


## DOENÇAS GENÉTICAS RARAS EM HUMANOS NO NORDESTE BRASILEIRO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

 <https://doi.org/10.56238/arev6n3-366>

Data de submissão: 28/10/2024

Data de publicação: 28/11/2024

### **Jeniffer Gabrielly de Sousa Pereira**

Graduanda em Licenciatura em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Campina Grande  
UFCG. Patos. PB

E-mail: [gabriellyjeniffer283@gmail.com](mailto:gabriellyjeniffer283@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2696-3027>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/3458179719240138>

### **Marcos Antonio Nobrega de Sousa**

Doutor em Ciências Biológicas (Genética). Universidade de São Paulo. USP.  
São Paulo. SP.

E-mail: [marcos.nobrega@professor.ufcg.edu.br](mailto:marcos.nobrega@professor.ufcg.edu.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-6609>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/4412109117021331>

### **Dácio Daclélio Tenório da Silva**

Graduando em Licenciatura em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Campina Grande.  
UFCG. Patos. PB

E-mail: [daciosilva90@gmail.com](mailto:daciosilva90@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2441-3125>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2779301305285848>

### **Ricardo Henrique Pereira da Silva**

Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Campina Grande.  
UFCG. Patos. PB

E-mail: [ricardohenrique0201@gmail.com](mailto:ricardohenrique0201@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3785-1648>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8664634779195797>

### **Francisca Vitória Amaral Nóbrega**

Especialista em Direito do Trabalho e Previdenciário. Centro Universitário de Patos. UNIFIP. Patos.  
PB.

E-mail: [vitoriamaral123@gmail.com](mailto:vitoriamaral123@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6480-1240>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6401295489683548>

### **Maria Heloísa Furtunato Rocha**

Graduada em Licenciatura em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Campina Grande.  
UFCG. Patos. PB

E-mail: [heloisafurtu@gmail.com](mailto:heloisafurtu@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2927-3690>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2179999901312608>

**Alcina da Conceição Moreira**

Graduada em Licenciatura em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Campina Grande.  
UFCG. Patos. PB

E-mail: [alcinamoreira80@gmail.com](mailto:alcinamoreira80@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9370-8650>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7630401269193450>

**Manoel Messias da Silva**

Especialista em Tecnologia Educacionais e Educação a Distância. Instituto Federal do Rio Grande do  
Norte. IFRN. Natal. RN

E-mail: [manoellmd6@gmail.com](mailto:manoellmd6@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1292-1437>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/4200273643937194>

---

**RESUMO**

Doenças genéticas raras em humanos afetam 65 a cada 100 mil habitantes. No Brasil mais de 13 milhões de pessoas são acometidas. A região Nordeste possui taxa superior ao restante do país. Para identificar o panorama científico do Nordeste Brasileiro nos últimos 20 anos foi realizada uma revisão sistemática nos seguintes bancos de dados online: Scopus, PubMed/MEDLINE, Web of Science, Biomed Central e JAMA. Foram utilizados para busca os argumentos e operadores booleanos: “Rare Genetic Diseases” AND “Northeastern” AND “Brazil” AND “Humans”. Os dados foram avaliados na plataforma online, «Rayann», em revisão cega. Os sites “OMIM” e “ORPHANET” foram empregados para obter informações genéticas. Foram encontrados 797 registros, mas após finalizada a seleção e filtragem restaram apenas 29 artigos. Mucopolissacaridose obteve maior frequência, com 27%. Enquanto, Fibrose Cística e Síndrome de Berardinelli-Seip, tiveram 7%, e todo o restante das doenças corresponderam aos 50% dos resultados restantes, totalizando 30 doenças, pois um artigo citou duas doenças. Bahia obteve 36% das doenças raras e teve o maior número de instituições de pesquisa; Pernambuco 24%; Ceará 16%; Paraíba 12% e Alagoas, Maranhão e Rio Grande do Norte, 4%, em cada um, respectivamente. A região Nordeste foi informada como local de ocorrência em 16% dos casos. Foram identificados 32 genes, a maioria com herança autossômica dominante. O Nordeste teve superioridade nas instituições de pesquisas e conclui-se que apesar do acréscimo nas publicações de 2016 a 2018, são necessários mais investimentos neste importante campo de pesquisa.

**Palavras-chave:** Doenças Órfãs. Doenças Hereditárias. Nordeste.

## 1 INTRODUÇÃO

Doenças raras podem ser consideradas como condições constantemente associadas a limitações físicas, comportamentais, sensoriais e intelectuais. No entanto, não há uma definição única para essas condições. De acordo com critérios europeus, podem ser caracterizadas como doenças degenerativas, debilitantes, crônicas e associadas a diminuição da expectativa de vida, e sua incidência é inferior a 5 por 10 mil habitantes. Lima et al 2018 e Iriart et al 2019.

Do ponto de vista epidemiológico a expressão “doença rara”, agrega uma ação positiva, pois determinados grupos portadores de alguma patologia rara em específico, quando olhados de forma isolada, acabam sendo considerados reduzidos, entretanto, quando agrupados pela característica “rara”, as mesmas se tornam epidemiologicamente visíveis. Moreira et al 2018.

De acordo com o Ministério da Saúde Brasileiro, há uma estimativa que existam 13 milhões de pessoas acometidas por doenças raras no território nacional, e elas afetam 8% da população mundial, sendo 80% resultante de fatores genéticos, geralmente oriundas de mutações e com herança recessiva. Enquanto as restantes, são advindas de causas ambientais, imunológicas, infecciosas, entre outras. Por conta disso, essas patologias de caráter genético, são a segunda maior causa da mortalidade infantil no Brasil. Damasceno et al 2018 e Santos et al 2020.

As doenças genéticas raras podem ser congênitas, quando surgem de alterações genéticas durante o período embriofetal ou manifestar-se mais tarde na vida, tais como doenças neurogenéticas progressivas e o câncer que, geralmente, se desenvolvem devido a fatores genéticos e ambientais acumulativos. Essa combinação de predisposições genéticas e fatores ambientais, acaba dificultando o diagnóstico das doenças raras. Madhu et al 2024; Umair et al 2024.

O Brasil, com suas dimensões continentais, apresenta uma escassez de dados sobre as populações afetadas por doenças genéticas raras em humanos. As informações disponíveis geralmente se limitam a estudos sobre patologias específicas, como algumas doenças neurodegenerativas e genéticas. Além disso, muitos dados, são provenientes de projetos e grupos de pesquisas internacionais, que realizam pesquisas no território brasileiro. Isto, de certa forma, torna os dados restritos ao público, com exceção daqueles publicados em periódicos ou apresentados em congressos. Cardoso-dos-Santos et al 2021.

Em relação ao nordeste brasileiro, denota-se que esta região apresenta uma grande incidência de doenças genéticas raras em humanos, e uma das possíveis causas, seria a grande frequência de casamentos consanguíneos, que ocorrem em pequenas cidades da região. As análises estatísticas mostram correlação entre endogamia e prevalência de anomalias congênitas. Santos et al 2010 e Weller et al 2012 e Nascimento et al 2022. Principalmente em relação as doenças raras. Temaj et al 2022.

Destarte, o trabalho em questão tem por objetivo realizar uma revisão sistemática, por meio de consulta em bancos de dados online, para realizar a identificação e análise da ocorrência de doenças genéticas raras em humanos, provenientes de pesquisas realizadas no Nordeste Brasileiro.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

O presente estudo é uma revisão sistemática de literatura, cientométrica, observacional, do tipo ecológico, com dados obtidos a partir de artigos científicos. A pergunta norteadora do estudo foi estabelecida como: “Quais são as características descritas em estudos científicos conduzidos na região Nordeste do Brasil sobre doenças genéricas raras em humanos?”.

### **2.1 DESENHO DO ESTUDO**

A questão do estudo foi definida considerando o anagrama PICOS. Methley et al 2014. Onde P = “Population” representa População (população acometida por doenças genéticas raras encontradas em estudos científicos no Nordeste do Brasil); I = “Intervention”, intervenção ou exposição (que não se aplica neste caso); C = “Comparation”, que relaciona-se à Comparação (que não se aplica neste caso); O = “Outcome”, que representa Desfecho (caracterização dos casos de doenças genéticas raras no Nordeste Brasileiro) e S “Study design” representando o tipo de desenho dos estudos analisados (estudos genéticos observacionais).

### **2.2 CRITÉRIOS DO ESTUDO**

A presente revisão sistemática também seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Page et al 2021. Os critérios de inclusão consideraram os artigos científicos desenvolvidos na região Nordeste, que contivessem informações genéticas e demográficas sobre doenças genéticas raras em humanos. As buscas foram realizadas, considerando os estudos publicados nas seguintes línguas: português, inglês e espanhol. Foram excluídos: artigos duplicados; estudos realizados que não corresponderam aos idiomas adotados nas estratégias de busca; que não foram conduzidos no Nordeste Brasileiro; os que não se enquadraram na questão de estudo, e os que não foi possível acessar o texto completo.

O Script para busca incluiu doenças genéticas raras em humanos, abrangendo informações genéticas e sua prevalência no território nacional brasileiro com ênfase no Nordeste. A busca foi realizada com auxílio de argumentos e operadores booleanos. Munhoz et al 2021. Os argumentos e operadores utilizados para busca foram os seguintes: “Rare Genetic diseases” AND “Northeastern” AND “Brazil” AND “Humans”.

### 2.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Para a seleção dos estudos e extração dos dados, após a retirada dos registros duplicados, dois pesquisadores independentes selecionaram os artigos por meio da análise do: título, resumo e texto completo, em etapas sequenciais e separadas uma das outras, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão acima predefinidos. Os dois pesquisadores selecionaram independentemente os registros (em análise duplo cega) e depois tiveram acesso às informações, um do outro, para verificação da concordância, em relação a inclusão e exclusão de cada um. Para esta etapa, os dados foram importados para a plataforma online, “Rayann” (<https://www.rayyan.ai/>), para seleção colaborativa de artigos a partir de revisão cega e marcação dos registros a serem excluídos e incluídos. Ouzzani et al 2016. Não houveram divergências entre as opiniões dos dois pesquisadores. No entanto, caso houvesse, um terceiro pesquisador seria convidado para a resolução do impasse. Do Carmo Silva et al 2022.

### 2.4 ANÁLISE DOS DADOS

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Discorreu sobre a ocorrência de doenças genéticas raras no Nordeste do Brasil ocorridas últimos 20 anos (2004 a 2024), com análise genética e de distribuição espacial. Para tanto, foi realizada uma busca em vários bancos de dados bibliográficos, sobre doenças genéticas raras em humanos no Nordeste Brasileiro. A pesquisa foi desenvolvida na Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, no campus de Patos, e como apenas foram utilizados com fonte: bancos de dados bibliográficos e informações provenientes de artigos publicados na internet, não foram necessárias autorizações anteriores ao início do desenvolvimento do trabalho. Além disso, de acordo, com a Lei N° 13.709, de 14 de agosto de 2018 - Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), não foi acessado nenhum dado pessoal dos pacientes analisados nos bancos de dados consultados de acesso público nacionais e internacionais.

Foram examinados os seguintes bancos de dados online: Scopus, PubMed/MEDLINE, Web of Science, Biomed Central, e Journal of the American Medical Association – JAMA. Todos os sites foram acessados através do portal periódicos capes em 01 de julho de 2024. Portanto, para este trabalho, foi considerado o período de 01/06/2004 a 01/06/2024; com data final para o ano de 2024 de 01 de julho de 2024.

Também foi utilizado o site Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM, que é composto por um conjunto de dados, distribuído eletronicamente pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), que integra uma base de conhecimento abrangente, e contempla uma compilação de genes humanos, distúrbios genéticos e diversas outras informações. Hamosh et al 2005. Este site

foi utilizado para conhecer a identificação do gene, localização cromossômica, e os sintomas relacionadas as doenças analisadas. Enquanto que, o site orphanet foi usado para confirmar informações e buscar dados faltantes no site OMIM.

Além disso, os artigos completos também foram consultados para obtenção de algum material adicional. Como por exemplo, informações sobre as instituições que desenvolveram os estudos. Neste caso, foi utilizado como padrão, registrar apenas os dados referentes ao primeiro autor do artigo.

Para análise cienciométrica dos dados foi considerada apenas os dados provenientes da base Web of Science, com o auxílio das ferramentas disponíveis no próprio site e softwares opensource, como: VOSviewer 1.6.20 para as análises cientométricas, planilhas eletrônicas e editores de imagens do pacote libreoffice para gráficos e figuras.

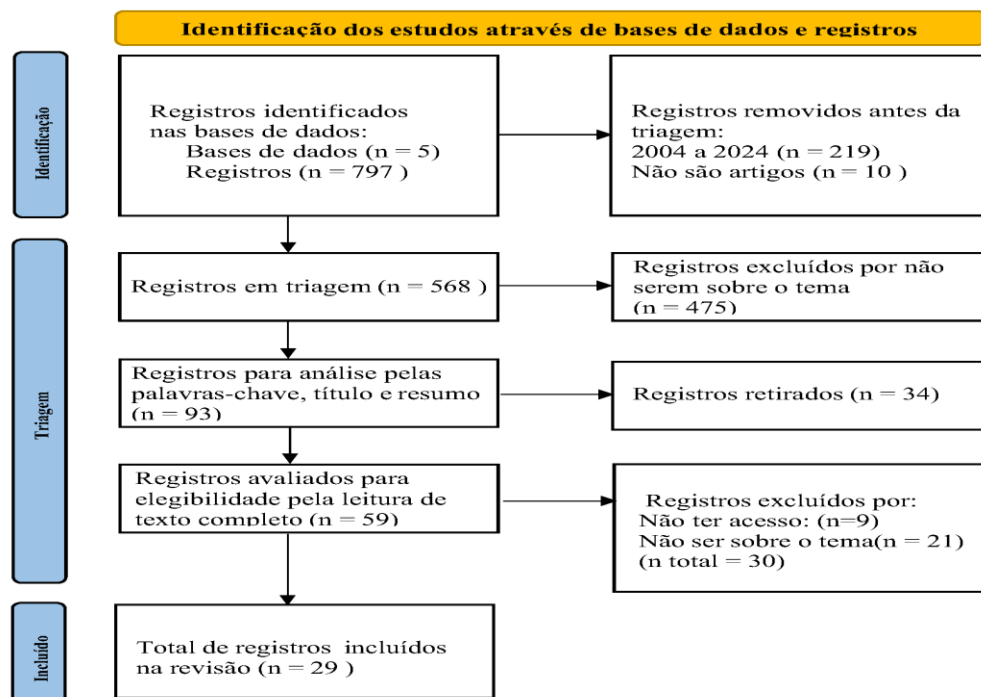
O VOSviewer emprega métricas de similaridade probabilística para gerar mapas de visualização e estabelecer níveis de associação aos objetos investigados (Van Eck; Waltman, 2010). Foi utilizada a opção “ignorar unidade de análise com número maior que 25”, em todas as avaliações realizadas. Na coocorrência de palavras-chaves, a unidade de análise foi formada por todas as palavras-chaves, com método de contagem total, seguido do parâmetro número máximo de ocorrência de uma palavra-chave igual a três. Enquanto que, na análise de coautoria, a unidade de análise foram os autores, com contagem total, três documentos no máximo por autor, e quatro autores selecionados para compor a investigação.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 ANÁLISE DA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Os resultados encontrados na busca realizada nas bases de dados foram os seguintes: 233 em Scopus, 236 artigos em PubMed/MEDLINE, 197 em Biomed Central, 129 em Web of Science e apenas dois em JAMA, totalizando 797 registros de artigos. Deste total, foram excluídos 10 registros, por não serem artigos científicos; 219 por não atenderem aos critérios do período de tempo (2004 a 2024); 475 por não atenderem ao tema pesquisado, restando, portanto, 93 registros que foram analisados pela leitura de resumos, títulos e palavras-chaves. Após este processo foram excluídos 34 artigos, totalizando 59 artigos para leitura do texto completo. Destes registros, 9 foram excluídos por não ter acesso ao texto completo. e 21 foram eliminados por não conterem informações sobre o tema analisado. Portanto, após finalizada a seleção, e filtragem pelo texto completo, restaram apenas 29 artigos que abordaram doenças genéticas raras em humanos no Nordeste Brasileiro. (Figura 1).

Figura 1. – Quadro resumo da revisão sistemática de acordo com a plataforma PRISMA. Fonte: Os autores



As informações dos artigos selecionados também foram utilizadas para identificar as doenças raras e com a utilização de sites sobre bioinformática, proceder com a identificação dos genes, localização cromossômica, tipo de herança genética relacionadas as doenças analisadas e instituições responsáveis pelas pesquisas. (Tabela 1).

Tabela 1. Lista de artigos referentes a doenças genéticas raras em humanos no nordeste brasileiro.

Nº	Autor	Ano	Doença (s)	Gene (s) / Omim	Loc. Crom.	Her.	Est.	Inst.
1.	Giugliani	2012	Mucopolissacaridose VI	ARSB / 253200	5q14.1	AR	NE	UFRGS
2.	Acosta et al	2013	<sup>1</sup> Mucopolissacaridos e VI; <sup>2</sup> Hipotireoidismo congênito.	<sup>1</sup> ARSB / 253200 <sup>2</sup> NKX2-5 / 225250	<sup>1</sup> 5q14.1 <sup>2</sup> 5q35.1	<sup>1</sup> AR <sup>2</sup> AD	BA	UFBA
3.	Costa-Motta et al	2014	Mucopolissacaridose VI	ARSB / 253200	5q14.1	AR	BA	UFRGS
4.	Fernandes-Lima et al	2015	Aniridia congênita	PAX6 / 607108	11p13	AD	AL	UFRGS
5.	Araujo et al	2016	Picnodisostose	CTSK / 265800	1q21	AR	CE	UNICAMP
6.	Brunelli et al	2016	Mucopolissacaridose tipo VI	ARSB / 253200	5q14	AR	NE	UFSP
7.	Matta et al	2016	Doença de Gaucher	GBA / 230800	1q22.	AR	PE	IMIP, PE
8.	Van der Steld et al	2017	Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)	PRKAG2 / 602743	7q36.1	AD	BA	UFBA

9.	Bilezikian	2018	Hiperparatireoidismo primário	CDC73 / 145001	1q32	AD	PE	Universidade de Columbia, EUA
10.	Dantas et al	2018	Berardinelli-Seip	AGPAT2 / 603100	9q34.3	AR	RN	UFRN
11.	De Souza et al	2018	Ausência total de veiacava superior (ASVC) Síndrome de TARP	RBM10 / 311900	Xp11.3	LXR	PE	UFPE
12.	Martins-Costa et al	2018	Carcinoma medular de tireoide (CMT)	RET / 164761	10q11.21	AD	CE	UNIFESP
13.	Mota et al	2018	Fibrose Cística	CFTR / 602421	7q31.2	AR	BA	UFBA
14.	Pérez-Riera et al	2018	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	RYR2 / 604772	1q43	AD	CE	FMABC
15.	Quintans et al	2018	Calcificações cerebrais familiares primários (Doença de Fahr)	<sup>1</sup> SLC20A2 / 158378 <sup>2</sup> XPR1 / 605237 <sup>3</sup> PDGFB / 190040	<sup>1</sup> 8p11.21 <sup>2</sup> 1q25.3 <sup>3</sup> 22q13.1	<sup>1</sup> AD <sup>2</sup> AD <sup>3</sup> AD	PE	CIBERER, ES
16.	Romão de Souza et al	2018	Púrpura trombocitopênica trombótica	ADAMTS13 / 604134	9q34.2	AR	PE	UFPE
17.	Alves et al	2019	Síndrome KBG	<sup>1</sup> SCN9A / 603415 <sup>2</sup> ANKRD11 / 611192	<sup>1</sup> 2q24.3 <sup>2</sup> 16q24.3	<sup>1</sup> AD <sup>2</sup> AD	BA	UFBA
18.	Craveiro Sarmiento et al	2019	Lipodistrofia congênita (Berardinelli-Seip)	<sup>1</sup> AGPAT2 / 603100 <sup>2</sup> BSCL2 / 606158 <sup>3</sup> CAV1 / 601047 <sup>4</sup> CAVIN1 / 603198	<sup>1</sup> 9q34.3 <sup>2</sup> 11q12.3 <sup>3</sup> 7q31.2 <sup>4</sup> 17q21.2	<sup>1</sup> AR <sup>2</sup> AR <sup>3</sup> AR <sup>4</sup> AR	NE	UFRN
19.	Leonhard et al	2019	Síndrome de Guillain-Barré	PMP22 / 139393	17p12	AD	PE	UFCE
20.	Martins et al	2019	Mucopolissacaridose III C	HGSNAT / 252930	8p11.21-p11.1	AR	PB	Universidade de Montreal, CA
21.	Matos et al	2019	Mucopolissacaridose IV A	GALNS / 612222	16q24.3	AR	BA	EBMSP
22.	Sperb-Ludwig et al	2019	Doenças hepáticas de armazenamento de glicogênio (GSDs)	SLC37A4 / 602671	11q23.3	AR	CE	UFRGS
23.	Campos et al	2021	Angioedema hereditário	SERPING / 106100	11q12.1	AD	BA	UFBA
24.	Dos Santos-Lopes et al	2021	Mucopolissacaridose IV A	GALNS / 612222	16q24.3	AR	PB	UEPB
25.	Gbefon et al	2021	Paralisia Periódica Hipocalêmica Tireotóxica (PPTH)	<sup>1</sup> CACNA 1S / 114208 <sup>2</sup> SCN4A / 603967	<sup>1</sup> 1q32.1 <sup>2</sup> 17q23.3 <sup>3</sup> 17p11.2	<sup>1</sup> AD <sup>2</sup> AD <sup>3</sup> AD	MA	HUUFMA



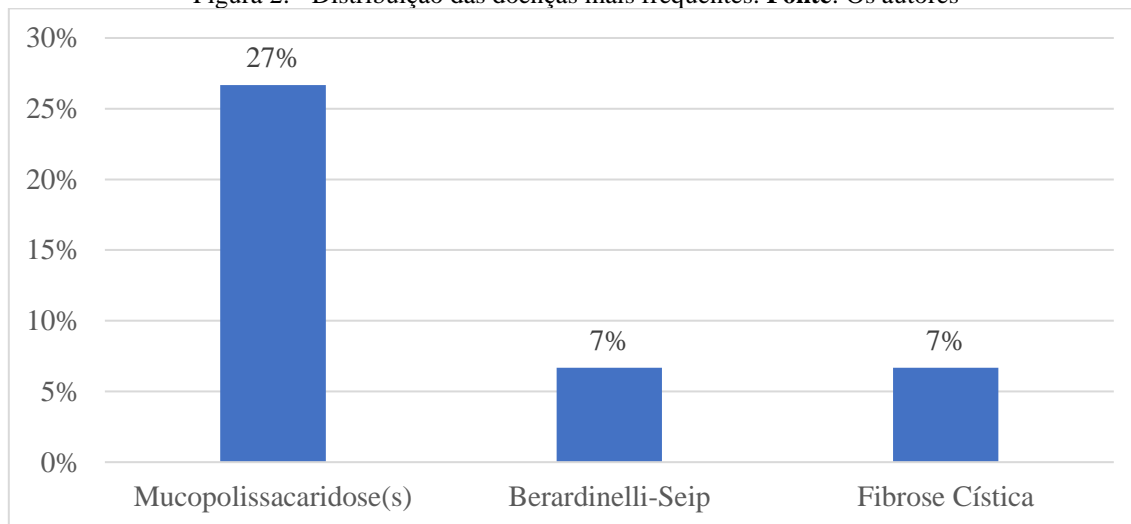
				<sup>3</sup> KCNJ18 / 613236				
26.	Giugliani et al	2021	Mucopolissacaridose VII	GUSB / 611499	7q11.21	AR	BA	HCPA
27.	Mota et al	2021	Miopatia do corpo redutor (RBM)	FHL1 / 300717	Xq26	LXD	PB	UFPB
28.	Fernandes et al	2024	Atrofia muscular espinhal (AME)	RA / 313200	Xq12	LXR	NE	UFPB
29.	Meneses et al	2024	Fibrose Cística	CFTR / 602421	7q31.2	AR	NE	UFS

Loc. Cromos. (Localização Cromossômica); Her. (Tipo de herança); Autossômica Recessiva (AR); Autossômica Dominante (AD); Ligada ao X Dominante (LXD) e Recessivo (LXR); Est (Estado). Inst. (Instituição); NE (Nordeste).  
Fonte: Os autores.

### 3.2 ANÁLISE DAS DOENÇAS E DADOS GENÉTICOS

Foi possível observar na Tabela 1 que mucopolissacaridose foi a doença que apresentou maior frequência, sendo encontrada em três diferentes subtipos (I, II e IV) e descrita em 27% dos artigos. Síndrome de Berardinelli-Seip e Fibrose Cística foram descritas em 7% dos artigos e o restante das doenças apareceram somente em 3% dos artigos. (Figura 2). Deste modo, foram registradas em 29 artigos, apenas 25 doenças, devido apenas um artigo tratar de mais de uma anomalia: Mucopolissacaridose VI e Hipotireoidismo congênito, enquanto que, vários outros registros tratavam de doenças já citadas em outros artigos.

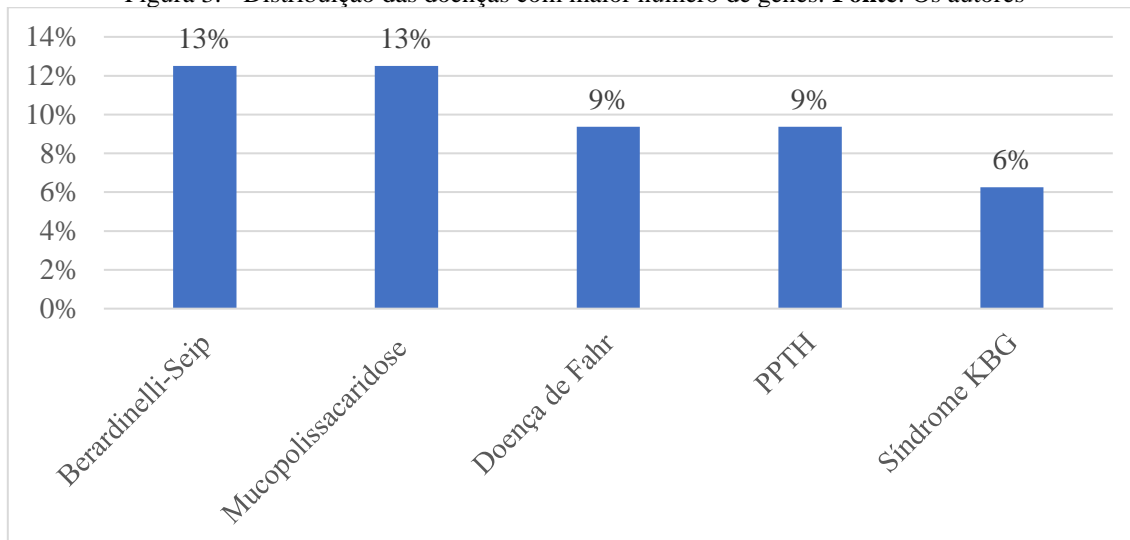
Figura 2. - Distribuição das doenças mais frequentes. **Fonte:** Os autores



Além disso, foram contabilizados 32 genes, pois algumas doenças tiveram registro de mais de um gene causador da enfermidade. A exemplo de Berardinelli-Seip, em que foram identificados quatro genes, localizados em quatro cromossomos distintos. Nas Mucopolissacaridoses, foram identificados quatro subtipos de doenças, quatro genes e quatro cromossomos diferentes. Nas Calcificações Cerebrais Familiares Primárias (Doença de Fahr) e Paralisia Periódica Hipocalêmica Tireotóxica

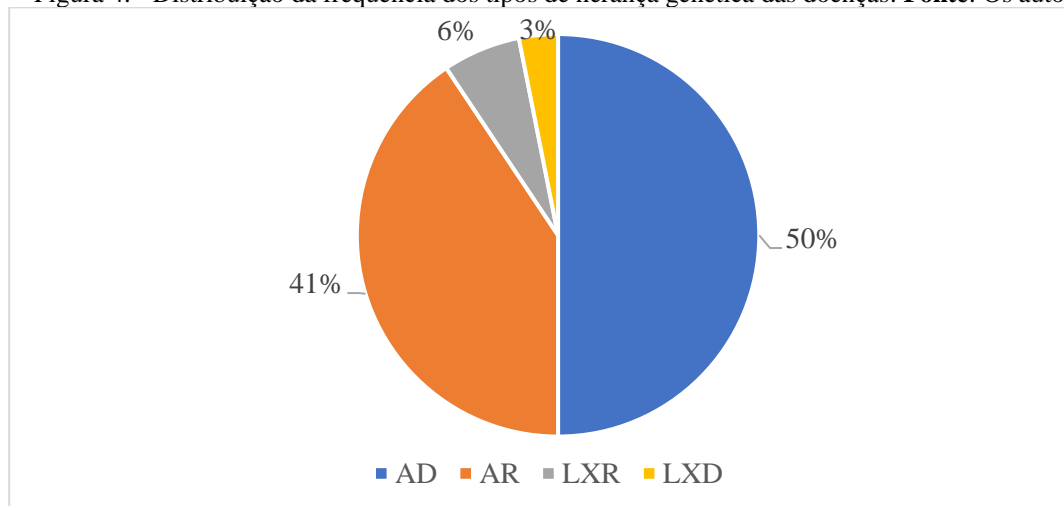
(PPTH), três genes em três cromossomos diferentes. E na Síndrome KBG, dois genes e dois cromossomos diferentes. Todas as demais enfermidades apresentaram apenas um gene, localizado em um único cromossomo. (Figura 3).

Figura 3. - Distribuição das doenças com maior número de genes. **Fonte:** Os autores



Em relação ao tipo de herança dos genes, destaca-se que a maioria das doenças possui herança autossômica dominante (50%), seguida de herança autossômica recessiva (41%). Assim como, foi possível identificar heranças ligadas ao cromossomo X, dominante (6%) e recessiva (3%). (Figura 4). Este dado é interessante, pois geralmente a herança autossômica recessiva está associada a várias doenças raras no Nordeste, como por exemplo, síndrome Spoan, doença neurodegenerativa; síndrome Santos, causa anomalia de membros; e MED25 e IMPA1, que provocam deficiência intelectual. De Farias et al 2018.

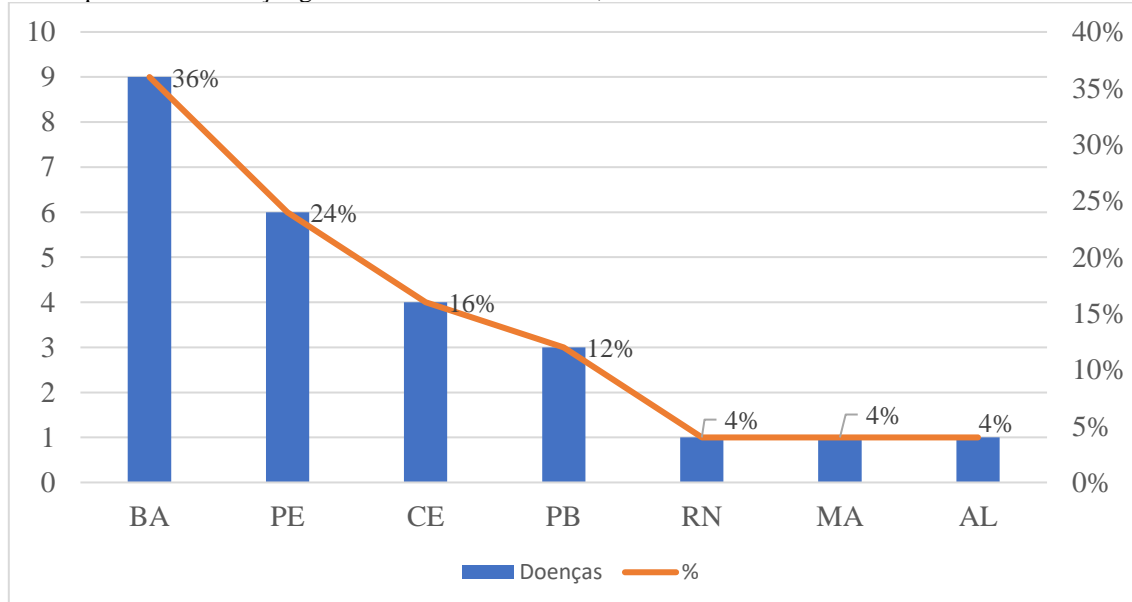
Figura 4. - Distribuição da frequência dos tipos de herança genética das doenças. **Fonte:** Os autores



### 3.3 ANÁLISE DA LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DAS DOENÇAS E DAS INSTITUIÇÕES DE PESQUISA

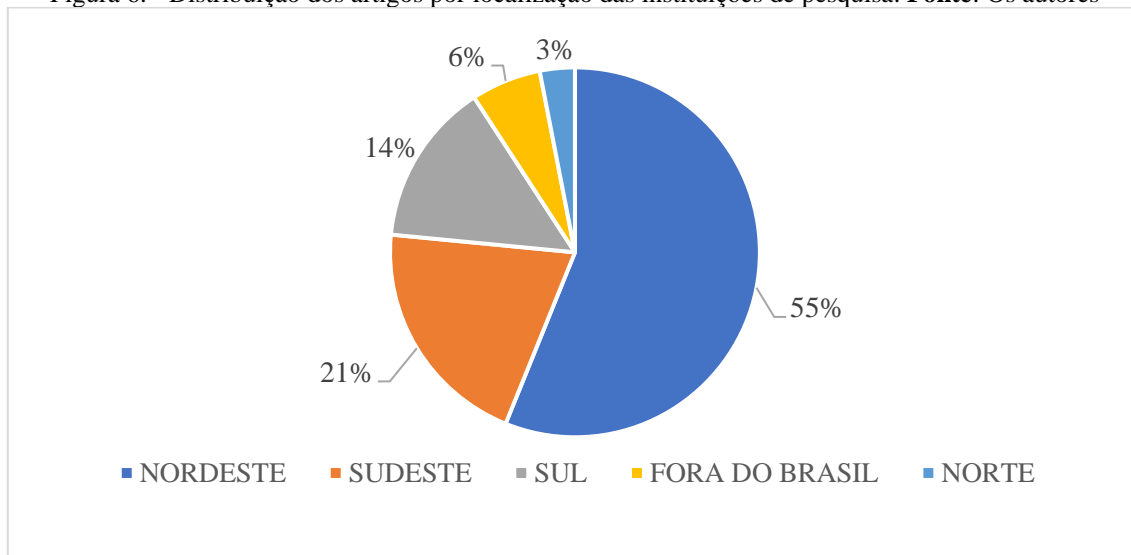
Após a análise genética foram observados em quais estados da região nordeste tiveram as maiores incidências de doenças genéticas raras em humanos. Assim, foi possível destacar que o estado da Bahia foi mencionado em 36% das doenças raras. Pernambuco apareceu em 24%. Ceara registrou 16%, na Paraíba 12%. Enquanto que, Alagoas, Maranhão e Rio Grande do Norte só apresentaram 4%. Para esta análise não foram contabilizados 17,24% dos artigos que não especificaram o local de ocorrência, pois relataram apenas a região nordeste, como referência de localidade. (Figura 5).

Figura 5. - Frequência das doenças genéticas raras em humanos, entre os estados do Nordeste Brasileiro. **Fonte:** Os autores



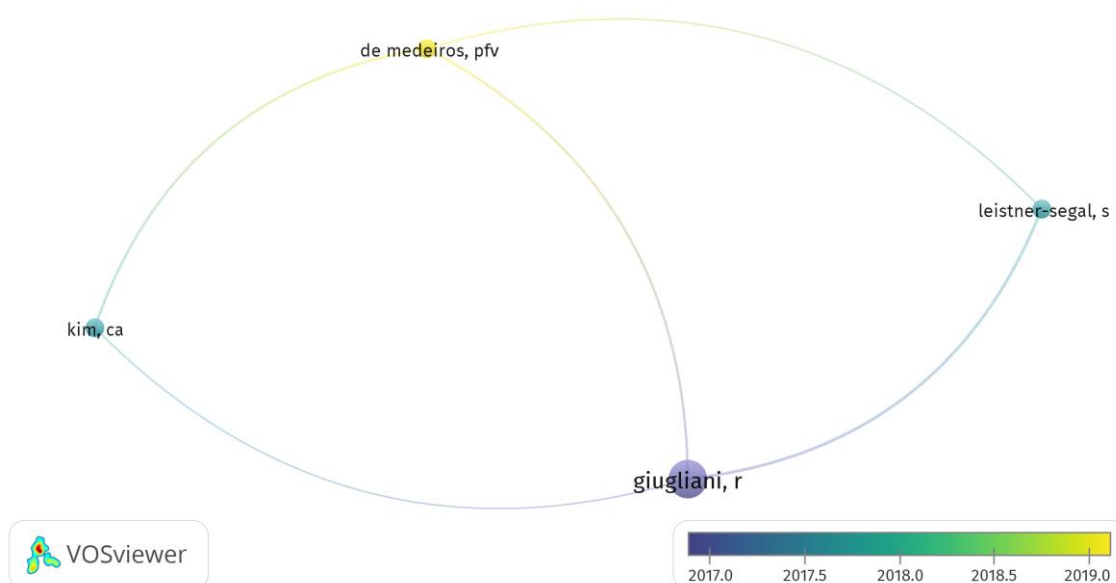
No que diz respeito as instituições que desenvolveram as pesquisas, observa-se, que 55% estão localizadas na região nordeste, e 34% nas regiões sul e sudeste, 3% na região Norte e 6% foram desenvolvidas por instituições de fora do Brasil. (Figura 6). Foi possível observar que na maioria dos artigos analisados, as pesquisas foram realizadas por instituições científicas do Nordeste. Entretanto, Lima et al 2018 [1] destaca que, a maioria dos serviços de genética se encontra nas regiões sudeste e sul, mesmo com a grande incidência de doenças raras na região nordeste. Os estudos na área são menos frequentes, por conta da localidade, e por consequência, o conhecimento científico acerca da temática é escasso.

Figura 6. - Distribuição dos artigos por localização das instituições de pesquisa. **Fonte:** Os autores



Além disso, as estimativas nacionais de prevalência geral de doenças raras, geralmente, se baseiam em dados internacionais. Conforme pode ser evidenciado pela participação de instituições de fora do país nas pesquisas brasileiras. Este fato foi comprovado pela análise de coautoria (Figura 7). Foram observados dois clusters: um formado por “de medeiros, PFV e kim, ca” e outro por “Leistner-Segal, S e Giugliani, R”. Destaca-se a maior participação deste último autor, pois o mesmo tem dois artigos na base de dados analisada, e “de Medeiros, PFV”, que é uma pesquisadora brasileira e professora titular da Universidade Federal de Campina Grande, na Paraíba.

Figura 7. - Distribuição dos artigos quanto as coautorias nos artigos. **Fonte:** Os autores



Esta cooperação internacional é salutar, nesta pesquisa foram encontrados dois artigos provenientes de instituições internacionais e interligação de coautoria de pesquisadores brasileiros com estrangeiros. Pode-se observar que esta integração de dados internacionais com a política de saúde brasileira é essencial para melhorar o atendimento e a alocação de recursos para doenças raras. Thygesen et al 2023.

Os bancos de dados internacionais possuem uma vasta informação sobre o Brasil. O banco de dados, “orphanet”, por exemplo, fornece uma coleção abrangente de dados epidemiológicos. Entretanto, existem algumas iniciativas nacionais, como a Rede Brasileira de Doenças Raras (BRDN) que visa aprimorar a coleta de dados epidemiológicos locais, embora as estimativas desta rede derivem principalmente de bancos de dados internacionais e possuam limitações em doenças específicas. Félix et al 2022.

Outrossim, as regiões mais pobres do território nacional brasileiro possuem dados escassos acerca de doenças genéticas raras em humanos, e por isso, muitas vezes, acabam não sendo encontrados nos bancos de dados online.

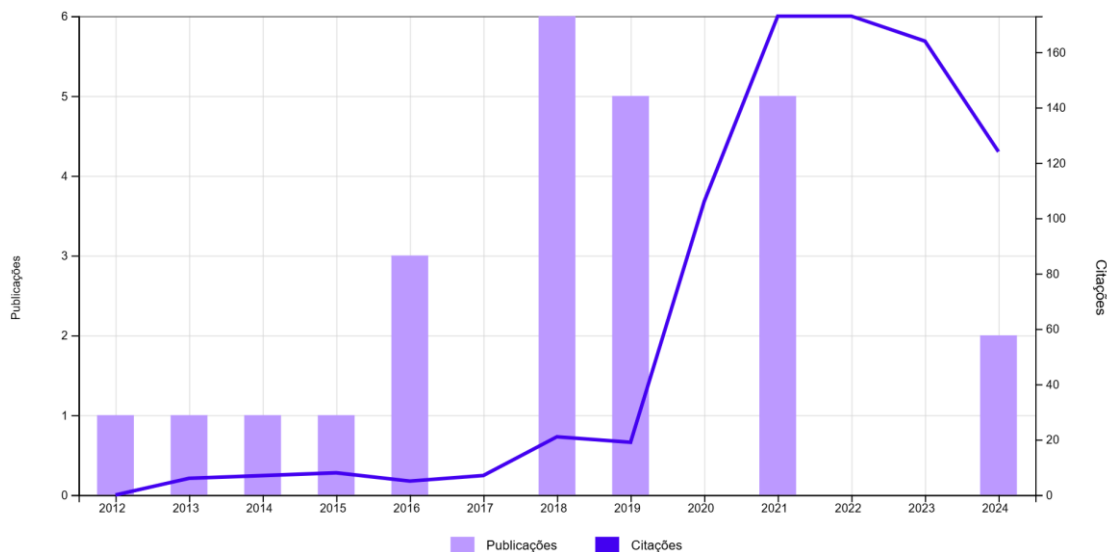
### 3.4 ANÁLISE DOS ARTIGOS QUANTO AOS DADOS DE PUBLICAÇÃO E REVISTAS CIENTÍFICAS

A presente revisão sistemática de literatura apresenta um panorama sobre as características genéticas e de ocorrência descritas em estudos publicados na literatura científica referente ao período de 2004 a 2024. Até o presente momento, não foi identificada na literatura científica uma revisão sistemática anteriormente publicada a respeito desta temática para o Nordeste do Brasil.

Foram analisadas cinco bases de dados que totalizaram 29 registros de pesquisas. Deste total, 25 artigos puderam ser encontrados na Web Of Science, e quatro na Pubmed/Medline. Os artigos que foram encontrados em duplicidade também na Scopus foram excluídos da análise. Apenas a Web of Science foi escolhida para análise por deter a maioria dos artigos encontrados e por permitir a realização de diversas análises cientométricas no próprio site da referida base de dados. Web of Science (WoS) é o banco de dados de publicações e citações de pesquisa mais antigo, amplamente utilizado e confiável do mundo. Birkle et al 2020.

A primeira análise realizada foi quanto a distribuição dos artigos quanto a publicação e a citação (Figura 8).

Figura 8. - Distribuição dos artigos quanto as citações dos artigos. **Fonte:** Os autores

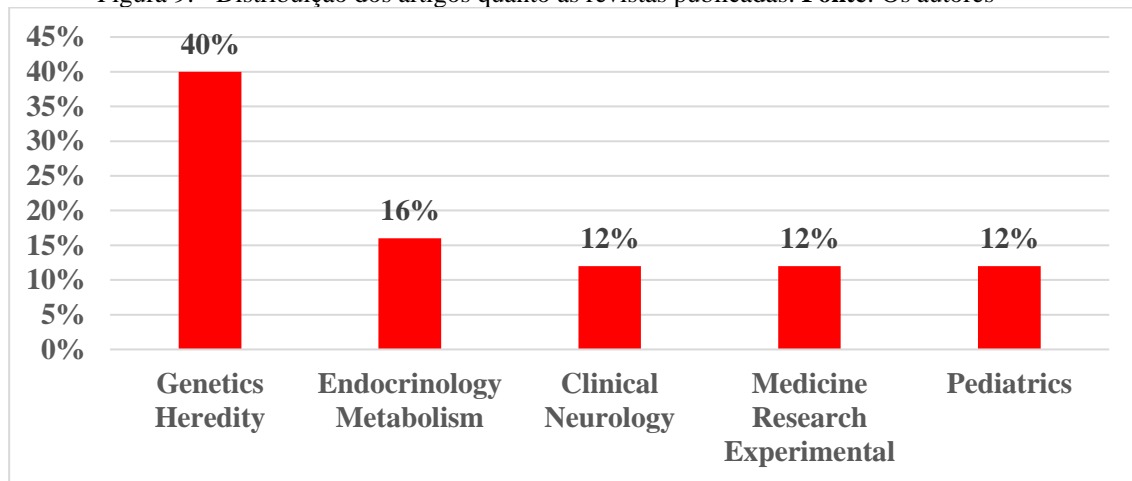


Em relação ao ano de publicação dos artigos foi observado a distribuição constante na (Figura 7). Onde denota-se uma tendência não contínua ao crescimento, no número de publicações de 2016 a 2018, seguido de uma queda acentuada em sequência nos anos seguintes. A lacuna em 2017 pode ser explicada devido aos quatro artigos presentes apenas na base pubmed terem sido publicados, dois em 2017 e dois em 2018. Entretanto, estes artigos não puderam ser inseridos na análise devido não termos as informações quanto aos seus números de citações. Durante o período avaliado ocorreram 814 citações destes artigos. O padrão de citações segue a mesma tendência das publicações, com a diferença de que o ápice ocorreu em 2021, ao invés de 2018.

Observa-se também que até 2012 não houveram publicações na área, apesar desta área de pesquisa não ser relativamente recente. Provavelmente, estes fatos podem ter ocorrido pelo despertar dos cientistas para o assunto, devido ao impacto da aprovação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, instituída pela Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014, do Ministério da Saúde Brasileiro.

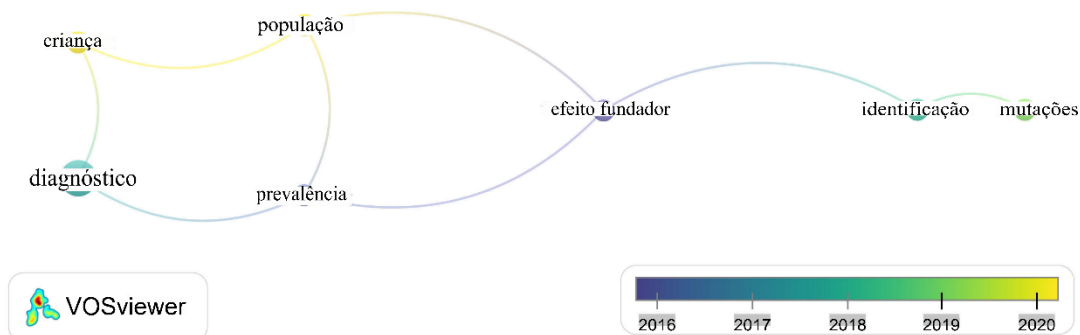
Após esta etapa foi realizada a análise da distribuição dos artigos quantos as revistas onde os artigos foram publicados. Foi possível observar na (Figura 9) que a revista Genetics Heredity obteve a maior taxa de publicação entre as cinco revistas mais frequentes. As demais revistas são voltadas para a áreas de metabolismo endócrino, neurologia clínica, pesquisa em medicina e pediatria. Esses resultados são condizentes com a importância de ser necessário a análise de uma equipe multidisciplinar para que o diagnóstico das doenças genéticas raras possa ocorrer o mais precocemente possível, principalmente em crianças.

Figura 9. - Distribuição dos artigos quanto as revistas publicadas. **Fonte:** Os autores



Outra avaliação que foi realizada versou sobre as palavras-chave de maior frequência de ocorrência na base de dados Web of Science (Figura 10). Denota-se que os sete itens das palavras-chave estão relacionados entre si, formando dois clusters: um em relação ao tipo de população atingida, a frequência, e de forma mais pronunciada, o diagnóstico; e outro sobre as causas e fatores genéticos populacionais das doenças raras. Este dado é condizente com a variedade de artigos encontrada nesta pesquisa, e com a preocupação em ter o diagnóstico para as doenças raras. Além disso, pode-se observar que a frequência de criança e população é mais recente do que as demais palavras.

Figura 10. - Distribuição das palavras-chave dos artigos na base Web of Science. **Fonte:** Os autores



Costa-Motta e colaboradores 2014, demonstram que uma das possíveis causas da prevalência da doença raras no território nordestino é a ocorrência de casamentos consanguíneos em cidades pequenas ou regiões rurais isoladas do Nordeste. Acosta e colaboradores 2013 também relataram que a prevalência de doenças genéticas raras em humanos é elevada em comunidades rurais, como em Monte Santo, na Bahia, onde as altas taxas de endogamia resultam em diversas anomalias hereditárias, anomalias hereditárias, incluindo o hipotireoidismo congênito. Além disso, Barra e colaboradores

2011 realizaram uma descrição genética e metabólica em cinco pacientes portadores da Síndrome de Berardinelli-Seip, e constataram que todos eram procedentes da região nordeste do Brasil e que havia indícios de consanguinidade, pois em todos os casos, os pais dos pacientes eram primos em primeiro grau.

#### **4 CONCLUSÃO**

Com base nas informações apresentadas, nesta revisão sistemática, de 29 artigos relevantes para a área científica. Foi possibilitado, por meio dos dados apresentados, mostrar: os dados proeminentes das pesquisas, o quantitativo de publicações e citações entre os anos de 2004 a 2024. Deste modo, pode ser observado que é evidente que a área de estudos sobre doenças raras e genéticas no Nordeste do Brasil, ainda enfrenta desafios significativos.

A concentração dos serviços de genética nas regiões sudeste e sul do país pode afetar o conhecimento sobre o tema na região nordeste e em outras regiões menos favorecidas economicamente.

A dependência de dados internacionais para estimativas nacionais de prevalência também é uma questão importante que merece atenção. A ausência de estudos abrangentes realizados no Nordeste do Brasil pode levar a uma subestimação ou superestimação da verdadeira prevalência de doenças raras na região, e conseqüentemente no país.

Apesar desta revisão sistemática incluir dados importantes sobre doenças genéticas raras em humanos; observa-se que algumas informações sobre o tema não estavam descritas em todos os estudos selecionados, como, por exemplo: localidades ou genes.

Destaca-se que embora a pesquisa bibliográfica a partir dos artigos tenha sido bastante abrangente, em período de tempo e número de bases de dados, não foram verificadas informações publicadas na literatura sobre os estados do Piauí e Sergipe. Este fato pode ter decorrido das limitações desta análise, pois foram incluídos apenas dados publicados em artigos científicos de acordo com os critérios de inclusão definidos. É importante notar que relatos e achados podem ter escapado da análise, pelos algoritmos de busca utilizados ou registros da literatura cinzenta, que não possuem um espaço proeminente nas bases de dados eletrônicas pesquisadas.

A realização de pesquisas abrangentes e colaborativas, especialmente em regiões menos exploradas, pode fornecer dados valiosos para a compreensão e o enfrentamento das doenças raras no Brasil.

Em síntese, é crucial que haja um maior investimento em pesquisas sobre doenças raras e genética no Nordeste do Brasil, especialmente em regiões menos privilegiadas, para promover um



entendimento mais completo e preciso da prevalência dessas condições e permitir a implementação de políticas de saúde mais eficazes e inclusivas. A colaboração entre pesquisadores, instituições e governos é fundamental para avançar no conhecimento e no tratamento das doenças raras, garantindo melhor qualidade de vida e suporte adequado aos pacientes e suas famílias.

### **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos ao Programa de Iniciação Científica da UFCG pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho e ao laboratório de Genética e Toxicologia – LGTOX da UFCG por disponibilizar as instalações necessárias.

## REFERÊNCIAS

- Acosta AX, Abé-Sandes K, Giugliani R, Bittles AH. Delivering Genetic Education and Genetic Counseling for Rare Diseases in Rural Brazil. *J Genet Counsel* 2013;22:830–4. <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9570-x>.
- Alves RM, Uva P, Veiga MF, Oppo M, Zschaber FCR, Porcu G, Porto HP, Persico I, Onano S, Cuccuru G, Atzeni R, Vieira LCN, Pires MVA, Cucca F, Toralles MBP, Angius A, Crisponi L. Novel ANKRD11 gene mutation in an individual with a mild phenotype of KBG syndrome associated to a GEFS+ phenotypic spectrum: A case report. *BMC Med Genet* 2019;20. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0745-7>.
- Araujo TF, Ribeiro EM, Arruda AP, Moreno CA, De Medeiros PFV, Minillo RM, Melo DG, Kim CA, Doriqi MJR, Felix TM, Fock RA, Cavalcanti DP. Molecular analysis of the CTSK gene in a cohort of 33 Brazilian families with pycnodysostosis from a cluster in a Brazilian Northeast region. *Eur J Med Res* 2016;21:33. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0228-7>.
- Barra CB, Savoldelli RD, Manna TD, Kim CA, Magre J, Porta G, Setian N, Damiani D. Síndrome de Berardinelli-Seip: descrição genética e metabólica de cinco pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011;55:54–9. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000100007>.
- Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103:3993–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>.
- Biomed Central [Internet]; [citado em 1 jul. 2024]; Disponível em: <https://www-biomedcentral-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/>
- Birkle C, Pendlebury DA, Schnell J, Adams J. Web of Science as a data source for research on scientific and scholarly activity. *Quantitative Science Studies* 2020;1:363–76. [https://doi.org/10.1162/qss\\_a\\_00018](https://doi.org/10.1162/qss_a_00018)
- Brasil. Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD). 2018. [Internet]. 10 nov 2024. Available from: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2018/lei/113709.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/113709.htm)
- Brasil. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. 2014. [Internet]. 10 nov 2024. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)
- Brunelli MJ, Atallah ÁN, Soares BG. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016, p. CD009806. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009806.pub2>
- Campos RDA, Valle SOR, Toledo EC. Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *Jornal de Pediatria* 2021;97:S10–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.011>.
- Cardoso-dos-Santos AC, Ramallo V, Zagonel-Oliveira M, Veronez MR, Navarro P, Monlleó IL, Valiati VH, Dipierri JE, Schuler-Faccini L. An invincible memory: what surname analysis tells us about history, health and population medical genetics in the Brazilian Northeast. *J Biosoc Sci* 2021;53:183–98. <https://doi.org/10.1017/S0021932020000127>.

Costa-Motta FM, Bender F, Acosta A, Abé-Sandes K, Machado T, Bomfim T, Sorte TB, Da Silva D, Bittles A, Giugliani R, Leistner-Segal S. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: The influence of founder effect, endogamy and consanguinity. *Hum Hered* 2014;77:189–96. <https://doi.org/10.1159/000358404>.

Craveiro Sarmiento AS, Ferreira LC, Lima JG, De Azevedo Medeiros LB, Barbosa Cunha PT, Agnez-Lima LF, Galvão Ururahy MA, De Melo Campos JTA. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 2019;781:30–52. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.03.005>.

Damasceno ÉDB, Figueiredo JGD, França JMB, Veras JCD, Borges REA, Melo LPD. Experiência de pessoas que vivem com a Síndrome de Berardinelli-Seip no Nordeste brasileiro. *Ciênc Saúde Coletiva* 2018;23:389–98. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018232.16802017>.

Dantas VKC, da Silva Soares J, de Azevedo Medeiros LB, Sarmiento ASC, Nobre TTX, de Andrade FB, de Lima JG, de Melo Campos JTA. Nurses' knowledge about berardinelli-seip congenital lipodystrophy. *PLoS ONE* 2018;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197784>.

De Farias AA, Nunes K, Lemes RB, Moura R, Fernandes GR, Melo US, Zatz M, Kok F, Santos S. Origin and age of the causative mutations in KLC2, IMPA1, MED25 and WNT7A unravelled through Brazilian admixed populations. *Sci Rep* 2018;8:16552. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35022-1>.

De Souza VR, Lemos VMVD, Lafayette DDSA, Lemos RSD, Fontes LDBC, Lima GMTD, Correia CWDB, Domingues ALC, Aroucha AQDMS, Oliveira IMD, Santos GP, Vanderlei AM, Lemos VMVD, Peter JVS, Vieira JO, Mariano ARP, Gomes TA, Ferraz AMDS, Amaral JHSD, Lins EM, Bezerra MAC, Araújo PSRD, Vasconcelos AFD, Correia MDCDB, Costa MFH. The first reported case of factor V Leiden mutation with agenesis of superior vena cava: A case report. *Medicine* 2018;97:e10511. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010511>.

Do Carmo Silva A, Da Silva Vieira SM, Do Carmo Silva A, Alves Soares Vaz De Castro P, Rotondo De Araújo G, Trindade Bezerra JM. Aspectos epidemiológicos da dengue no estado do Maranhão: uma revisão sistemática. *J Educ Sci and Health* 2022;2:1–18. <https://doi.org/10.52832/jesh.v2i2.91>.

Dos Santos-Lopes SS, De Oliveira JMF, De Queiroga Nascimento D, Montenegro YHA, Leistner-Segal S, Brusius-Facchin AC, Eufrazino Gondim C, Giugliani R, De Medeiros PFV. Demographic, clinical, and ancestry characterization of a large cluster of mucopolysaccharidosis IV A in the Brazilian Northeast region. *American J of Med Genetics Pt A* 2021;185:2929–40. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62375>.

Félix TM, De Oliveira BM, Artifon M, Carvalho I, Bernardi FA, Schwartz IVD, Saute JA, Ferraz VEF, Acosta AX, Sorte NB, Alves D, RARAS Network group, Amorim T, Adjuto GMAF, Almeida RES, Brandão FR, Bueno LSM, De Andrade MDFC, Cagliari CI, Cardoso MT, Carvalho EDF, Costa MCM, El-Husny A, Faccini LS, Fock RA, Florêncio RN, Galera MF, Giugliani R, De Rosso Giuliani L, Grumach AS, Horovitz DG, Llerena-Junior JC, Kim CAE, Maia RE, Martins AM, De Medeiros PFV, De Castro Musolino NR, Nita ME, Da Silva Nunesmaia HG, De Oliveira JCS, Paiva WJM, Pimentel H, De Camargo Pinto LL, Prazeres VMG, De Freitas Rodrigues Ribeiro B, Ribeiro E, Rodrigues MMJ, Salles MJS, Sanseverino MTV, Dos Santos EP, Santos MLSF, Sarti FM, Da Silva LCS, Da Silva RTB, Steiner CE, Tavares ABW, Teixeira TB, Vergara A, Zen PRG, Zuchetti MG. Epidemiology of rare

diseases in Brazil: protocol of the Brazilian Rare Diseases Network (RARAS-BRDN). *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:84. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02254-4>.

Fernandes IAM, Menezes ROA, Rego G. Communicating the diagnosis of spinal muscular atrophy in endogamous vs. non-endogamous regions. *BMC Neurol* 2024;24:261. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03718-9>.

Fernandes-Lima ZS, Paixão-Côrtes VR, de Andrade AKM, Fernandes AS, Coronado BNL, Monte Filho HP, Santos MJ, de Omena Filho RL, Biondi FC, Ruiz-Linares A, Ramallo V, Hünemeier T, Schuler-Faccini L, Monlleó IL. Ocular and craniofacial phenotypes in a large Brazilian family with congenital aniridia. *Clin Genet* 2015;87:68–73. <https://doi.org/10.1111/cge.12329>.

Gbefon CY, Sobral CPS, Caldas A, Rocha VCC, Azulay RSS, Nascimento GC, Damianse SSP, Gaspar SAS, Faria MS, Magalhães M. Genetic Screening of Patients with Thyrotoxic Hypokalemic Periodic Paralysis: An Experience from a Tertiary Care Hospital in the Northeast of Brazil. *EMIDDT* 2021;21:2231–7. <https://doi.org/10.2174/1871530321666210719114937>.

Giugliani R, Barth AL, Dumas MRC, da Silva Franco JF, de Rosso Giuliani L, Grangeiro CHP, Horovitz DDG, Kim CA, de Araújo Leão EKE, de Medeiros PFV, Miguel DSCG, Moreira MESA, dos Santos HMGP, da Silva LCS, da Silva LR, de Souza IN, Nalin T, Garcia D. Mucopolysaccharidosis VII in Brazil: natural history and clinical findings. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01870-w>.

Giugliani R. Newborn screening for lysosomal diseases: Current status and potential interface with population medical genetics in Latin America. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:871–7. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9436-z>.

Hamosh A. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research* 2004;33:D514–7. <https://doi.org/10.1093/nar/gki033>.

Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano WDA, Gibbon S. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* 2019;24:3637–50. <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.01612019>.

Journal of the American Medical Association – JAMA [Internet]; [citado em 1 jul. 2024]; Disponível em: <https://jamaevidence-mhmedical-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/>

Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, Van Doorn PA, Dourado ME, Hughes RAC, Islam B, Kusunoki S, Pardo CA, Reisin R, Sejvar JJ, Shahrizaila N, Soares C, Umapathi T, Wang Y, Yiu EM, Willison HJ, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019;15:671–83. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>.

Lima MADFDD, Gilbert ACB, Horovitz DDG. Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras. *Ciênc Saúde Coletiva* 2018;23:3247–56. <https://doi.org/10.1590/1413-812320182310.14762018>.

Madhu NR, Biswas G, Paul S, Adhikari S, Sarkar B, Rafeeq MM, Umair M. Challenges and Future Opportunities in Rare Genetic Disorders: A Comprehensive Review. In: Umair M, Rafeeq M, Alam

Q, editors. *Rare Genetic Disorders*, Singapore: Springer Nature Singapore; 2024, p. 251–75. [https://doi.org/10.1007/978-981-99-9323-9\\_9](https://doi.org/10.1007/978-981-99-9323-9_9).

Martins C, De Medeiros PFV, Leistner-Segal S, Dridi L, Elcioglu N, Wood J, Behnam M, Noyan B, Lacerda L, Geraghty MT, Labuda D, Giugliani R, Pshezhetsky AV. Molecular characterization of a large group of Mucopolysaccharidosis type IIIC patients reveals the evolutionary history of the disease. *Human Mutation* 2019;40:1084–100. <https://doi.org/10.1002/humu.23752>.

Martins-Costa MC, Lindsey SC, Cunha LL, Carreiro-Filho FP, Cortez AP, Holanda ME, de Farias JWM, Lima SB, Ferreira LAA, Filho PCM, Camacho CP, Furuzawa GK, Kunii IS, Dias-Da-Silva MR, Martins JRM, Maciel RMB. A pioneering RET genetic screening study in the state of Ceará, Brazil, evaluating patients with medullary thyroid cancer and at-risk relatives: Experience with 247 individuals. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62:623–35. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000088>.  
Matos MA, Ferri-de-Barros F, Guarniero R. Quality of life evaluation in patients with mucopolysaccharidosis using PedsQL. *J Child Health Care* 2019;23:278–85. <https://doi.org/10.1177/1367493518787319>.

Matta MC, Soares DC, Kerstenetzky MS, Freitas ACP, Kim CA, Torres LC. CD4+CD25highFoxp3+ Treg deficiency in a Brazilian patient with Gaucher disease and lupus nephritis. *Hum Immunol* 2016;77:196–200. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.11.018>.

Meneses DG, Dos Santos FR, Botelho AJ, Bispo LM, Matos CG, Propheta VGS, Rodrigues AF, Oliveira GU, Da Silva AM, Gurgel RQ. Diagnosis of cystic fibrosis: a high heterogeneity of symptoms and genotypes in a Brazil population. *BMC Pediatr* 2024;24:422. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04891-z>.

Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14:579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>.

Moreira MCN, Nascimento MAFD, Horovitz DDG, Martins AJ, Pinto M. Quando ser raro se torna um valor: o ativismo político por direitos das pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública* 2018;34. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00058017>.

Mota IA, Correia CDC, Fontana PN, Carvalho AADS. Reducing body myopathy – A new pathogenic FHL1 variant and literature review. *Neuromuscular Disorders* 2021;31:847–53. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.013>.

Mota LR, de Melo Filho VM, de Castro LL, Garcia DF, Terse-Ramos R, Toralles MBP, de Lima RLLF, Souza EL. Description of rare mutations and a novel variant in Brazilian patients with Cystic Fibrosis: a case series from a referral center in the Bahia State. *Mol Biol Rep* 2018;45:2045–51. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4361-y>

Munhoz PG, Borges GDR, Beuron TA, Petry JF. A influência da ansiedade na compulsão alimentar e na obesidade de universitários. *Rev Gest Sist Saúde* 2021;10:21–44. <https://doi.org/10.5585/rgss.v10i1.14834>.

Nascimento CRD, Basílio DDS, Lopes JM, Cansação IF. Analyzing Inbreeding and Estimating Its Related Deficiencies in Northeastern Brazil. *J Pediatr Genet* 2022;11:272–8. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725977>.

Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM [Internet]; [citado em 1 jul. 2024]; Disponível em: <https://www.omim.org/>

Orphanet [Internet]; [citado em 1 jul. 2024]; Disponível em: <https://www.orpha.net/pt>

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, De Rezende Barbosa MPC, Daminello-Raimundo R, De Lucca AA, De Abreu LC. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update. *Noninvasive Electrocardiol* 2018;23:e12512. <https://doi.org/10.1111/anec.12512>.

PubMed/MEDLINE [Internet]; [citado em 1 jul. 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez292.periodicos.capes.gov.br/entrez/query.fcgi>

Quintáns B, Oliveira J, Sobrido M-J. Primary familial brain calcifications. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 147, Elsevier; 2018, p. 307–17. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00020-8>.

Romão De Souza V, Beatriz Cavalcante De Oliveira A, Maria Vanderlei A, Queiroz Da Mota Silveira Aroucha A, Pontes Duarte B, Nunes Machado A, Netto Chaer L, Wanderley De Barros Correia C, Da Conceição De Barros Correia M, Freire Hazin Costa M. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: a case report. *J Med Case Reports* 2018;12:15. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1545-3>. [43] Brasil. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. 2014.

Santos CSD, Kishi RGB, Costa DLGD, Silva DSDD, Narciso TRF, Avó LRDS, Germano CMR, Sandes KA, Acosta AX, Melo DG. Identificação de doenças genéticas na Atenção Primária à Saúde: experiência de um município de porte médio no Brasil. *Rev Bras Med Fam Comunidade* 2020;15:2347. [https://doi.org/10.5712/rbmfc15\(42\)2347](https://doi.org/10.5712/rbmfc15(42)2347).

Santos S, Kok F, Weller M, Paiva FRLD, Otto PA. Inbreeding levels in Northeast Brazil: strategies for the prospecting of new genetic disorders. *Genet Mol Biol* 2010;33:220–3. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572010005000020>.

Scopus [Internet]; [citado em 1 jul. 2024]; Disponível em: <https://www-scopus-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/>

Sperb-Ludwig F, Pinheiro FC, Bettio Soares M, Nalin T, Ribeiro EM, Steiner CE, Ribeiro Valadares E, Porta G, Fishinger Moura De Souza C, Schwartz IVD. Glycogen storage diseases: Twenty-seven

new variants in a cohort of 125 patients. *Molec Gen & Gen Med* 2019;7:e877. <https://doi.org/10.1002/mgg3.877>.

Temaj G, Nuhii N, Sayer JA. The impact of consanguinity on human health and disease with an emphasis on rare diseases. *J Rare Dis* 2022;1:2. <https://doi.org/10.1007/s44162-022-00004-5>.

Thygesen JH, Zhang H, Issa H, Wu J, Hama T, Phiho Gomes AC, Groza T, Khalid S, Lumbers T, Hocaoglu M, Khunti K, Priedon R, Banerjee A, Pontikos N, Tomlinson C, Torralbo A, Taylor P, Sudlow C, Denaxas S, Hemingway H, Wu H. A nationwide study of 331 rare diseases among 58 million individuals: prevalence, demographics, and COVID-19 outcomes 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.10.12.23296948>.

Umair M, Rafeeq M, Alam Q, editors. *Rare Genetic Disorders: Advancements in Diagnosis and Treatment*. 1st ed. 2024. Singapore: Springer Nature Singapore; 2024. <https://doi.org/10.1007/978-981-99-9323-9>.

Van der Steld LP, Campuzano O, Pérez-Serra A, Zamorano MMB, Matos SS, Brugada R. Wolff-parkinson-white syndrome with ventricular hypertrophy in a brazilian family. *Am J Case Rep* 2017;18:766–76. <https://doi.org/10.12659/AJCR.904613>.

Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics* 2010;84:523–38. <https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3>.

Web of Science [Internet]; [citado em 1 jul. 2024]; Disponível em: <https://www-webofscience-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/basic-search>

Weller M, Tanieri M, Pereira JC, Almeida EDS, Kok F, Santos S. Consanguineous unions and the burden of disability: A population-based study in communities of Northeastern Brazil. *American J Hum Biol* 2012;24:835–40. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22328>.