189–198, 2007.

GARCIA-MARTINEZ, F.J. *et al.* Cutaneous Manifestations not Considered Diagnostic Criteria for Neurofibromatosis Type 1. A Case-Control Study. **ACTAS Dermo-Sifiliográficas**. Madrid, v.113, n.10, p. 923-929, 2022.

- GARG, S. *et al.* Neurofibromatosis Type 1 and Autism Spectrum Disorder. **Pediatrics**, Manchester, v.132, n.6, p.1642-1648, 2013.
- ANDERSON, J. L.; GUTMANN, D. H. Neurofibromatosis type 1. **Handb Clin Neurol**. Washington, v. 132, p.: 75-86, 2015.
- HIRBE, A.C., GUTMANN, D.H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. **Lancet Neurol**. Washington, v.13, p.834-843, 2014.
- HOUPT, A. C.; SCHWARTZ, S. E.; COOVER, R. A. Assessing Psychiatric Comorbidity and Pharmacologic Treatment Patterns Among Patients With Neurofibromatosis Type 1. **Cureus**, v.13, n.12, p.1-8, 2021.
- HYMAN, S.L.; SHORES, A.; NORTH, K.N. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. **Neurology. Australia**, v.65, n.7, p.1037-1044, 2005.
- JETT, K.; FRIEDMAN, J. M. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. **Genetics IN Medicine. Canadá**, v. 12, n. 1, p.1-11, 2010.
- JIANG, C.; MCKAY, R.M.; LE, L.Q. Tumorigenesis in neurofibromatosis type 1: role of the microenvironment. **Oncogene**. v. 40, n. 39, p. 5781–5787, 2021.
- KALLIONPÄÄ, R.A. *et al.* Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. **Genetics in Medicine**. V.20, n.9, p.1082-1086, 2018.
- LAKSHMANAN A. *et al.* A clinical study of neurofibromatosis-1 at a tertiary health care centre in south India. **Pigment Int**, v. 3, p. 102-107, 2016.
- LEGIUS, E. *et al.* Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. **Genet Med**, v. 23, p. 1506–1513, 2021.
- LY, K.I.; BLAKELEY, J.O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. **Med Clin N Am**, v.103, n.6, p. 1035–1054, 2019.
- MARTINS, C. L.; MONTEIRO, J.P.; FARIAS, A.; FERNANDES, R.; FONSECA, M.J. Neurofibromatose tipo I em idade pediátrica: O que vigiar? **Acta Med Port**, v. 20, p. 393-400, 2007.
- MCKEEVER, K.; SHEPHERD, C.W.; CRAWFORD, H.; MORRISON, P.J. An epidemiological, clinical and genetic survey of Neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. **Ulster Med J**. v. 77, n. 3, p. 160-163, 2008.
- MILLER, D. T. *et al.* Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. **Pediatrics**. v. 143, n. 5, P.1-16, 2019.
- MIRAGLIA, E. *et al.* Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. **Clin Ter**. V.171, n.5, p.371-377, 2020.
- MOROTTI, H. *et al.* Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. **Developmental Medicine & Child Neurology**. V. 63, n.2; p. 226-232, 2020.
- ORRACA, M.; MOREJÓN, G.; CABRERA, N.; MENÉNDEZ, R.; ORRACA, O. Neurofibromatosis 1 Prevalence in Children Aged 9–11 Years, Pinar del Río Province, Cuba. **MEDICC Review**, v. 16, n. 3–4, p. 22-26, 2014.

OZARSLAN, B.; RUSSO, T.; ARGENZIANO, G.; SANTORO, C.; PICCOLO, V. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. **Cancers (Basel)**. V.13, n. 3, p. 463.

PINHEIRO, S.L. *et al.* Puberdade precoce e acelerada em crianças com neurofibromatose tipo I: resultados de um acompanhamento próximo de uma coorte de 45 pacientes. **Hormônios** v.22, p.79–85, 2023.

SANTANA, G.C.S. Perfil genético, clínico e epidemiológico de pacientes com neurofibromatose tipo I em Sergipe. 2021. 45f. Trabalho de conclusão de curso. – Universidade Federal de Sergipe. Campus Professor Antônio Garcia Filho. Departamento de medicina de Lagarto. Lagarto, Sergipe, 2021.

SOUZA, J. F. *et al.* Neurofibromatose tipo I: Mais comum e grave do que se imagina. **Rev Assoc Med Bras**. Minas Gerais, v. 55, n. 4, p.: 394-9, 2009.

STEWART, D. R.; KORF, B. R.; NATHANSON, K. L.; STEVENSON, D. A.; YOHAY, K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). **Genet Med**, Pensilvânia, v.20, n.7, p.671-682, 2018.

TROVÓ-MARQUI, A. B. *et al.* High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. **Braz J Med Biol Res**, São Paulo, v. 38, n. 9, p.: 1441-1447, 2005.

VOGEL, A. C.; GUTMANN, D. H.; MORRIS, S. M. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. **Developmental Medicine & Child Neurology**, Washington, v. 59, n. 11, p. 1112–1116, 2017.

WILSON, B. N.; JOHN, A. M., HANDLER, M. Z.; SCHWARTZ, R. A. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 6, p. 1667–1676, 2020.

ULLRICH NJ, *et al.* A phase II study of continuous oral mTOR inhibitor everolimus for recurrent, radiographic-progressive neurofibromatosis type 1-associated pediatric low-grade glioma: a Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium study. **Neuro Oncol**. Boston, v.22, n.10, p.1527-1535, 2020.

ZANDONÁ, D. I. Caracterização clínica de uma amostra de pacientes com neurofibromatose tipo I em um centro de referência. 2007. 100 f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2007.

## APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CAMPUS PROFº ANTÔNIO GARCIA**  
**FILHO DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**Questionário do Trabalho de Conclusão de “Avaliação epidemiológica e clínica dos pacientes com Neurofibromatose tipo I em Sergipe”**

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino	Data de nascimento: ____/____/____ Idade atual: _____
Naturalidade: _____ Procedência: _____ Residente em: ( ) Zona Rural ( ) Zona Urbana	Raça (cor): ( ) Preta ( ) Parda ( ) Indígena ( ) Branca ( ) Amarela
Ocupação do paciente: ( ) Estuda, qual ano escolar? _____ Tem dificuldade na escola? ( ) sim ( ) não Já repetiu de ano? ( ) sim ( ) não ( ) Trabalha, qual profissão? _____ ( ) Não estuda nem trabalha.	Renda mensal familiar: ( ) Até 1 salário mínimo; ( ) Acima de 1 até 2 salários mínimos; ( ) Acima de 2 até 5 salários mínimos; ( ) Acima de 5 salários mínimos.
DADOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPEUTICOS	
Com que idade apresentou o início dos sinais/sintomas? _____  Qual o sinal/sintoma de início do quadro? _____  Com que idade procurou o médico por conta dos sinais/sintomas? _____  Qual o sinal/sintoma que te levou a procurar o médico? _____  Com que idade teve o diagnóstico fechado? _____  Qual intervalo de tempo entre a procura do médico e o diagnóstico? _____	O paciente apresenta: ( ) Pelo menos 6 MCCL (maior que 5mm de diâmetro em idade pré-pubertária ou maior que 15mm de diâmetro em idade pós-pubertária). Localização: _____ Neurofibromas: ( ) 2 de qualquer tipo ( ) 1 NF plexiforme  Localização: _____ Efêlides: ( ) axilares ( ) inguinais ( ) Glioma óptico ( ) Dois ou mais Nódulos de Lisch ( ) Lesão óssea: ( ) Displasia esfenoidal ( ) estreitamento cortical dos ossos longos ( ) Um familiar em 1º grau com NF-1 Quem é(são) o(s) familiar(es) afetado(s)? _____

<p><b>O paciente também apresenta</b></p> <p>( ) Dificuldade de concentração</p> <p>( ) Problemas de aprendizado</p> <p>( ) Baixa Estatura, E: _____</p> <p>( ) Macrocefalia, PC: _____</p> <p>( ) Escoliose</p> <p>( ) Cefaleia</p> <p>( ) Convulsão</p> <p>( ) Puberdade precoce, idade: _____</p> <p>( ) Hipertensão arterial</p> <p>( ) Diagnóstico prévio de depressão</p> <p>( ) Diagnóstico prévio de TDAH</p> <p>( ) Diagnóstico prévio de autismo</p> <p>( ) Outro? _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p><b>Quais exames diagnósticos já realizou?</b></p> <p>( ) Ultrassom de abdome</p> <p>( ) Tomografia de crânio</p> <p>( ) Ressonância magnética de crânio</p> <p>( ) Radiografia de coluna</p> <p>( ) Ecocardiograma</p> <p>( ) Biópsia</p> <p>( ) Teste genético</p> <p>( ) Outros? _____</p> <p><b>Houve alteração?</b></p> <p>( ) Não</p> <p>( ) Sim, qual alteração e em qual exame?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p><b>Já realizou algum tipo de cirurgia?</b></p> <p>( ) Sim</p> <p>( ) Não</p> <p><b>Se sim, qual foi a cirurgia?</b></p> <p>( ) Retirada de neurofibromas</p> <p>Em que região? _____</p> <p>( ) Outro tipo</p> <p>Qual? _____</p> <p><b>Usa algum medicamento de forma contínua?</b></p> <p>( ) Sim, qual? _____</p> <p>( ) Não</p>	<p><b>Faz acompanhamento com quais profissionais? Em que frequência?</b></p> <p>( ) Neurologista, _____</p> <p>( ) Neuropediatra, _____</p> <p>( ) Geneticista, _____</p> <p>( ) Dermatologista, _____</p> <p>( ) Oftalmologista, _____</p> <p>( ) Ortopedista, _____</p> <p>( ) Outro, _____</p> <p>_____</p> <p><b>A família recebeu aconselhamento genético?</b></p> <p>( ) Sim ( ) Não</p>

**APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS PROFº ANTÔNIO GARCIA  
FILHO DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezado(a) participante,

O Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa chamada “Caracterização epidemiológica e clínica dos pacientes com Neurofibromatose tipo I em Sergipe”. Por favor, leia este documento com muita atenção antes de assinar. Se tiver alguma palavra ou frase que o senhor (a) não consiga entender, pergunte ao pesquisador responsável pelo estudo ou a um membro da equipe para que eles possam tirar suas dúvidas. Este documento irá explicar tudo sobre a pesquisa e pedir sua autorização para participar dela.

Esta pesquisa constitui-se como TCC da acadêmica de medicina Debora Santana Santos, coordenada pelo docente Emerson de Santana Santos e tem como objetivo contribuir para o conhecimento das informações acerca do perfil de saúde de pacientes com Neurofibromatose tipo I em Sergipe, ajudando no desenvolvimento de ações e programas feitos pelo governo para o atendimento das necessidades dessa população. Para isso, após entender e aceitar o convite, acontecerá a coleta de dados através de uma entrevista com perguntas sobre as condições socioeconômicas, histórico médico, diagnóstico e acompanhamento clínico, além de exames e tratamentos que foram realizados para ajudar a melhor compreender o seu caso.

Os resultados da pesquisa poderão ser apresentados em reuniões e/ou publicações (revistas, jornais científicos e de circulação), mas, sua identidade não será revelada durante essas apresentações. Se houver alguma despesa pessoal relacionada diretamente à participação no estudo (alimentação, transporte e outras), o participante ou acompanhante, quando necessário, terá direito ao ressarcimento pago em dinheiro ou via depósito bancário.

O(a)

Senhor(a) foi escolhido(a) para participar porque apresenta ou é o responsável por alguém que apresenta uma condição rara que ao ser mostrada a profissionais e estudantes colabora com a obtenção de conhecimentos e leva a mais pesquisas na área que podem ajudar a pessoas com a mesma condição.

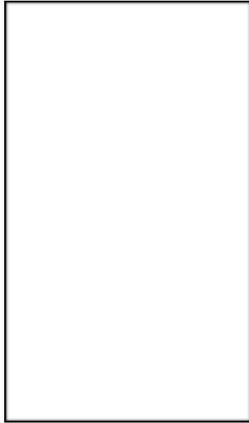
Não existem riscos diretos à saúde ou dignidade do participante, uma vez que não serão coletadas amostras de sangue, imagens e/ou filmagens. Os riscos indiretos seriam o desconforto e/ou constrangimento diante de perguntas que possam ser indelicadas ou vazamento das informações coletadas no questionário, mas esses riscos serão minimizados porque o participante tem direito de se recusar a participar da pesquisa ou de responder somente às perguntas que quiser, além disso, o questionário respondido será identificado por número, omitindo o nome ou qualquer informação que possa identificar o paciente. Se ocorrer algum dano diretamente relacionado a pesquisa, o participante terá direito a assistência gratuita pelo pesquisador e também a solicitar indenização através das vias judiciais (Código Civil, Lei 10.046/2002, artigos 927 e 954 e resolução CNS nº 510 de 2016, artigo 19). O participante não terá nenhum benefício direto, mas terá como benefício indireto a possibilidade de contribuir com a discussão sobre melhorias no atendimento e desenvolvimento de políticas públicas direcionadas a essa população, além do aumento do foco para a importância da condição em estudo. A não aceitação deste termo não irá gerar danos ou mudar o seu tratamento nem o seu relacionamento com a equipe de pesquisa. Além disso, o participante pode retirar o seu consentimento ao estudo a qualquer momento sem nenhum tipo de problema. No final da pesquisa, o voluntário terá acesso ao conteúdo da mesma, podendo inclusive discutir os dados com o pesquisador.

Caso precise falar com o pesquisador no caso de dúvidas relacionadas ao estudo, o docente Dr. Emerson de Santana Santos poderá ser procurado no Departamento de Medicina de Lagarto, da Universidade Federal de Sergipe Campus Lagarto, no telefone (79 99100-4371) ou no e-mail vicani@uol.com.br. O presente estudo está de acordo com as resoluções 466/2012 e 510/2016 da CONEP/MS. A pesquisa está registrada no Comitê de ética em pesquisa da UFS que é o responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, para garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem estar dos participantes da pesquisa. Caso queira contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFS (Rua Cláudio Batista S/N, bairro Cidade Nova, CEP: 49060-108, Aracaju/SE, email: cephu@ufs.br, telefone: 3194-7208).

Dessa forma, se o senhor concorda em participar da pesquisa após as explicações e orientações acima, coloque seu nome no local indicado abaixo. Desde já, agradecemos a sua colaboração e solicitamos a sua assinatura de autorização neste termo, que será também assinado pelo pesquisador responsável em duas vias, sendo que uma ficará com o senhor e outra com o pesquisador e todas as páginas serão rubricadas.

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Participante da pesquisa/responsável legal



Impressão digital (quando se aplicar)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

Data: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## ANEXO I-PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 EM SERGIPE

**Pesquisador:** EMERSON DE SANTANA SANTOS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40448320.4.0000.5546

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Sergipe Campus Lagarto - Departamento de

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.832.343

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1657564.pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Investigador" (Projeto\_corrigido\_.pdf), postados em 28/04/2021.

#### Introdução:

A neurofibromatose tipo 1 (NF-1) é uma das mais comuns doenças genéticas e afeta entre 1 a cada 3000 indivíduos (MILLER, et al, 2019), independentemente da raça, etnia ou sexo. (GUTTMANN; ANDERSON, 2015) (MILLER, et al, 2019). Ela é uma doença autossômica dominante causada por uma mutação no gene NF1, localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q12-22), ele é constituído por 60 éxons e tem 350Kb de comprimento, o que explica a elevada taxa de mutação espontânea, cerca de 1/10000 (KORDIC et al, 2005) (GUTTMANN; ANDERSON, 2015)(JETT; FRIEDMAN, 2010). O NF1 codifica uma proteína chamada neurofibromina que age como um supressor tumoral e é expressa nos neurônios, oligodendrócitos e células de Schwann. Ela é semelhante às proteínas ativadoras da função GTPase e acelera a hidrólise da proteína p21 RAS-GTP para p21 RAS-GDP, desativando-a. Mutações nesse gene modificam a estrutura da neurofibromina, o que impede a inativação da p21 RAS-GTP, levando ao excesso de sinais mitogênicos que estimulam a proliferação celular e contribuem para o aparecimento de lesões

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 4.832.343

resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1657564.pdf	28/04/2021 01:06:25		Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	28/04/2021 01:03:00	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
Outros	TERMO_DE_AUTORIZACAO_DE_DADOS.pdf	28/04/2021 01:00:09	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.pdf	28/04/2021 00:58:03	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido_.pdf	28/04/2021 00:50:41	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	28/04/2021 00:50:12	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	28/04/2021 00:49:12	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
Outros	Compromisso.pdf	25/11/2020 08:27:27	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	25/11/2020 08:23:17	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	03/11/2020 18:12:32	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito
Outros	Questionario.pdf	03/11/2020 18:11:46	GABRIELLE CONCEICAO SILVEIRA SANTANA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br

## ANEXO II- TERMO DE ANUÊNCIA



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LAGARTO**  
**Gerência de Ensino e Pesquisa do HUL**  
**Setor de Gestão de Pesquisa e Inovação Tecnológica do HUL**  
 Av. Gov. Marcelo Déda, 300 - São José, Lagarto - SE, 49400-000  
 Centro de Simulações e Práticas, sala 88.  
 Fone: (79) 3632-2122  
 E-mail – pesquisa.hul@ebserh.gov.br



### TERMO DE ANUÊNCIA

Da Gerência de Ensino e Pesquisa – HUL/EBSEH,  
 Do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica – HUL/EBSEH

Concedemos permissão aos pesquisadores **Prof. Dr. Emerson de Santana Santos**, e discente **Gabrielle Conceição Silveira Santana**, integrantes da equipe de pesquisadores responsáveis pela pesquisa intitulada: **“PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 EM SERGIPE”**, que possui como objetivo geral **“conhecer o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com NF-1 no Estado de Sergipe”**, nas dependências do Centro de Simulações e Práticas Clínicas da Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto.

Estamos cientes do tipo de estudo, da população estudada, dos objetivos propostos, dos métodos a serem utilizados, bem como do período de coleta de dados.

- Os pesquisadores envolvidos comprometem-se com a verdade e com os princípios éticos, mantendo os dados coletados em absoluto sigilo e utilizando-os tão somente para a realização deste estudo em questão;
- O início dos trabalhos no HUL-UFS **está condicionado à apresentação do documento de aprovação do Comitê de Ética ao Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica** ([pesquisa.hul@ebserh.gov.br](mailto:pesquisa.hul@ebserh.gov.br));
- Será garantido à Gerência de Ensino e Pesquisa, por meio do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica, esclarecimentos antes, durante e após a conclusão da pesquisa;
- A pesquisa apresentada não gerará despesas ao serviço de saúde;
- Os pesquisadores estão cientes de que **relatório final deverá ser apresentado** à Gerência de Ensino e Pesquisa do HUL, por meio do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica, via e-mail, impresso, e/ou se necessário e de extrema relevância para o serviço, presencialmente, por meio de exposição oral, em sessão única;
- Os pesquisadores estão cientes de que, **caso o relatório final não seja apresentado** à Gerência de Ensino e Pesquisa do HUL, por meio do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica, o pesquisador responsável será impedido de desenvolver novos estudos no hospital até que as pendências sejam sanadas;
- Caso ocorra o descumprimento de qualquer dos quesitos apresentados, a Gerência de Ensino e Pesquisa terá a total liberdade de anular a anuência dispensada, bem como, se cabível, proceder com medidas legais aplicáveis.

EQUIPE DE PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

Prof. Dr. Emerson de Santana Santos  
 Gabrielle Conceição Silveira Santana

LAGARTO - SE, 21/04/2021,

Prof. Dr. Rafael Meneguz Moreno  
 Chefe do Setor de Gestão da  
 Pesquisa e Inovação Tecnológica  
 CRM-SE 3640 SIAPE: 1416806

Prof. Dr. Rafael Alexandre Meneguz Moreno – SIAPE: 1416806  
 CHEFE DO SETOR DE GESTÃO DA PESQUISA E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DO HUL

## ANEXO III – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO USO DE DADOS



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LAGARTO**  
**Gerência de Ensino e Pesquisa do HUL**  
**Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica do HUL**  
 Av. Gov. Marcelo Déda, 300 - São José, Lagarto - SE, 49400-000  
 Centro de Simulações e Práticas, sala 88.  
 Fone: (79) 3632-2122  
 E-mail – pesquisa.hul@ebserh.gov.br



### AUTORIZAÇÃO DE USO DE ARQUIVOS/DADOS DA PESQUISA

Do Setor de Gestão de Pesquisa e Inovação Tecnológica do Hospital Universitário de Lagarto – SGPIT/HUL/EBSEH,  
 Da Gerência de Ensino e Pesquisa – HUL/EBSEH,

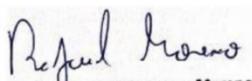
Declaramos para os devidos fins, que cederemos aos pesquisadores **Prof. Dr. Emerson de Santana Santos**, e discente **Gabrielle Conceição Silveira Santana** o acesso aos arquivos de prontuários para serem utilizados na pesquisa: “**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 EM SERGIPE**”, que está sob a orientação do **Prof. Dr. Emerson de Santana Santos**, cujo objetivo geral é “**conhecer o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com NF-1 no Estado de Sergipe**”, a terem acesso aos arquivos de prontuários do Centro de Simulações e Práticas Clínicas da Universidade Federal de Sergipe (UFS), pertinentes à pesquisa.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, comprometendo-se o(a) mesmo(a) a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos desta pesquisa, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Estamos cientes do tipo de estudo, da população estudada, dos objetivos propostos, dos métodos a serem utilizados, bem como do período de coleta de dados.

Antes de iniciar a coleta de dados o/a pesquisador/a deverá apresentar o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

LAGARTO - SE, 21/04/2021,

  
 Prof. Dr. Rafael Meneguz Moreno  
 Chefe do Setor de Gestão da  
 Pesquisa e Inovação Tecnológica  
 CRM-SE 3640 SIAPE: 1416806

Prof. Dr. Rafael Alexandre Meneguz Moreno – SIAPE: 1416806  
 CHEFE DO SETOR DE GESTÃO DA PESQUISA E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DO HUL