

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

Raro cuidado: inter relações entre determinantes sociais, estado nutricional e aspectos clínicos na Síndrome de Angelman

Resumo

No Brasil, as chamadas doenças raras (DR) podem ser definidas como aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos. Apesar de individualmente serem consideradas raras coletivamente, estima-se que 10-13 milhões de pessoas no Brasil, sejam afetadas por alguma DR, sendo grande parte crianças. A Síndrome de Angelman (SA) é uma disfunção neurológica, causada por um acidente genético na região do cromossomo 15 materno que afeta o gene ubiquitina ligase E3A (UBE3A). Clinicamente, a SA caracteriza-se principalmente por atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, distúrbio do sono, refluxo, epilepsia e deficiência intelectual. Não apresenta caráter degenerativo, no entanto, os indivíduos não desenvolvem autonomia na vida adulta para se tornarem totalmente independentes, precisando de cuidado constante ao longo de toda vida. A SA não apresenta diretamente nenhuma alteração fisiológica que implique em dificuldades alimentares, apesar de estudos indicarem maior frequência de seletividade alimentar, hiperfagia e índice de massa corporal (IMC). Crianças e adultos com deficiência intelectual mostram uma tendência a padrões alimentares de menor qualidade, estando também com risco aumentado de insegurança alimentar comparado com indivíduos sem deficiência. Sabendo que a insegurança alimentar por si só está associada a alterações cognitivas, somado a ausência de dados epidemiológicos sobre populações com síndromes raras, o projeto tem como objetivo caracterizar o perfil sociodemográfico, nutricional e clínico de pessoas com diagnóstico de Síndrome de Angelman (SA).

Introdução

No Brasil, as doenças raras (DR) são definidas como aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos, seguindo a Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo categorizada em dois eixos, de

natureza genética ou não genética, estabelecidos pelo Ministério da Saúde para nortear políticas públicas direcionadas (**Quadro 1**).

Apesar de afetarem um número pequeno de pessoas devido à baixa frequência em comparação com outras doenças, coletivamente, o impacto das DR é significativo. Estima-se que 400 milhões de pessoas no mundo, sendo 10 a 13 milhões no Brasil, sejam afetadas por alguma das 6000 a 8000 DR já definidas pela literatura (Felix et 2023). Deste total, estima-se que 50% sejam crianças, impactando de forma direta nos índices de mortalidade infantil, mas também, em aspectos socioeconômicos e emocionais de seus familiares e cuidadores. O cuidado da pessoa com DR demanda tempo e recursos, por vezes gerando sobrecarga física e emocional, em especial relacionadas ao custeio de medicamentos, terapias e cuidados domiciliares (Adachi et al., 2023).

Por terem sua definição pautada na frequência de ocorrência na população, as DR são bastante heterogêneas, apresentando ampla diversidade de sinais e sintomas entre as condições clínicas como também, por vezes, entre indivíduos com um mesmo diagnóstico. A demora para um diagnóstico definitivo e preciso aumenta o sofrimento clínico e psicossocial dos afetados e familiares e se torna ainda mais preocupante quando observa-se que a maioria (69,9%) das DR tem início na infância e, se crônicas, progressivas e degenerativas pode impactar diretamente na qualidade de vida do indivíduo (Adachi et al., 2023).

Quadro 1: Classificação das Doenças Raras de acordo com a natureza genética ou não-genética (Brasil, 2014)*

Eixo 1 - Natureza Genética	Definição	Exemplos	Eixo 2 - Natureza Não-Genética	Definição	Exemplos
<i>Anomalias Congênicas ou de Manifestação Tardia</i>	Alterações estruturais ou funcionais que ocorrem durante a vida intrauterina, detectadas antes, durante ou após o nascimento	Cardiopatias congênicas, anencefalia, espinha bífida; e anomalias cromossômicas, como a síndrome de Down.	<i>Infecciosas</i>	São transmitidas por microorganismos (vírus e bactérias, por exemplo) que apresentam sintomas específicos e/ou variados e com prevalência que pode ser diferente de acordo com a região geográfica	Hanseníase Ebola
<i>Deficiência Intelectual</i>	Distúrbios (ou transtornos) do neurodesenvolvimento, especificamente os do desenvolvimento	Síndrome do X frágil Síndrome de Williams Síndrome de Angelman	<i>Inflamatórias</i>	doenças que tem como característica a inflamação crônica de um órgão ou sistema e podem	Amiloidoses Doença de Chron

	intelectual	Síndrome de Rett Síndrome Prader-Willi		gerar um processo altamente invasivo	
<i>Erros inatos do Metabolismo</i>	Distúrbios de natureza genética que, em geral, correspondem a um defeito em enzima produzido pelo organismo causando interrupção de uma via metabólica.	Fenilcetonúria Fibrose cística Amiloidose ATTR hereditária (hATTR) Mucopolissacaridose s	<i>Autoimunes</i>	Doenças que envolvem desordem do sistema imunológico levando ao ataque a qualquer órgão ou sistema do próprio organismo.	Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)
			<i>Outras Doenças Raras de origem não Genética</i>	Cânceres raros como tumor neuroendócrino ou doenças respiratórias como fibrose pulmonar idiopática	

* PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html

Ações governamentais, ainda que dispersas, relacionadas aos defeitos congênitos e doenças genéticas no Brasil iniciaram nos anos 2000, como a triagem neonatal, imunização contra rubéola, fortificação de farinha com ácido fólico e programas de tratamento específicos para doenças genéticas. Mais recentemente, a publicação da Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com Doença Rara (PNAIPDR) publicada no início de 2014 (Portaria GM/MS no. 199 de 30/01/2014), a ampliação do teste do pezinho e a caderneta do raro, sinalizam um avanço nesta área.

Apesar da portaria colocar de forma obrigatória a presença de nutricionista na equipe dos Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras (SAEDR) quando o mesmo atender indivíduos com doenças ou síndromes enquadradas no eixo 1, erros inatos do metabolismo, vale ressaltar a importância do cuidado nutricional no desenvolvimento de muitas DR mesmo quando não relacionadas à distúrbios metabólicos. Muitas condições cursam com a ocorrência de crises convulsivas, constipação, refluxo, seletividade alimentar, dentre outras características que podem influenciar diretamente no comportamento. Dessa forma, o nutricionista pode atuar e impactar positivamente direta ou indiretamente.

Apesar dos grandes avanços no diagnóstico, com novas tecnologias e a estruturação da rede de cuidado no SUS, os dados epidemiológicos são escassos e, quando disponíveis, restritos a doenças específicas. As dificuldades de se conhecer melhor o perfil das doenças raras no Brasil são inúmeras e vão além do fato da baixa incidência ou dificuldades no diagnóstico. A população brasileira apresenta diversas iniquidades, incluindo aquelas relacionadas ao acesso aos serviços de saúde sejam eles de caráter público ou privado, sendo que a maioria da população depende exclusivamente da estrutura do SUS. O conhecimento do perfil das doenças raras no Brasil é uma ferramenta auxiliar importante para os gestores de saúde a aprimorar as políticas públicas nacionais, políticas que precisam dialogar transversalmente com a Política Nacional de Atenção Básica (PNAB), Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN) e com as organizações do terceiro setor (Lopes-Júnior et al., 2022).

Alterações do cromossomo 15 e a ocorrência da Síndrome de Angelman

A Síndrome de Angelman (SA) é uma disfunção neurológica, considerada rara em função da sua estimativa de ocorrência (1 : 12.000/15.000). Foi identificada pela primeira vez em 1965 tendo seu nome adotado em 1982 em homenagem ao Dr. Harry Angelman

responsável pela primeira identificação. Desde 2018 a SA passou a ter uma CID específica para Síndrome de Angelman, Q93.51.

A síndrome de Angelman é causada por um acidente genético na região do cromossomo 15 materno que afeta o gene ubiquitina ligase E3A (UBE3A). Os cromossomos se apresentam em pares, sendo compostos por uma cópia oriunda da mãe e outra oriunda do pai. Cada cópia do cromossomo 15 carrega um UBE3A que codifica uma proteína ubiquitina - ligase (E6-AP), sendo sua expressão e as proteínas decorrentes desta associada a funções importantes no desenvolvimento neuronal e sináptico, no sistema nervoso central. A perda de função desta região cromossômica pode se dar por quatro tipos de mecanismos genéticos, deleção, dissomia uniparental, mutação e defeitos no centro de imprinting (**Quadro 2**). Alguns casos de mutação e defeito de imprinting podem ser hereditários e, para famílias com diagnóstico desses genótipos, é necessário um aconselhamento genético (Willgross et al., 2021).

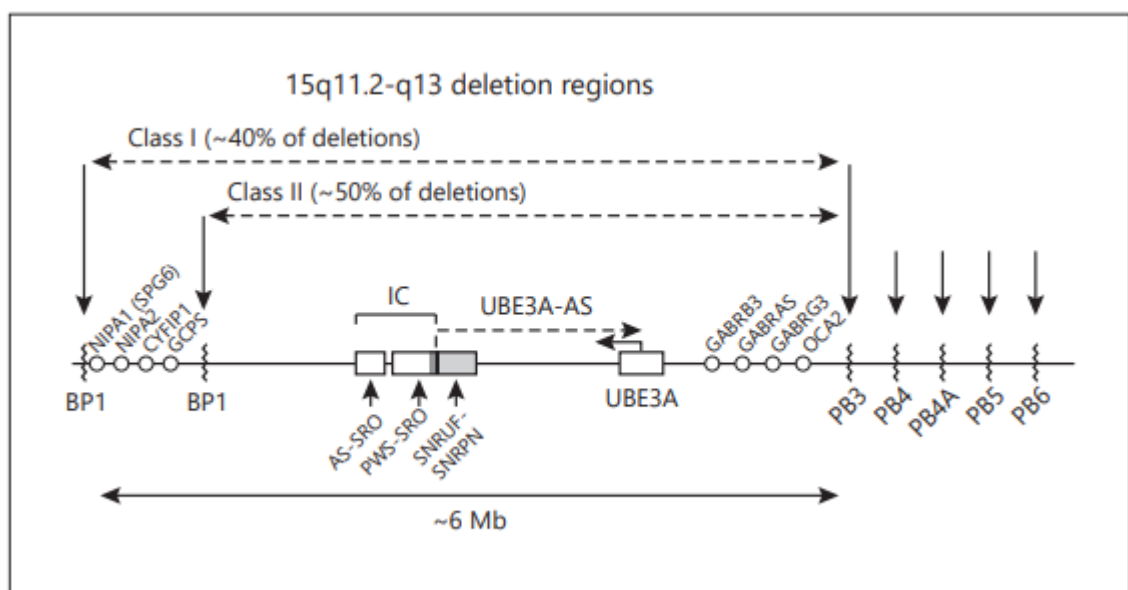
Quadro 2. Prevalência estimada da ocorrência de Síndrome de Angelman dentre as formas de apresentação genética

	Prevalência estimada do tipo genético
Deleção	~70%
Dissomia Uniparental	~5-10%
Mutação	~10%
Defeitos no Centro de Imprinting	~5-10%
Diagnóstico clínico com mecanismo genético ainda não identificado	---

Clinicamente, a SA caracteriza-se por atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, distúrbio do sono, refluxo, epilepsia, distúrbio de equilíbrio, estrabismo divergente, ataxia, apraxia global severa, dispraxia e deficiência intelectual. Em alguns casos a pessoa pode apresentar olhos e cabelos mais claros do que os demais membros da família, podendo até apresentar albinismo, per se. Ao contrário de outras doenças e síndromes raras não apresenta caráter degenerativo, sendo a expectativa de vida similar a de pessoas sem a síndrome, havendo como principais causas de mortalidade consequências de eventuais crises

convulsivas e afogamento, devido ao fascínio por água que apresentam. Apesar disso, não desenvolvem autonomia na vida adulta para se tornarem totalmente independentes, precisando de cuidado constante ao longo de toda vida (Bindels-de Heus et al., 2020)

Apesar da deleção ser o tipo genético mais comum encontrado, sua relação com o fenótipo, sintomatologia e prognóstico do indivíduo com SA não apresenta relação direta com o tamanho da deleção, que costuma variar em aproximadamente 6Mb, e sim com os genes afetados além do UBE3A, e a proximidade com os breakpoints (**Figura 1**). Até o momento, não há nenhum tratamento de cura para a síndrome. O diagnóstico precoce, acesso a terapias regulares, assim como condições nutricionais adequadas podem ter maior impacto que apenas o diagnóstico genético.



Fisher et al., 2020

No caso de qualquer doença, em especial aquelas classificadas como raras, é fundamental ter conhecimento abrangente sobre as características da doença e da população afetada por ela, para projetar e conduzir ensaios clínicos. Um dos grandes avanços neste contexto no Brasil foi a criação da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), porém, ainda são escassos dados nacionais e estudos epidemiológicos. No caso da SA não há um levantamento oficial, sendo estimado que existam mais de 12.000 pessoas com Angelman em todo território nacional. Estudos de história natural desempenham um papel importante na identificação e caracterização de populações de pacientes tendo como objetivo identificar dados demográficos, genéticos, ambientais, sociais, dentre outros, que possam se

correlacionar com a doença, pode ainda identificar maneiras de melhorar os cuidados com o paciente (Liu et al., 2022).

Importância do estado nutricional e da segurança alimentar e nutricional (SAN) na Síndrome de Angelman

A insegurança alimentar é um problema de saúde pública global uma vez que a baixa qualidade nutricional pode resultar em diferentes desfechos em saúde ao longo da vida. O conceito de segurança alimentar e nutricional (SAN) no Brasil foi definido pela Lei orgânica de segurança alimentar e nutricional (LOSAN) em 2006:

Realização do direito de todos ao acesso regular e permanente a alimentos de qualidade, em quantidade suficiente, sem comprometer o acesso a outras necessidades essenciais, tendo como base práticas alimentares promotoras de saúde, que respeitem a diversidade cultural e que sejam social, econômica e ambientalmente sustentáveis.

Segundo o Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI-2019), que avaliou a insegurança alimentar em crianças brasileiras menores de cinco anos de idade, aproximadamente 47% das famílias brasileiras apresentam algum grau de insegurança alimentar. Sabe-se que a insegurança alimentar, em especial na infância, está associada a alterações cognitivas, emocionais e comportamentais, além de níveis mais elevados de agressividade, ansiedade, depressão e também com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (Hatsu et al., 2022). Estudo conduzido nos EUA mostrou que residências de pessoas com transtorno do espectro autista (TEA) e outras deficiências intelectuais tinham 1,3 a 1,5 vezes mais risco de apresentar insegurança alimentar quando comparadas com residências sem pessoas com deficiência (Karpur et al., 2021). Um padrão alimentar mais ávido por alimentos, por vezes utilizando a comida para regulação emocional, também já foi associado com a maior insegurança alimentar em crianças (Pickard et al., 2023).

A SA não apresenta diretamente nenhuma alteração fisiológica que implique em dificuldades alimentares, estudos experimentais vêm mostrando que indivíduos com genótipo UDP e ID tendem a apresentar maior frequência de seletividade alimentar, hiperfagia e índice de massa corporal (IMC). Os autores sugerem que a maior expressão do gene MAGEL2 pode contribuir para concentrações mais elevadas de dopamina e a representação hedônica do

alimento. Ainda assim, queixas gastrointestinais comumente relatadas como refluxo, constipação, dificuldades de deglutição e disfagia, e até mais gerais, como distúrbios do sono e irritabilidade, poderiam se beneficiar do acesso a alimentação saudável e adequada. O uso de medicamentos anticonvulsivantes, muitas vezes associado a outras medicações podem também promover risco de inadequação de alguns micronutrientes.

Estudos com crianças e adultos com deficiência intelectual mostram uma tendência a padrões alimentares de menor qualidade, com consumo inferior de frutas, legumes e leguminosas e tendência a apresentarem maior índice de massa corporal (IMC). Adicionalmente, o hábito alimentar e conhecimento sobre alimentação saudável do cuidador primário está relacionado com a qualidade da dieta do indivíduo com deficiência (Bandini et al., 2021; Gast et al., 2022; Ozdemir et al., 2023).

Relação da microbiota intestinal e alimentação na Síndrome de Angelman

Mais recentemente, estudos com modelos animais para SA, têm demonstrado uma associação entre atraso do neurodesenvolvimento e sintomas gastrointestinais, sugerindo que o UBE3A não ativo pode implicar em consequências na microbiota intestinal afetando o eixo microbiota-intestino-cérebro. Em modelos de camundongos, ratos e porcos, a ausência de UBE3A funcional resultou em prejuízo da colonização da microbiota e aumento de alguns grupos de bactérias como as Lachnospiraceae Incertae sedis, Desulfovibrios sp., e Odoribacter, relacionadas com desordens neuropsiquiátricas (Beitnere et al., 2023).

A microbiota intestinal, no entanto, pode ser modulada por diferentes fatores, incluindo fatores externos, em especial a alimentação. Nesse sentido, uma alimentação rica em fibra dietética e compostos fenólicos, aparecem como os principais moduladores na população em geral, tendo como principais alimentos fonte frutas, legumes, verduras, cereais integrais e leguminosas. Porém, estudos com crianças e adultos com deficiência intelectual mostram uma tendência a padrões alimentares de menor qualidade, com consumo inferior de frutas, legumes e leguminosas e tendência a apresentarem maior índice de massa corporal (IMC). Esse padrão alimentar “menos saudável” encontrado em pessoas com deficiência parecem, por sua vez, também refletir negativamente sobre o padrão de sono e, em pessoas com SA, também podem contribuir, negativamente, para o menor padrão estatural relatado na literatura (Harper et al., 2021; Gruber et al., 2023).

Justificativa

Pessoas com síndromes e doenças raras, coletivamente, compreendem um número expressivo da população brasileira. Apesar da escassez ou ausência de tratamento direto, o Brasil tem tido avanços, como a criação da Frente Parlamentar Mista de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (FPMDR) e a publicação da PNAIPDR. No entanto, particularidades como a extensão e desigualdade territorial resultam em diferentes cenários para construção de políticas públicas mais direcionadas. Somado a isso, um padrão alimentar pouco saudável pode não somente agravar as inadequações nutricionais como contribuir para maior grau de insegurança alimentar. O aumento do peso corporal nas pessoas com deficiência intelectual, podem prejudicar o desenvolvimento motor, cognitivo e comportamental, aumentando a probabilidade de demandas dos setores de saúde privado e público.

Hipótese

Pessoas com síndromes e doenças raras podem estar mais susceptíveis a inadequações nutricionais contribuindo para maior grau de insegurança alimentar ou promovendo aumento do peso corporal, aumentando, em ambos os casos, a probabilidade de demandas dos setores de saúde privado e público.

Metodologia

Casuística

O convite para participação na pesquisa será feito por intermédio do cadastro de famílias já existente junto à Associação Angelman Brasil (AAB), não sendo utilizadas listas que permitam a identificação ou visualização dos convidados e/ou seus dados de contato (e-mail, telefone, etc.) por terceiros (Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS, datada em 03/03/2021). A AAB, criada em 2020, consta com ativa e permanente busca por famílias com diagnóstico, apresentando ações que permitam acesso ao teste genético gratuito e cadastramento dos indivíduos em todo Brasil. Adicionalmente, chamadas em mídias sociais da AAB e da IES envolvida, INJC/UFRJ.

Serão incluídos familiares e/ou cuidadores primários de pessoas com SA, crianças e adultos, com diagnóstico genético positivo para SA, de ambos os sexos, com idades entre um (01) dia e 60 anos, residentes de qualquer região do Brasil. Não serão incluídos, aqueles indivíduos de nacionalidade Brasileira porém que não residam em território nacional,

presença de alguma comorbidade não relacionada à SA em si, indivíduos que foram prematuros (parto ocorrido com menos de 28 semanas gestacionais).

Após a divulgação da pesquisa, no momento do convite aos familiares e/ou cuidadores primários à participação na mesma, será esclarecido que o consentimento será previamente apresentado e, somente caso concordem em participar, será considerado anuência quando responderem ao questionário/formulário ou entrevista da pesquisa. Para tal, será feita a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice 1**) pelo cuidador primário da pessoa com SA (respondente). Para aqueles que concordarem com o TCLE serão agendadas entrevistas remotas, por meio de videoconferência, de acordo com as fases descritas abaixo.

Apesar da população incluir crianças, adolescentes e adultos, o TCLE será requerido de todos os cuidadores primários e/ou representantes legais que responderão a pesquisa independente da idade pela características da SA. Devido a síndrome acarretar em deficiência intelectual, o Termo de Assentimento não será aplicado diretamente aos indivíduos com SA, sendo a participação condicionada ao TCLE. Caso haja registro em vídeo ou áudio dos registros de consentimento livre e esclarecido, o pesquisador será responsável por fazer o download dos dados dos registros, não havendo sua manutenção em qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem" (Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS, datada em 03/03/2021). Após as etapas do estudo, todos participantes receberão de forma individual um diagnóstico do estado nutricional e da qualidade da dieta com orientações para correção de eventuais irregularidades observadas na ingestão dietética.

Coleta de dados

A coleta de dados se dará por meio de questionário próprio, de elaboração do grupo de pesquisa, composto por aproximadamente 50 perguntas abertas e fechadas (**Apêndice 2**). O questionário será aplicado por um pesquisador do estudo durante a entrevista remota com o cuidador primário (respondente) e as respostas já inseridas na plataforma de gestão de dados REDCap. Caberá ao pesquisador responsável conhecer a política de privacidade da ferramenta utilizada quanto à coleta de informações pessoais, mesmo que por meio de robôs, e o risco de compartilhamento dessas informações com parceiros comerciais para oferta de produtos e serviços de maneira a assegurar os aspectos éticos (Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS, datada em 03/03/2021).

Será da responsabilidade do pesquisador o armazenamento adequado dos dados coletados, bem como os procedimentos para assegurar o sigilo e a confidencialidade das

informações do participante da pesquisa (Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS, datada em 03/03/2021). Uma vez concluída a coleta de dados, o pesquisador responsável fará o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem" (Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS, datada em 03/03/2021).

A pesquisa se dará em quatro momentos:

- Fase 1: entrevistas com cuidador primário de pessoa com SA de até 5 anos
- Fase 2: entrevistas com cuidador primário de pessoa com SA de 5 a 12 anos
- Fase 3: entrevistas com cuidador primário de pessoa com SA de 12 a 18 anos
- Fase 4: entrevistas com cuidador primário de pessoa com SA acima de 18 anos

O questionário aplicado apresentará quatro (04) seções, descritas a seguir, podendo ser agendada mais de uma entrevista para seja completado de acordo com a necessidade e disponibilidade dos participantes (**Anexo 2**). Estudo piloto será feito internamente para estimar o tempo necessário para responder a todas as perguntas.

Seção 1: Perfil do respondente (cuidador primário) e família

Dados socioeconômicos e de caracterização baseado na Pesquisa Nacional de Domicílios/IBGE e Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI)

Seção 2: Características clínicas da pessoa com SA e seu diagnóstico

Dados pessoais como peso e estatura, dados bioquímicos, tipo de diagnóstico genético, realização de terapias complementares, dentre outros aspectos.

Seção 3: Sinais e Sintomas Físicos e Clínicos

A frequência e características das fezes serão relatadas pelo respondente com base na Escala de Bristol (Lewis & Heaton, 1997) e os sintomas gastrointestinais por meio da Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) traduzida para o português (Kulich et al., 2008). A avaliação antropométrica e do estado nutricional será feita de acordo Ferreira et al. (2022), de acordo com a faixa etária utilizando as curvas do Ministério da Saúde para crianças e adolescentes, índice de massa corporal (IMC) para adultos, de acordo com classificação da OMS.

Seção 4: Avaliação do Consumo e de Insegurança Alimentares

A avaliação da presença de insegurança alimentar será feita pela aplicação da Escala Brasileira de Medida Domiciliar de Insegurança Alimentar (Ebia), versão curta de oito itens (Interlenghi et al., 2019), que consiste em oito perguntas com opções de resposta: “sim”, “não” ou “não sabe/ não respondeu”. Cada resposta afirmativa computa-se um (01) ponto podendo a escala variar de 0 a 8 sendo classificada o grau de insegurança alimentar em: segurança alimentar, 0 (zero) pontos; insegurança alimentar leve 1-3 (um a três) pontos; insegurança alimentar moderada 4-5 (quatro a cinco) pontos e insegurança alimentar grave 6-8 (seis a oito) pontos.

Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA) com 8 perguntas. II VIGISAN - SA/IA e Covid-19, Brasil, 2021/2022.

Perguntas	Opções de respostas		
1. Nos últimos três meses, os moradores deste domicílio tiveram a preocupação de que os alimentos acabassem antes de poderem comprar ou receber mais comida?	Sim	Não	Não sabe/Não respondeu
2. Nos últimos três meses, os alimentos acabaram antes que os moradores deste domicílio tivessem dinheiro para comprar mais comida?	Sim	Não	Não sabe/Não respondeu
3. Nos últimos três meses, os moradores deste domicílio ficaram sem dinheiro para ter uma alimentação saudável e variada?	Sim	Não	Não sabe/Não respondeu
4. Nos últimos três meses, os moradores deste domicílio comeram apenas alguns poucos tipos de alimentos que ainda tinham, porque o dinheiro acabou?	Sim	Não	Não sabe/Não respondeu
5. Nos últimos três meses, algum/a morador/a de 18 anos ou mais de idade deixou de fazer alguma refeição, porque não havia dinheiro para comprar comida?	Sim	Não	Não sabe/Não respondeu
6. Nos últimos três meses, algum/a morador/a de 18 anos ou mais de idade, alguma vez, comeu menos do que achou que devia, porque não havia dinheiro para comprar comida?	Sim	Não	Não sabe/Não respondeu
7. Nos últimos três meses, algum/a morador/a de 18 anos ou mais de idade, alguma vez, sentiu fome, mas não comeu, porque não havia dinheiro para comprar comida?	Sim	Não	Não sabe/Não respondeu
8. Nos últimos três meses, algum/a morador/a de 18 anos ou mais de idade, alguma vez, fez apenas uma refeição ao dia ou ficou um dia inteiro sem comer porque não havia dinheiro para comprar comida?	Sim	Não	Não sabe/Não respondeu

O consumo de alimentos será avaliado por meio da aplicação de dois recordatórios 24h (R24h), onde a pessoa relata o consumo de todos alimentos e bebidas ocorridas nas últimas 24h do momento da entrevista. Também serão perguntadas sobre o consumo de alimentos específicos considerados marcadores de consumo de alimentos saudáveis ou não saudáveis de acordo com a idade. Para crianças de até cinco anos serão utilizados os marcadores de consumo do ENANI, para crianças acima de seis anos e adolescentes serão

utilizados os marcadores de consumo aplicados na Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2019 (PeNSE) e para adultos os dados do VIGITEL 2019.

O consumo de calorias totais, macro e micronutrientes será calculado com base no R24h coletado utilizando o software Recordatório 24h do próprio ENANI e comparada com a necessidade energética, calculada individualmente de acordo com sexo ao nascimento e idade utilizando as fórmulas preditivas considerando o fator atividade física e as recomendações de ingestão diária de vitaminas e minerais (DRI/IOM).

Análise da microbiota por meio das fezes

A análise da diversidade, riqueza e composição da MI, será realizada por meio de exame de avaliação do microbioma intestinal, em convênio com a empresa Dasa genômica e BiomeHub. Os participantes receberão em mãos, ou via correio, um *kit* para coleta de fezes, contendo um código de barras exclusivo e rastreável, correspondente ao número de identificação, acessório para vaso sanitário, tubo com 1,0 ml de solução estabilizante, *swab* estéril e embalagem plástica escura para armazenamento e transporte.

De acordo com o protocolo do fabricante, os pesquisadores instruirão os responsáveis ou cuidadores primários a lavarem as mãos e conduzirem à coleta de fezes do indivíduo com SA de forma apropriada, lavando e secando as mãos logo após. Com o auxílio do *swab*, serão orientadas a raspar uma pequena quantidade de fezes, cuidando para não haver excesso de material e, em seguida, a introduzir o *swab* no coletor, quebrando a haste e fechando o tubo cuidadosamente para o conservante não vazar. Movimentos de inversão por um minuto serão sugeridos para que as fezes se dissolvam, a fim de garantir a estabilidade do material.

Os participantes serão orientados, por fim, a inserirem a amostra de fezes no saco plástico evitando exposição solar e em temperatura ambiente. As explicações serão realizadas verbalmente, por vídeo durante a entrevista remota e por meio de envio de manual digital. O formulário de cadastro e termo de consentimento Dasa genômica (ANEXO 1) será preenchido e assinado pelas participantes e entregue (ou enviado) junto ao material fecal, em período inferior à trinta dias da data da coleta, onde serão realizados os procedimentos de extração de DNA, preparo de bibliotecas e sequenciamento ribossomal 16S rRNA.

Análise de dados

Para avaliar diferenças por etiologias moleculares, os indivíduos serão estratificados em dois grupos: deleção e não deleção. Os principais resultados de interesse serão resumidos para a população geral e por etiologia molecular. Para variáveis contínuas, os dados serão apresentados como média, mediana, desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC) de 95%, conforme aplicável. Para variáveis categóricas, os dados serão apresentados como frequências e porcentagens. As diferenças estatísticas entre os grupos será avaliada por teste t para amostras independentes ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Valores de p igual ou inferior a 0,05 serão considerados estatisticamente significativos.

Referências Bibliográficas

Adachi, T.; El-Hattab, A.W.; Jain, R.; Nogales Crespo, K.A.; Quirland Lazo, C.I.; Scarpa, M.; Summar, M.; Wattanasirichaigoon, D. Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 4732. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064732>

Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf Acesso em: 15/05/2023

Bandini LG, Curtin C, Phillips SM, Rogers GT, Eliasziw M, Perelli J, Jay L, Maslin M, Must A. Nutrient adequacy, dietary patterns and diet quality among children with and without intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res.* 2021 Oct;65(10):898-911. doi: 10.1111/jir.12871. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34342094; PMCID: PMC9229407.

Beitnere U, Vilanova-Cuevas B, Christian SG, Taylor C, Berg EL, Copping NA, Dindot SV, Silverman JL, Gareau MG, Segal DJ. Unique Features of the Gut Microbiome Characterized in Animal Models of Angelman Syndrome. *mSystems.* 2023 Feb 23;8(1):e0060822. doi: 10.1128/msystems.00608-22. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36598241; PMCID: PMC9948700.

Bindels-de Heus KGCB, Mous SE, Ten Hooven-Radstaake M, van Iperen-Kolk BM, Navis C, Rietman AB, Ten Hoopen LW, Brooks AS; ENCORE Expertise Center for AS; Elgersma Y, Moll HA, de Wit MY. An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 Jan;182(1):53-63. doi: 10.1002/ajmg.a.61382. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729827; PMCID: PMC6916553.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2019 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 137. : il. Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf ISBN 978-85-334-2765-5*

Félix TM, Fischinger Moura de Souza C, Oliveira JB, Rico-Restrepo M, Zanuteli E, Zatz M, Giugliani R. Challenges and recommendations to increasing the use of exome sequencing and whole genome sequencing for diagnosing rare diseases in Brazil: an expert perspective. *Int J Equity Health*. 2023 Jan 13;22(1):11. doi: 10.1186/s12939-022-01809-y. PMID: 36639662; PMCID: PMC9837951.

Ferreira, A. A. et al. Avaliação Nutricional da criança e do adolescentes. In: Padilha, P. C.; Accioly, E. *Nutrição Aplicada à Pediatria*. Rubio: Rio de Janeiro, 2022

Fisher K, Keng J, Ziegler J. Nutrition Assessment and Intervention in a Pediatric Patient with Angelman Syndrome: A Case Presentation Highlighting Clinical Challenges and Evidence-Based Solutions. *Lifestyle Genom*. 2020;13(1):43-52. doi: 10.1159/000504300. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31786575.

Gast DAA, de Wit GLC, van Hoof A, de Vries JHM, van Hemert B, Didden R, Giltay EJ. Diet quality among people with intellectual disabilities and borderline intellectual

functioning. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2022 Mar;35(2):488-494. doi: 10.1111/jar.12958. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34704323; PMCID: PMC9298221.

Gruber N, Daka A, Lapidot N, Modan-Moses D, Pinhas-Hamiel O, Ben Zeev B, Heimer G. Short Stature and Distinct Growth Characteristics in Angelman Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2023 Oct 16. doi: 10.1159/000534612. Epub ahead of print. PMID: 37844556.

Harper L, Ooms A, Tuffrey Wijne I. The impact of nutrition on sleep in people with an intellectual disability: An integrative literature review. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2021 Nov;34(6):1393-1407. doi: 10.1111/jar.12911. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34212459.

Hatsu, I.E.; Eiterman, L.; Stern, M.; Lu, S.; Johnstone, J.M.; Leung, B.M.Y.; Srikanth, P.; Robinette, L.; Tost, G.; Odei, J.B.; et al. Household Food Insecurity Is Associated with Symptoms of Emotional Dysregulation in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The MADDY Study. *Nutrients* 2022, 14, 1306. <https://doi.org/10.3390/nu14061306>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde do escolar: 2019. Rio de Janeiro: IBGE; 2021.

Interlenghi GS, Reichenheim ME, Segall-Corrêa AM, Pérez-Escamilla R, Moraes CL, Salles-Costa R. Suitability of the eight-item version of the Brazilian Household Food Insecurity Measurement Scale to identify risk groups: evidence from a nationwide representative sample. *Public Health Nutrition.* 2019;22(5):776-784. doi:10.1017/S1368980018003592

Kulich, K. R., Madisch, A., Pacini, F., Piqué, J. M., Regula, J., Van Rensburg, C. J., Újszászy, L., Carlsson, J., Halling, K., & Wiklund, I. K. (2008). Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: A six-country study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 6, 12. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-12>

Lewis, S. J., & Heaton, K. W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32(9), 920-924. <https://doi.org/10.3109/00365529709011203>

Liu J, Barrett JS, Leonardi ET, Lee L, Roychoudhury S, Chen Y, Trifillis P. Natural History and Real-World Data in Rare Diseases: Applications, Limitations, and Future Perspectives. *J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;62 Suppl 2(Suppl 2):S38-S55. doi: 10.1002/jcph.2134. PMID: 36461748; PMCID: PMC10107901.

Lopes-Júnior, L.C.; Ferraz, V.E.F.; Lima, R.A.G.; Schuab, S.I.P.C.; Pessanha, R.M.; Luz, G.S.; Laignier, M.R.; Nunes, K.Z.; Lopes, A.B.; Grassi, J.; et al. Health Policies for Rare Disease Patients: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 15174. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215174>

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2023. Dietary Reference Intakes for Energy. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26818>.

Özdemir A, Hall R, Lovell A, Ellahi B. Nutrition knowledge and influence on diet in the carer-client relationship in residential care settings for people with intellectual disabilities. *Nutr Bull*. 2023 Mar;48(1):74-90. doi: 10.1111/nbu.12600. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36647738.

Pickard A, Croker H, Edwards K, Farrow C, Haycraft E, Herle M, Kininmonth AR, Llewellyn C, Blissett J. Identifying an avid eating profile in childhood: Associations with temperament, feeding practices and food insecurity. *Appetite*. 2023 Oct 2;191:107050. doi: 10.1016/j.appet.2023.107050. Epub ahead of print. PMID: 37793473.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. Aspectos Metodológicos: Descrição geral do estudo 1: ENANI 2019. - Documento eletrônico. - Rio de Janeiro, RJ: UFRJ, 2021. (108 p.). Coordenador geral, Gilberto Kac. Disponível em: <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>. Acesso em: 12.12.2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. Manual do questionário geral: ENANI 2019. - Documento eletrônico. - Rio de Janeiro, RJ: UFRJ, 2021. (101 p.). Coordenador geral, Gilberto Kac. Disponível em: <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>. Acesso em: 12.12.2023

Willgoss T, Cassater D, Connor S, Krishnan ML, Miller MT, Dias-Barbosa C, Phillips D, McCormack J, Bird LM, Burdine RD, Claridge S, Bichell TJ. Measuring What Matters to Individuals with Angelman Syndrome and Their Families: Development of a Patient-Centered Disease Concept Model. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2021 Aug;52(4):654-668. doi: 10.1007/s10578-020-01051-z. PMID: 32880036; PMCID: PMC8238699.

Apêndice 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Trabalho de pesquisa: **“Raro cuidado: inter relações entre determinantes sociais, estado nutricional e aspectos clínicos na Síndrome de Angelman”**

Neste momento o(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar, em caráter voluntário, do Projeto de Pesquisa Raro cuidado: inter relações entre determinantes sociais, estado nutricional e aspectos clínicos na Síndrome de Angelman, sob a responsabilidade da pesquisadora Ana Luísa Kremer Faller.

Caso você não queira participar, não há problema algum. Você não precisa explicar porque, e não haverá nenhum tipo de punição ou prejuízo por isso. Você tem todo o direito de não querer participar do estudo, basta selecionar a opção correspondente no final desta página. Mesmo após o seu consentimento, permanecerá no seu direito de não responder qualquer questão, sem necessidade de explicação ou justificativa para tal, podendo também se retirar da pesquisa a qualquer momento. Havendo perguntas obrigatórias, você tem direito de não responder à pergunta, selecionando a opção disponível “não sei/ não quero responder” no formulário.

Antes do convite individual e de você responder às quaisquer perguntas do pesquisador disponibilizadas em ambiente não presencial ou virtual (questionário/formulário), será apresentado este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para sua anuência (Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS, datada em 03/03/2021). Para confirmar sua participação você precisará ler todo este documento e depois selecionar a opção correspondente no final dele. Este documento se chama TCLE (Termo de Consentimento livre e esclarecido). Nele estão contidas as principais informações sobre o estudo, objetivos, metodologias, riscos e benefícios, dentre outras informações.

Para ter uma cópia deste TCLE você deverá imprimi-lo, ou deverá gerar uma cópia em formato PDF para guardá-lo em seu computador/dispositivo eletrônico. Você também poderá solicitar aos pesquisadores do estudo uma versão deste documento a qualquer momento pelo email: rarocuidado@gmail.com. Em casos onde não for possível a identificação do questionário do participante, não será possível a exclusão dos dados da pesquisa durante o processo de

consentimento.

A pesquisa tem por objetivo caracterizar o perfil sociodemográfico, nutricional e clínico de pessoas com diagnóstico de Síndrome de Angelman (SA), levando-se em consideração que pessoas com síndromes raras, coletivamente, compreendem um número expressivo da população brasileira e conhecer onde e em que condições moram, seu estado nutricional e possíveis inadequações nutricionais são importantes para dar maior visibilidade às demandas dessa população.

Espera-se ter como resultados levantamento de sociodemográficos das famílias da pessoa com SA, os principais sintomas clínicos, medicamentos usados e terapias realizadas, assim como avaliar o consumo de alimentos e composição da microbiota intestinal das pessoas com SA.

O papel do participante nesta pesquisa compreende participar de entrevista virtual (via google meet/whatsapp/zoom), que pode ser acessada por computador ou celular. Essa entrevista será previamente marcada com a equipe de pesquisadores para, neste momento, responder um questionário eletrônico contendo aproximadamente 50 (cinquenta) perguntas objetivas. Você tem o direito de acesso ao teor do conteúdo do questionário (tópicos das seções), antes de responder as perguntas, para que possa tomar sua decisão de forma informada. O acesso às perguntas em si se dará somente depois que você tenha dado o seu consentimento. Ao ingressar e participar da entrevista virtual (via google meet/whatsapp/zoom) o(a) senhor(a)/você manifesta que concorda em participar da pesquisa nos termos apresentados.

Ao acessar o questionário, responder e enviar as respostas, o(a) senhor(a)/você manifesta que todas dúvidas referentes à pesquisa (que foram encaminhadas aos pesquisadores) foram devidamente esclarecidas e manifesta que concorda em participar da pesquisa nos termos apresentados. Após a finalização da entrevista, você será consultado se deseja participar da etapa complementar de coleta de fezes para análise da microbiota. Em caso positivo, receberá as instruções sobre o preenchimento do questionário e procedimento da coleta de fezes em sua residência (por meio do kit PROBIOME etiquetado com número de identificação).

Sua participação no preenchimento do questionário não prevê risco em

relação a sua integridade física ou mental. Porém, qualquer pesquisa em ambiente virtual pode, eventualmente, acarretar dano caso algum aspecto relacionado ao sigilo e anonimato do participante seja violado. Para tal, as medidas a seguir serão tomadas: i) o convite para participação na pesquisa não será feito por meio de listas que identifiquem ou permita a visualização dos convidados por terceiros; ii) a tabulação dos dados será feita diretamente em plataforma direcionada para tal, a RedCap (Research Electronic Data Capture) vinculada à UFRJ; e iii) uma vez concluída a coleta de dados, o pesquisador responsável fará o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local e apagará todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem". Porém há risco mínimo que enquanto em armazenamento em "nuvem" dados possam ser corrompidos por ação externa ou fragilidade da plataforma que fogem do controle do pesquisador. Caso sinta-se desconfortável ou constrangido, garantimos a sua liberdade para não responder à pergunta e/ou abandonar o estudo a qualquer momento que desejar.

Também não haverá despesa decorrente de sua participação nesta Pesquisa. Caso a sua participação na entrevista virtual resulte em custo adicional à você, há garantia de ressarcimento mediante envio do comprovante do valor adicional para o email do pesquisador. Você terá garantido o seu direito a buscar indenização por danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 510 de 2016, artigo 18, § 2; Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406 de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil").

Ao participar deste trabalho o participante contribui para o levantamento de dados importantes nacionalmente sobre a SA e também receberá o resultado da avaliação do estado nutricional, consumo alimentar e orientações nutricionais pertinentes ao seu caso.

A participação nesta pesquisa deverá ter a duração de uma (01) a duas (02) horas, podendo essa ser distribuída em um (01) ou duas (02) entrevistas virtuais de acordo com a sua disponibilidade de horário.

O seu nome será mantido em sigilo, garantindo a privacidade, e se desejar terá livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre os estudos dessa pesquisa, como também será informado das suas consequências,

enfim, tudo o que anseie saber antes, durante e depois da sua participação. As informações coletadas serão usadas, única e exclusivamente, para a finalidade desta pesquisa e os resultados serão publicados para fins acadêmicos.

Qualquer dúvida solicita-se a gentileza de entrar em contato com a professora Ana Luísa Kremer Faller, telefone: 21-3938-6697, e-mail: rarocuidado@gmail.com ou ana.faller@nutricao.ufrj.br e endereço: Av. Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, bloco J, subsolo, sala 01.

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa que é um colegiado (grupo de pessoas que se reúnem para discutir assuntos em benefício de toda uma população), interdisciplinar (que estabelece relações entre duas ou mais disciplinas ou áreas de conhecimento) e independente (mantém-se livre de qualquer influência), com dever público (relativo ao coletivo, a um país, estado ou cidade), criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade, dignidade e bem-estar. É responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. São consideradas pesquisas com seres humanos, aquelas que envolvam diretamente contato com indivíduo (realização de diagnóstico, entrevistas e acompanhamento clínico) ou aquelas que não envolvam contato, mas que manipulem informações dos seres humanos (prontuários, fichas clínicas, fichas de alunos ou informações de diagnósticos catalogadas em livros ou outros meios). Assim, se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante da pesquisa, você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) contato com o CEP/FO/UFRJ Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 325-2o andar- sala 01 no Setor de Coordenações Acadêmicas da FO/UFRJ-Cidade Universitária- Ilha do Fundão- Rio de Janeiro, CEP 21941-617, horário das 8h às 16h de segunda a sexta-feira. E-mail: cep@odonto.ufrj.br (a qualquer momento).

Após ter sido informado sobre a minha participação na pesquisa intitulada Síndromes raras no Brasil: inter relações entre determinantes sociais, estado nutricional e aspectos clínicos na Síndrome de Angelman e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a participação implicam:

() Concordo em participar, em caráter voluntário, no mencionado estudo, sem que para isso eu tenha sido forçado(a) ou obrigado(a).

() Não desejo Participar da Pesquisa

No caso de ter clicado na opção "Concordo em participar [...]", digite seu endereço de e-mail no campo abaixo e clique no botão "Próxima".

Qual o seu endereço de e-mail? _____

(Seu endereço de e-mail é importante para validarmos o seu consentimento e para enviar os resultados da pesquisa após o término do estudo)

Apêndice 2. Perguntas e opções de resposta a serem aplicadas por meio de questionário eletrônico

Questionário (itens entre parênteses são as opções de resposta)

Seção 1: Perfil do respondente e família

1. Sexo biológico do respondente (feminino/ masculino)
2. Grau de parentesco com a pessoa com SA (mãe/ pai/ irmão ou irmã/ avô ou avó/ cuidador primeira sem relação de parentesco/ outro)
 - a. Se mãe ou pai, perguntar se reside com companheiro(a) (Sim/ não/ não sabe/não quis responder)
3. Idade (em números absolutos)
4. Escolaridade (Sem estudo/ 1º ano do ensino fundamental / 1º série/ 2ºano do ensino fundamental / 2º série/ 3ºano do ensino fundamental / 3º série/4ºano do ensino fundamental / 4º série/ 5ºano do ensino fundamental / 5º série/ 6ºano do ensino fundamental / 6º série/ 7ºano do ensino fundamental / 7º série/ 8ºano do ensino fundamental / 8º série/ 9ºano do ensino fundamental / 1ºano do ensino médio / 2ºano do ensino médio / 3ºano do ensino médio / Ensino superior incompleto / Ensino superior completo / Não sabe/Não quis responder)
5. Ocupação (Trabalho regular ou com horário fixo / trabalho irregular e sem horário fixo (bicos) / desempregado e ativamente procurando por trabalho / fora do mercado de trabalho – não trabalha e não procura ativamente por trabalho / não sabe/Não quis responder)
6. Renda mensal do domicílio (número absoluto)
7. Faixa de renda do domicílio
 - a. Sem renda / Até R\$ 1.000,00 / De R\$ 1.001,00 até R\$ 2.000,00 / De R\$ 2.001,00 até R\$ 3.000,00 / De R\$ 3.001,00 até R\$ 5.000,00 / De R\$ 5.001,00 até R\$ 10.000,00 / R\$ 10.001,00 ou mais / Não sabe/Não quis responder
8. Número de pessoas que dependem da renda/ residem (número absoluto)
9. Benefícios (sim/ não/ não sabe/Não quis responder)
 - a. Programa Bolsa Família (PBF) / Benefício de Prestação Continuada (BPC/LOAS) / Bolsa ou benefício da Prefeitura Municipal / Bolsa ou

benefício do Governo do Estado / Pensão / Aposentadoria / Outro
benefício /Não sabe/Não quis responder)

10. Local de residência (UF, urbano/ rural)

11. Tem plano privado de saúde (sim/ não/ não sabe/não quis responder)

Seção 2: Características da pessoa com SA e seu diagnóstico

12. Data de nascimento da pessoa com SA

13. Idade, no momento da entrevista, da pessoa com SA (número absoluto)

14. Idade no momento do diagnóstico (número absoluto)

15. Sexo (feminino/ masculino)

16. Cor (Branca/ preta / amarela (origem japonesa, chinesa, coreana etc.)/ parda (mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça)/ indígena (Esta classificação se aplica tanto aos indígenas que vivem em terras indígenas como aos que vivem fora delas)/ não sabe/Não quis responder)

17. Frequente escola/ creche (Sim, creche ou escola pública/ sim, creche ou escola particular (Incluindo creches e escolas mantidas por igrejas)/ não / não, nunca frequentou / não se aplica)

18. Exame realizada para diagnóstico (metilação/ snp array/ FISH/ outro)

19. Tipo genético que apresenta (exame de metilação anormal/ mutação do gene UBE3A/ UDP/ defeito no centro de imprinting/ deleção)

20. Diagnóstico realizado por serviço público ou privado (com ou sem plano)

21. Se tem acesso e realiza terapias regulares, quais e desde qual idade

22. Se terapias realizadas por serviço público ou privado (com ou sem plano)

23. Já foi hospitalizado (sim/ não/ não sabe/não quis responder)

24. Motivador da hospitalização (infecções respiratórias, infecções intestinais, acidente, alergias, convulsão, por outras doenças)

25. Se cirurgia, qual (descritivo)

26. Uso de medicação de rotina (crise/ sono e comportamento/ refluxo/ constipação)

a. Se sim, crise (Clonazepam, Levetiracetam, Ácido Valpróico, Topiramato, Lamotrigina, Fenobarbital, Diazepam, outro)

b. Se sim, sono/ comportamento (Melatonina, Clonidina, Risperidona, outro)

- c. Se sim, refluxo (Ranitidina, Lansoprazole, Metoclopramide, Omeprazol, outro)
- d. Se sim, constipação

27. Se atualmente a PCD caminha com autonomia e se sim, a partir de qual idade

Seção 3: Sinais e Sintomas Físicos e Clínicos

28. Sintomas gastrointestinais (sim/ não/ não sabe/não quis responder)

- a. Refluxo na infância e/ ou atualmente
- b. Engasgo
- c. Vômitos ao alimentar
- d. Constipação (n de dias)
- e. Flatulência
- f. Pneumonia

29. Aplicação da Escala Bristol de consistência das fezes (escala visual)

ESCALA DE BRISTOL		
Tipo 1	Pequenos fragmentos duros, semelhantes a nozes.	
Tipo 2	Em forma de salsicha, mas com grumos.	
Tipo 3	Em forma de salsicha, com fissuras à superfície.	
Tipo 4	Em forma de salsicha ou cobra (mais finas), mas suaves e macias.	
Tipo 5	Fezes fragmentadas, mas em pedaços com contornos bem definidos e macias.	
Tipo 6	Em pedaços esfarrapados.	
Tipo 7	Líquidas.	

30. Características comuns da síndrome (sim/ não/ não sabe/não quis responder)

- a. Pneumonia
- b. Otite média

- c. Estrabismo
 - d. Anda na ponta dos pés (sim/ não)
31. Avaliação do sono
- a. Distúrbio do sono (sim/ não/ não sabe/não quis responder)
 - b. Número médio de horas de sono (h)
 - c. Acordares noturnos (n, episódios)
32. Presença de crise convulsiva (sim/ não/ não sabe/não quis responder)
- a. A partir de qual idade (n)
 - b. Tipo (Ausência, mioclônica, atônica/drop attacks, tônica/generalizada, clônica generalizada, outra)
33. Comportamento prevalente (irritabilidade/ agressividade/ alegre/
34. Uso de fraldas (sim/ não, se não, desfralde diurno/ noturno e idade)
35. Antropometria (dados coletados em serviços de saúde na última visita a pediatra ou neurologista em até 6 meses da entrevista)
- a. Estatura
 - b. Peso
 - c. Data da coleta
 - d. Cálculo do índice de massa corporal (IMC) para adultos considerando a OMS. A adequação do peso será considerada para crianças abaixo de 2 anos os índices de peso/ idade e estatura/ idade do Ministério da Saúde, crianças e adolescentes entre 2 e 19 anos incompletos o índice de IMC/idade e para adultos os pontos de corte propostos pela OMS
36. Dados bioquímicos disponíveis (dados coletados a partir de exame de sangue já realizado em outros serviços de saúde em até 6 meses da entrevista)

Seção 4: Avaliação do Consumo e de Insegurança Alimentares

37. Aplicação da versão curta da Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA), referente aos últimos 3 meses
38. Responsável principal na aquisição e preparo das refeições da pessoa com SA
39. Principal via de alimentação atualmente (oral/ ostomia/ outra/ não sabe/não quis responder)
40. Necessidade de dieta especial (sim/ não), se sim, qual (descritiva)
41. Uso de dieta cetogênica para controle (sim/ não)
42. Se houve aleitamento materno (Sim / Não / não sabe/Não quis responder)

a. Se sim, tempo (horas, dias ou meses)

43. Aplicação de dois recordatórios 24h (R24h), para estimativa do consumo de calorias totais e macronutrientes, fibras e micronutrientes.

44. Para crianças até 5 anos, serão feitas perguntas fechadas sobre alguns alimentos e bebidas que a criança comeu ou bebeu desde a hora em que acordou no dia anterior à entrevista até a hora em que foi dormir, havendo as opções “sim”, “não”, “não sabe/ não quis responder”

- Leite do peito
- Água
- Chá
- Fórmula infantil
- Leite de vaca em pó
- Leite de vaca líquido
- Leite de soja (pó ou líquido)
- Suco de fruta natural não adoçado
- Fruta inteira/ pedaço/ amassada - número de vezes
- Manga/ mamão/ goiaba (marcadores de vitamina A)
- Comida de sal - número de vezes
- Mingau/ papa com leite
- Iogurte com ou sem sabor
- Arroz/ batata/ inhame/ cará/ mandioca/ farinha/ macarrão
- Pão (pão francês, pão feito em casa (caseiro/artesanal), pão industrializado (por exemplo: pão de forma, bisnaguinha, pão de hambúrguer, não comeu, não sabe/não quis responder)
- Legumes diferentes dos tubérculos
- Cenoura/ abóbora/ batata doce (vitamina A)
- Couve/ espinafre/ taioba/ brócolis/ caruru/ bortalha/ mostarda (marcadores ferro)
- Verduras sem ser as acima (folhas claras, como alface, chicória e temperos como salsa, cebolinha)
- Feijão outros tipos de grãos, como lentilha, ervilha ou grão de bico
- Carne (de boi, frango, porco, peixe ou outro)
- Ovo
- Hambúrguer (presunto, mortadela, salame, nugget, linguiça ou salsicha)
- Salgadinhos (de pacote, tipo chips como Fofura, Fandangos, Cheetos, outros)
- Suco industrializado (suco industrializado, de caixinha, água de coco decaí inha, guaraná natural ou xaropes de guaraná, refresco de groselha, suco em pó ou suco natural de fruta com adição de açúcar)
- Macarrão instantâneo
- Biscoito doce ou salgado

- Bala (pirulito, guloseima, chiclete, Fini, jujuba, etc)
- Tempero pronto industrializado
- Farinha instantânea (por exemplo: Mucilon, Farinha láctea, Neston, Vitalon, Milnutri)
- Mamadeira
- Alimento adoçado com açúcar, mel ou melado

45. Para crianças acima de 5 anos e adolescentes, serão feitas perguntas fechadas sobre o consumo de marcadores de consumo de alimentação saudável (feijão, frutas/ sucos de fruta natural e hortaliças cruas e hortaliças cozidas) e não saudável (guloseimas, macarrão instantâneo, biscoitos doce ou salgado, refresco em pó e refrigerante), com a pergunta: “nos últimos três meses, houve o consumo deste alimento em cinco ou mais dias?” sim/ não

46. Para adultos, serão feitas perguntas fechadas sobre o consumo de marcadores de consumo de alimentação saudável (feijão, frutas/ sucos de fruta natural e hortaliças cruas e hortaliças cozidas) e não saudável (refrigerantes, embutidos, macarrão instantâneo, biscoito doce/ recheado, refresco em pó), com a pergunta: “nos últimos três meses, houve o consumo deste alimento em cinco ou mais dias da semana?” sim/ não. Em caso de resposta “sim” será estimado o tamanho da porção consumida.

47. Avaliação do número de ocasiões alimentares (a partir do R24h)

48. Identificação da distribuição energética ao longo do dia

49. Uso de suplementos nutricionais atualmente e nos últimos seis meses (Sim/ não/ não quis responder, havendo opções para menores de 5 anos: Vitawin®, Centrumkids®, ViterKids®, Protovit®, Sulfato ferroso, Combiron®, Noripurum®, Neutrofer®, Novofer®, Redoxon®, Addera®, Vitamina C, Revitam Júnior®, outros

ANEXO 1 – FORMULÁRIO DE CADASTRO E TERMO DE CONSENTIMENTO

DASA GENÔMICA

SQDASA | REQ06521 - Termo de consentimento e questionário para exame de Microbioma Intestinal | Versão: 7.0 | Data da aprovação: 27/01/2023 | Data de implementação: 27/01/2023 | Aprovado por: MARIA ANDRESSA GRENHO CARDOSO | DASA - NOVOS NEGÓCIOS | Período de Revisão: 12 meses | Classificação da Informação: Interna



Formulário de Cadastro e Termo de Consentimento

Importante:

- As respostas a seguir podem influenciar as informações que irão constar no seu laudo. Portanto, responda às perguntas com atenção.
- Recomendamos que o formulário seja preenchido em conjunto com o profissional da saúde solicitante.
- O profissional da saúde deverá assinar e carimbar este formulário ou, caso você possua a requisição do exame, deverá enviá-lo junto ao formulário.
- Os campos assinalados com (*) são de preenchimento obrigatório.

*Motivo da solicitação:

☐ Apoio diagnóstico: qual é a suspeita clínica?

☐ Acompanhamento de terapia: a que momento da terapia/tratamento a amostra coletada refere-se?

☐ Antes ☐ Durante ☐ Depois

Descreva brevemente a terapia adotada:

☐ Outro. Descreva:

Dados da solicitação:

*Data da solicitação: *Nome do profissional solicitante:

*Tipo e Nº conselho: * CRM: * CRN:

*Especialidade:

Declaro que expliquei o significado e implicações do exame Microbioma Intestinal ao paciente ou responsável.

Assinatura e carimbo do profissional de saúde:

Dados do paciente:

*Nome do paciente: _____ *Data de Nascimento: _____
RG: _____ *CPF: _____ Outro documento, especifique: _____ Sexo: _____
*Nacionalidade: _____ Etnia: _____ *Nome da mãe: _____
Estado civil: _____ Profissão: _____ Escolaridade: _____
*Endereço
*Rua: _____ Número: _____ Complemento: _____ Bairro: _____
*Cidade: _____ *Estado (UF): _____ *CEP: _____ *E-mail: _____
*Telefone: () _____ Peso (kg): _____ Altura (m): _____
Gordura corporal (%): _____ Método: _____
Circunferência abdominal (cm): _____ Circunferência do quadril (cm): _____

Dados do Representante legal quando menor ou incapaz:

*Nome do representante legal: _____ *Data de Nascimento: _____
*Relação com o Representado (mãe, pai, tutor): _____
RG: _____ *CPF: _____ Outro documento, especifique: _____ Sexo: _____
*Nacionalidade: _____ Estado civil: _____
*Endereço
*Rua: _____ Número: _____ Complemento: _____ Bairro: _____ *Cidade: _____
*Estado (UF): _____ *CEP: _____ *E-mail: _____ Telefone: () _____

Dados da coleta:

*Data da coleta da amostra: _____

*A amostra coletada foi de:

☐ Fezes recém-emitidas

☐ Bolsa de colostomia

☐ Fralda

☐ Outro. Qual? _____

Você já realizou o exame Microbioma antes? ☐ Não ☐ Sim. Quando? _____

Estado de saúde:

Assinale abaixo quais sintomas gastrointestinais que você possui atualmente e há quanto tempo iniciaram:

- ☐ Sensibilidade abdominal, desde/há: _____
- ☐ Dor abdominal, desde/há: _____
- ☐ Distensão abdominal, desde/há: _____
- ☐ Flatulência, desde/há: _____
- ☐ Constipação (fezes endurecidas, trânsito intestinal lento), desde/há: _____
- ☐ Diarreia (fezes pastosas ou líquidas), desde/há: _____
- ☐ Alteração de cor das fezes, desde/há: _____ Cor: _____
- ☐ Náusea, desde/há: _____
- ☐ Vômito, desde/há: _____
- ☐ Eructação (arrotos), desde/há: _____

Há algum sintoma que não consta nos itens acima e que julga importante ser relatado?
Se sim, descreva abaixo o sintoma e sua data de início.

Assinale abaixo qual formato as suas fezes normalmente se assemelham:

- ☐ **Tipo 1** Pedacos separados, duros como amendoim.
- ☐ **Tipo 2** Forma de salsicha, mas segmentada.
- ☐ **Tipo 3** Forma de salsicha, mas com fendas na superfície.
- ☐ **Tipo 4** Forma de salsicha ou cobra, lisa e mole.
- ☐ **Tipo 5** Pedacos moles, mas contornos nítidos.
- ☐ **Tipo 6** Pedacos aerados, contornos esgarçados.
- ☐ **Tipo 7** Aquosa, sem peças sólidas.

Você gostaria de acrescentar mais alguma informação sobre o formato das suas fezes?

Estado de saúde:

Assinale se você possui o diagnóstico de alguma das condições abaixo e, em caso positivo, quando essa condição foi diagnosticada (mês/ano):

- | | |
|---|---|
| ☐ Intolerância à lactose (../..) | ☐ Endometriose (../..) |
| ☐ Sensibilidade não celiaca ao glúten (../..) | ☐ Síndrome do Ovário Policístico (../..) |
| ☐ Doença celiaca (../..) | ☐ Câncer (../..) Tipo: |
| ☐ Síndrome do Intestino Irritável (../..) | ☐ Doença da tireoide (../..) Tipo: |
| ☐ Doença de Crohn (../..) | ☐ Diabetes tipo (..) 1 ou (..) 2 (../..) |
| ☐ Colite ulcerativa (../..) | ☐ Depressão (../..) |
| ☐ Gastrite (../..) | ☐ Transtorno de ansiedade (../..) |
| ☐ Hepatite (../..) | ☐ Transtorno do espectro autista (../..) |
| ☐ Cirrose hepática (../..) | ☐ Doenças neurodegenerativas (../..) Tipo: |
| ☐ Síndrome Metabólica (../..) | ☐ Transtorno alimentar restritivo evitativo (../..) |
| ☐ Doença hepática gordurosa (../..) | ☐ Transtornos de alimentação (../..) Tipo: |
| ☐ Dislipidemia (../..) | ☐ Doenças reumatológicas (../..) Tipo: |
| ☐ Hipertrigliceridemia (../..) | ☐ Esclerose múltipla (../..) |
| ☐ Hipertensão arterial sistêmica (../..) | ☐ Psoríase (../..) |
| ☐ Doença aterosclerótica cardiovascular (../..) | ☐ Asma (../..) |
| ☐ Doença renal crônica (../..) | ☐ Dermatite Atópica (../..) |

Há alguma condição diagnosticada que não consta nos itens acima e que julga importante ser relatada?
Se sim, descreva abaixo a condição e a data de diagnóstico.

Você pratica exercícios físicos?

- ☐ Não ☐ Sim. Especifique o tipo e a frequência:

Você foi hospitalizado recentemente?

- ☐ Não ☐ Sim, em: ../../..... com duração de dias.

Você é fumante?

- ☐ Não ☐ Sim, desde/há:

Você passou por alguma mudança de estilo de vida recentemente? Por exemplo: mudança na dieta, mudança no peso, realização de cirurgia bariátrica, prática de exercícios físicos?

- ☐ Não ☐ Sim. Qual?

Medicamentos e terapias

Você está utilizando alguma das seguintes terapias?

Probióticos

☐ Não ☐ Sim. Descreva o(s) nome(s) e data de início: _____

Prebióticos

☐ Não ☐ Sim. Descreva o(s) nome(s) e data de início: _____

Assinale abaixo se você fez uso de alguma das seguintes terapias medicamentosas no último mês:

Antibiótico

☐ Não ☐ Sim. Descreva o(s) nome(s): _____

Quimioterápico

☐ Não ☐ Sim. Descreva o(s) nome(s): _____

Imunoterápico

☐ Não ☐ Sim. Descreva o(s) nome(s): _____

Metformina

☐ Não ☐ Sim.

Inibidores da bomba de prótons (Omeprazol, por exemplo)

☐ Não ☐ Sim. Descreva o(s) nome(s): _____

No último mês, você fez uso de algum medicamento que não consta nos itens acima?

Se sim, descreva abaixo o(s) medicamento(s) utilizado(s) e a data de início de seu uso.

Informações nutricionais

Você faz alguma dieta específica? ☐ Não ☐ Sim. Qual?

☐ Vegana	☐ Cetogênica	☐ Restrição de glúten	☐ Dieta enteral: _____
☐ Vegetariana	☐ Low Carb	☐ Restrição de lactose	☐ Dieta parenteral
☐ Plant based	☐ Jejum intermitente	☐ Hipocalórica	☐ Reeducação alimentar
☐ Mediterrânea	☐ Low Fodmaps	☐ Hipercalórica	☐ Outra: _____

Observações: _____

Informações gerais

Aqui você pode descrever sintomas, queixas ou qualquer outra informação que julgue relevante.

Termo de consentimento

1 - O microbioma intestinal humano pode ser muito diferente entre os indivíduos, considerando a composição de espécies, sua diversidade e abundância, e está diretamente relacionado com o seu hábito de vida e estado de saúde. Muitos microrganismos são importantes na manutenção da homeostasia metabólica e regulação de respostas imunes. O desbalanço destas relações pode ser caracterizado como uma disbiose. O Microbioma da Dasa Genômica tem como objetivo detectar possíveis estados de disbiose e utiliza o sequenciamento de DNA de nova geração como metodologia;

2 - O termo de consentimento deve ser preenchido e assinado, acompanhando a amostra. Caso as informações enviadas não sejam suficientes, a Dasa Genômica entrará em contato com o objetivo de solicitar informações adicionais;

3 - Este teste é voltado, principalmente, para auxiliar em diagnósticos e tratamentos realizados por endocrinologistas, gastroenterologistas, nutrólogos, infectologistas, oncologistas e nutricionistas, nas seguintes condições: quadros de infecções causadas por bactérias como clostridium difficile, monitoramento de pacientes mais suscetíveis a ter perturbações na flora intestinal (quimioterapia e antibioticoterapia), otimização e avaliação da eficácia de tratamentos com probióticos e prebióticos, avaliação de microbioma fecal para casos de transplante de fezes;

4 - A Dasa Genômica fica desde já isenta de qualquer responsabilidade pela troca de identidade de amostras coletadas fora do laboratório. Desta forma, como paciente e/ou responsável legal, fica assumido que a amostra coletada pertence a: _____

5 - O teste genético não deve ser usado como única ferramenta para o diagnóstico nem como substituto de tratamento e de consultas médicas periódicas. Muitos outros fatores, como fatores ambientais, dieta, antecedentes pessoais e familiares e estilo de vida, também podem contribuir para o estado de saúde;

6 - A interpretação dos resultados deste teste considera o desenvolvimento científico atual e pode ser modificada no futuro de acordo com a incorporação de novos conhecimentos científicos e avanços da tecnologia e ferramentas de análise;

7 - A amostra biológica será utilizada apenas para o teste solicitado ou testes confirmatórios. Para a realização de novos testes, a obtenção de novo consentimento do paciente ou responsável legal é obrigatória, possivelmente com realização de nova coleta, uma vez que a Dasa Genômica não possui serviço de armazenamento de DNA;

8 - Os dados obtidos a partir da análise do seu DNA serão armazenados em servidor próprio do laboratório, por um período de 5 anos, sendo garantida a confidencialidade e segurança destas informações. Dados anonimizados, extraídos do seu material, poderão ser colocados em bases de dados públicas ou utilizados como amostra-controle/pesquisa, desde que não haja qualquer característica que permita a sua identificação.

9 - Da possibilidade de uma nova coleta, caso a amostra inicial apresente quantidade de DNA insuficiente para a finalização da análise completa do(s) teste(s) ou esteja fora do padrão estabelecido, como: amostras não enviadas em microtubos apropriados, microtubos danificados, expostos, não devidamente fechados ou extravasados, amostras com volume excedente ao determinado no procedimento de coleta, amostras com excesso de fezes, que chegaram ao laboratório fora da temperatura estabelecida ou fora do prazo estipulado no item 11 e amostras não devidamente identificadas;

10 - Caso tenha outras perguntas sobre este teste, entre em contato com o Laboratório para esclarecimentos adicionais;

11 - A amostra colhida deverá ser encaminhada para análise ao laboratório em até 10 (dez) dias após recebimento do kit de coleta no endereço indicado neste termo, a fim de garantir a estabilidade do material biológico e a qualidade do resultado do teste genético. Passado este prazo, a Dasa Genômica reserva-se o direito de não aceitar a amostra para análise;

12 - O prazo de entrega dos resultados do teste genético inicia a partir da data que a amostra é recebida no laboratório.

13 - Serve o presente autorizar que a amostra do(s) material(is) será(ão) utilizada(s) com o propósito de identificar a microbiota intestinal e declarar estar de pleno acordo para a realização do exame solicitado:

EU, _____, CPF: _____, DECLARO QUE FUI INFORMADO(A) SOBRE AS CIRCUNSTÂNCIAS, RISCOS E LIMITAÇÕES DO EXAME E CONSINTO COM OS TERMOS PARA A SUA REALIZAÇÃO.

Assinatura

DASA
genômica