



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS BACHARELADO

MARIA JULIETA UCHÔA SANTOS DE ALBUQUERQUE ALMEIDA

**Análise citogenética na síndrome de Down: translocação Robertsoniana e
mosaicismo cromossômico**

Recife
2025

MARIA JULIETA UCHÔA SANTOS DE ALBUQUERQUE ALMEIDA

**Análise citogenética na síndrome de Down: translocação Robertsoniana e
mosaicismo cromossômico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Neide Santos
Coorientadora: Dra. Juliana Vieira de Barros Arcoverde

**RECIFE
2025**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Almeida, Maria Julieta Uchôa Santos de Albuquerque .

Análise citogenética na síndrome de Down: translocação Robertsoniana e mosaicismismo cromossômico / Maria Julieta Uchôa Santos de Albuquerque Almeida. - Recife, 2025.

49 p. : il.

Orientador(a): Neide Santos

Coorientador(a): Juliana Vieira de Barros Arcoverde

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas - Bacharelado, 2025.

Inclui referências, anexos.

1. trissomia do 21. 2. dupla aneuploidia . 3. translocação Robertsoniana. 4. mosaicismismo cromossômico. 5. cariótipo. I. Santos, Neide. (Orientação). II. Arcoverde, Juliana Vieira de Barros. (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

MARIA JULIETA UCHÔA SANTOS DE ALBUQUERQUE ALMEIDA

Análise citogenética na síndrome de Down: translocação Robertsoniana e mosaicismos cromossômico

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 22/07/2025

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Neide Santos (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

MSc. Aldianne Milene dos Santos Barbosa (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Palloma Lima de Oliveira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho à pequena Julieta,
que sempre teve a tendência de se
apequenar diante da vida.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar agradecendo àqueles que dividiram comigo os dias intensos e apressados da rotina do laboratório, entre experimentos, trocas de conhecimento e pequenos acalantos cotidianos. A esses encontros que, mesmo no cansaço, aqueceram o coração. Agradeço à Cecília, Patrick, Emilly e Aldianne, não apenas pela colaboração científica, mas pela leveza partilhada em meio aos tubos e lâminas.

À Professora Dra. Neide Santos, minha sincera e profunda gratidão por ter me guiado de forma generosa e segura nesta jornada. Sua magistralidade deixou marcas permanentes na minha formação. À Dra. Juliana Arcoverde, obrigada por sua orientação atenciosa e pelo apoio preciso e necessário. Ambas foram pilares indispensáveis neste trabalho.

Aos meus pais, meu amor eterno. Vocês estiveram comigo desde muito antes da primeira aula, quando tudo isso ainda era apenas um sonho confuso. Obrigada por nunca soltar minha mão, mesmo quando minhas forças se esvaíram. Por cada gesto silencioso de apoio, por cada palavra que me levou de volta aos trilhos e pelo amor, esse sim nunca faltou. Sem vocês, absolutamente nada disso faria sentido.

À minha família, em especial aos meus avós, minha mais terna gratidão. O privilégio de poder conviver com todos é um presente raro, vocês são minha história viva, minhas raízes, meu pilar. Que sorte danada é essa de poder aprender com o tempo através dos olhos de quem já viveu bastante dele. À minha tia Carol, que viveu essa jornada acadêmica comigo de pertinho e se fez presente nos mínimos detalhes ao longo do cotidiano puxado, obrigada por ser abrigo e acolhimento.

Aos amigos que a vida me deu, dos mais antigos aos que chegaram de mansinho no meio do caminho, obrigada por fazerem da vida uma festa sincera, mesmo em dias turbulentos. Às minhas melhores amigas, Eduarda, Júlia e Nathália, vocês são mais do que presença: são morada. Me ensinaram com cada gesto o que é o amor incondicional, esse que acolhe sem pedir explicação, que escuta no silêncio e que celebra sem medida.

À Bárbara e Luiza, que estiveram ao meu lado desde o ensino médio e presenciaram minhas transformações mais importantes, obrigada por serem testemunhas da minha construção e por partilharem comigo tantas dores e alegrias ao longo desse crescimento. À Duda e à Gabi, irmãs por tempo e por afeto, eternas

vizinhas de infância e vida, obrigada pelas sextas-feiras cheias de riso e pela cumplicidade silenciosa. À Giovanna, que me acompanhou durante quase toda essa jornada (e além dela), obrigada por caminhar comigo mesmo quando o caminho parecia incerto. Por dividir o fardo, por estar, por fazer da vida uma bela melodia. Levo comigo respeito, memória e gratidão do que fomos e do que poderíamos ter sido e deixo a encargo do futuro os próximos capítulos.

Aos amigos da faculdade, que enfrentaram ao meu lado esses cinco anos de descobertas, dúvidas e muita intensidade: sem vocês, essa caminhada teria sido bem mais solitária. Em especial, Laura e Renan, vocês tornaram as longas horas de sala e laboratório mais leves, e os dias difíceis, mais suportáveis. A vocês, meu carinho mais genuíno.

À minha terapeuta, querida Larissa. Que me acompanha numa jornada esclarecedora em busca de mim mesma e me guia nessa imensidão que é viver. Sou grata pela sabedoria imensa e pelas palavras de conforto nessa reta final. Você foi e é uma das peças-chave nesse ciclo que hoje se encerra.

E por fim, à Letícia. Minha irmã, minha melhor amiga, minha parceira de vida, meu riso sincero e meu abrigo seguro. O que seria da vida sem você para narrar, rir e reviver cada detalhe ao meu lado? Você é o laço mais bonito que a vida me deu. Te amo com tudo que me cabe e é a você que dedico cada conquista que ainda virá, cada sonho que ainda não nomeei e todos os versos que um dia ainda escreverei. Que eu nunca me esqueça do privilégio que é crescer com você por perto. Te amo.

A todos que caminharam comigo, seja por um trecho ou por longos percursos, muito obrigada. Em cada pedaço deste trabalho há um pouco de quem me apoiou, de quem me formou e de quem me inspirou a continuar. Sou grata.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), ao Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana (LGCAH), a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

A síndrome de Down (SD) é a aneuploidia autossômica mais frequente em humanos, com prevalência de 1 a cada 800 nascidos vivos. A condição pode resultar de diferentes mecanismos citogenéticos, como a trissomia livre do cromossomo 21, translocação Robertsoniana (rob) e mosaïcismo cromossômico. A identificação dessas variantes é fundamental para o diagnóstico, aconselhamento genético e entendimento dos mecanismos de segregação cromossômica. Este estudo teve como objetivo investigar o cariótipo de indivíduos com diagnóstico clínico de SD, com ênfase na identificação de translocação Robertsoniana, mosaïcismo cromossômico, caracterização estrutural dos cromossomos derivados e determinação da origem parental das alterações. A análise citogenética foi realizada a partir de cultura de linfócitos do sangue periférico, com avaliação de cerca de 20 metáfases por indivíduo usando o bandeamento G. Nos casos com rob, o bandeamento C foi realizado para investigação de cromossomo dicêntrico. Dos 68 indivíduos com SD analisados, 88,24% apresentaram trissomia livre, 8,82% mosaïcismo e 2,94% translocação Robertsoniana. Em dois casos de rob envolvendo o cromossomo 21, der(21;22) e der(14;21), foi possível identificar um cromossomo dicêntrico [der(21;22)] de origem materna. Um dos casos com mosaïcismo apresentou a trissomia do 21 associada ao cariótipo compatível com a síndrome de Klinefelter, 47,XY,+21[92]/48,XXY,+21[3], configurando uma rara dupla aneuploidia. Os resultados reforçam a relevância da análise citogenética detalhada para a compreensão das variantes da SD, com implicações relevantes para o diagnóstico clínico e aconselhamento genético.

Palavras-chave: trissomia do 21; dupla aneuploidia; translocação Robertsoniana; mosaïcismo cromossômico; cariótipo.

ABSTRACT

Down syndrome (DS) is the most frequent autosomal aneuploidy in humans, with a prevalence of 1 in every 800 live births. It can result from different cytogenetic mechanisms, such as free trisomy 21, Robertsonian translocation (rob), and chromosomal mosaicism. Identifying these variants is essential for diagnosis, genetic counseling and understanding chromosomal segregation mechanisms. This study aimed to investigate the karyotype of individuals with a clinical diagnosis of DS, with emphasis on the identification of Robertsonian translocations, chromosomal mosaicism, structural characterization of derivative chromosomes and determination of the parental origin of the alterations. Cytogenetic analysis was performed using peripheral blood lymphocyte cultures, with approximately 20 metaphases analyzed per individual using G-banding. In cases with rob, C-banding was used to detect dicentric chromosomes. Among the 68 DS individuals analyzed, 88.24% had free trisomy 21, 8.82% had mosaicism and 2.94% showed Robertsonian translocations. In two rob cases involving chromosome 21, der(21;22) and der(14;21), a dicentric chromosome [der(21;22)] of maternal origin was identified. One of the mosaicism cases showed trisomy 21 associated with a karyotype compatible with Klinefelter syndrome, 47,XY,+21[92]/48,XXY,+21[3], characterizing a rare double aneuploidy. The results reinforce the importance of detailed cytogenetic analysis for understanding DS variants and highlight their relevance for clinical diagnosis and genetic counseling.

Keywords: trisomy 21; double aneuploidy; Robertsonian translocation; chromosomal mosaicism; karyotype.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Cariótipo 46,XY com bandeamento G.....	16
Figura 2	Representação esquemática da translocação Robertsoniana.....	18
Figura 3 -	Representação da meiose e não disjunção, sendo 1) meiose normal, gerando quatro gametas haploides, 2) não disjunção na meiose I, gerando dois gametas sem cópias do cromossomo (nulissômicos) e dois gametas com duas cópias do cromossomo (dissômicos) e 3) não disjunção na meiose II, gerando dois gametas normais, um nulissômico e um dissômico.....	20
Figura 4 -	Fatores de risco para a síndrome de Down.....	21
Figura 5 -	Fenótipo de indivíduo com síndrome de Down.....	23
Figura 6 -	Achados clínicos associados à síndrome de Down.....	24
Figura 7 -	Cariótipo 47,XXY com bandeamento G (síndrome de Klinefelter).....	26
Figura 8 -	Fenótipo da síndrome de Klinefelter com cariótipo 47,XXY.....	27
Figura 9 -	Cariótipo do indivíduo com síndrome de Down com bandeamento G: 46,XY,+21,der(21;22)(q10;q10)mat.....	34
Figura 10 -	Cariótipo da mãe do indivíduo com SD, com bandeamento G: 45,XX,rob(21;22)(q10;q10).....	34
Figura 11 -	Análise por bandeamento C: der(21;22) do caso 1 apresenta dois centrômeros caracterizando um cromossomo dicêntrico. A seta indica o der(21;22).....	35
Figura 12 -	Análise por bandeamento C: der(21;22) da mãe apresenta dois centrômeros caracterizando um cromossomo dicêntrico. A seta indica o der(21;22).....	35

Figura 13 - Cariótipo do indivíduo com síndrome de Down com bandeamento G: 46,XY,+21,der(14;21)(q10;q10).....	36
Figura 14 - Análise por bandeamento C: der(14;21) monocêntrico. A seta indica o der(14;21).....	37
Figura 15 - Cariótipo por bandeamento G: 47,XY,+21.....	38
Figura 16 - Cariótipo por bandeamento G: 48,XXY,+21.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> (Colégio Americano de Genética e Genômica Médica)
Ba(OH) ₂	Hidróxido de bário
cfDNA	<i>Cell-free fetal DNA</i> (DNA fetal livre de células)
DDS	Distúrbios do Desenvolvimento Sexual
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DS	<i>Down Syndrome</i> (usado em referências em inglês)
DUP	Dissomia Uniparental
GURI	Grupo Universitário de Reabilitação Infantil
HCl	Ácido clorídrico
ISCN	<i>International System for Human Cytogenomic Nomenclature</i> (Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenômica Humana)
LGCAH	Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i> (meio de cultura celular)
rob	Translocação Robertsoniana
SD	Síndrome de Down
SK	Síndrome de Klinefelter
SSC	<i>Saline-Sodium Citrate</i> (solução salina citratada)
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	Alterações cromossômicas	16
2.1.1	<i>Aneuploidias</i>	16
2.1.2	<i>Translocação Robertsoniana</i>	17
2.2	Síndrome de Down	19
2.2.1	<i>Cariótipos</i>	19
2.2.2	<i>Achados clínicos</i>	22
2.2.3	<i>Diagnóstico</i>	24
2.3	Síndrome de Klinefelter	25
2.3.1	<i>Cariótipos e Etiologia</i>	25
2.3.2	<i>Achados Clínicos</i>	26
2.4	Dupla aneuploidia em humanos	28
3	OBJETIVOS	30
3.1	Objetivo geral	30
3.2	Objetivos específicos	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1	Seleção dos indivíduos com síndrome de Down	31
4.2	Cultura de linfócitos e análises citogenéticas	31
4.2.1	<i>Cultura de linfócitos e preparação cromossômica</i>	31
4.2.2	<i>Bandeamento G</i>	32
4.2.3	<i>Bandeamento C</i>	32
5	RESULTADOS	33
5.1	Relatos de casos: translocações Robertsonianas e mosaicismos em síndrome de Down	33
5.1.1	<i>Caso 1</i>	33
5.1.2	<i>Caso 2</i>	36

5.1.3	Caso 3	37
6	DISCUSSÃO	39
7	CONCLUSÃO	41
8	REFERÊNCIAS	42
9	ANEXO 1	45

1 INTRODUÇÃO

As aneuploidias representam alterações no número de cromossomos que podem comprometer o desenvolvimento e a viabilidade humana. Destacam-se por sua frequência elevada e pela associação com diversas síndromes genéticas, embora apenas algumas sejam compatíveis com a vida. Nesse contexto, a síndrome de Down (SD) representa a aneuploidia autossômica mais comum em nascidos vivos, caracterizada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21 (Antonarakis *et al.*, 2020).

Indivíduos com SD apresentam características fenotípicas típicas, como as fissuras palpebrais oblíquas (olhos amendoados), orelhas pequenas e de baixa implantação, língua protusa, pescoço curto e mãos pequenas com prega palmar única, e podem apresentar uma série de achados clínicos envolvendo hipotonia neonatal, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e comprometimento cognitivo de grau variável (Kruska *et al.*, 2016). Assim, a triagem regular e multidisciplinar dessas manifestações se faz essencial no manejo da saúde e da qualidade de vida desses indivíduos (Asim *et al.*, 2015).

A presença de um cromossomo 21 extra pode ser atribuída a três principais mecanismos citogenéticos: a trissomia livre do cromossomo 21, responsável por cerca de 95% dos casos; as translocações Robertsonianas, presentes em aproximadamente 4%, e o mosaïcismo cromossômico, observado em cerca de 1% dos casos (Papavassiliou *et al.*, 2015; Coppedè, 2016). A identificação dessas variantes citogenéticas é essencial, não apenas para fins diagnósticos, mas também para o aconselhamento genético familiar.

As translocações Robertsonianas (rob) correspondem a rearranjos cromossômicos estruturais, envolvendo a fusão dos braços longos de dois cromossomos acrocêntricos. Embora geralmente balanceadas nos portadores, essas alterações podem originar trissomias parciais ou completas, quando transmitidas de forma não balanceada, especialmente nos casos envolvendo o cromossomo 21 (Zhao *et al.*, 2015). A caracterização dessas translocações, incluindo a determinação de sua origem parental e a análise da estrutura centromérica dos cromossomos derivados, fornece subsídios importantes para o entendimento de seus impactos clínicos e genéticos.

Por sua vez, o mosaicismo cromossômico resulta de erros pós-zigóticos durante divisões mitóticas precoces, gerando linhagens celulares com constituições cromossômicas distintas em um mesmo indivíduo. Nos casos de SD, essa condição pode resultar em apresentações clínicas mais brandas, sendo sua detecção dependente da análise ampliada (Papavassiliou *et al.*, 2015).

Considerando a importância da caracterização citogenética nas variantes da SD e suas implicações clínicas e genéticas, este trabalho teve como objetivo investigar o cariótipo de indivíduos com síndrome de Down, com ênfase na identificação de translocações Robertsonianas e mosaicismos cromossômicos, além de determinar a origem parental das alterações estruturais e avaliar a presença de cromossomos dicêntricos nos cromossomos derivados.

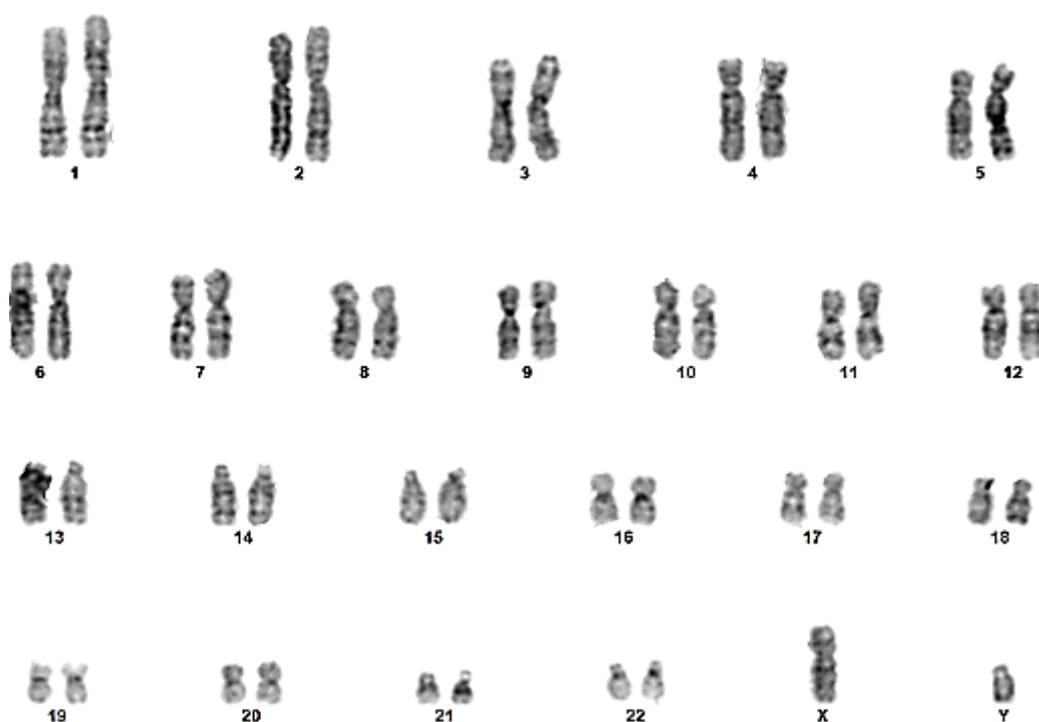
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Alterações cromossômicas

2.1.1 Aneuploidias

As células humanas possuem seu material genético organizado em estruturas denominadas cromossomos, separadas em pares. No total, as células somáticas possuem 22 pares de cromossomos homólogos e um par de cromossomos sexuais (Figura 1), sendo eles o X e o Y; já as células gaméticas possuem um conjunto com 23 cromossomos, sendo 22 autossômicos e 1 sexual (Jackson *et al*, 2018).

Figura 1 – Cariótipo 46,XY com bandeamento G.



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

Durante a divisão celular, seja na mitose ou meiose, múltiplos mecanismos moleculares atuam para assegurar a correta segregação dos cromossomos. A falha nesses processos pode comprometer a distribuição equitativa do material genético entre as células-filhas, resultando em uma alteração no número cromossômico em relação ao padrão euploide (Orr; Godek; Compton, 2015). Essa condição é denominada aneuploidia e gera um cariótipo desbalanceado, podendo ser dividida

em dois tipos: aneuploidias numéricas, quando há o ganho ou a perda de um ou mais cromossomos; e aneuploidias parciais, as quais envolvem a deleção ou a duplicação de partes dos cromossomos (Hintzen, 2022; Tosh; Tybulewicz; Fisher, 2022).

Aneuploidias resultam de falhas nos mecanismos de reparo durante a mitose ou meiose, os quais dependem da integridade da rede de microtúbulos e do ponto de checagem do fuso mitótico. Evidências atuais indicam que fatores como falhas na recombinação durante a prófase da Meiose I, perda da coesão cromossômica relacionada à idade dos oócitos e disfunções mitocondriais contribuem para esses erros (Tosh; Tybulewicz; Fisher, 2022). Além disso, falhas mitóticas pós-zigóticas podem originar mosaicismos cromossômicos ou essas alterações podem levar à não disjunção, resultando em células-filhas com o conjunto cromossômico desbalanceado (Tosh; Tybulewicz; Fisher, 2022).

Existem inúmeras síndromes associadas à aneuploidias que ocorrem em humanos, porém apenas uma pequena parcela dessas é compatível com a vida. As trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21 podem ser classificadas como as únicas presentes em humanos nascidos vivos e são associadas às síndromes de Patau, Edwards e Down, respectivamente (Tosh; Tybulewicz; Fisher, 2022). Já as aneuploidias sexuais são mais toleradas em humanos e possuem uma maior diversidade de ocorrências, como a síndrome de Klinefelter (XXY), a síndrome de Turner (X) e a trissomia do X (XXX) (Tosh; Tybulewicz; Fisher, 2022).

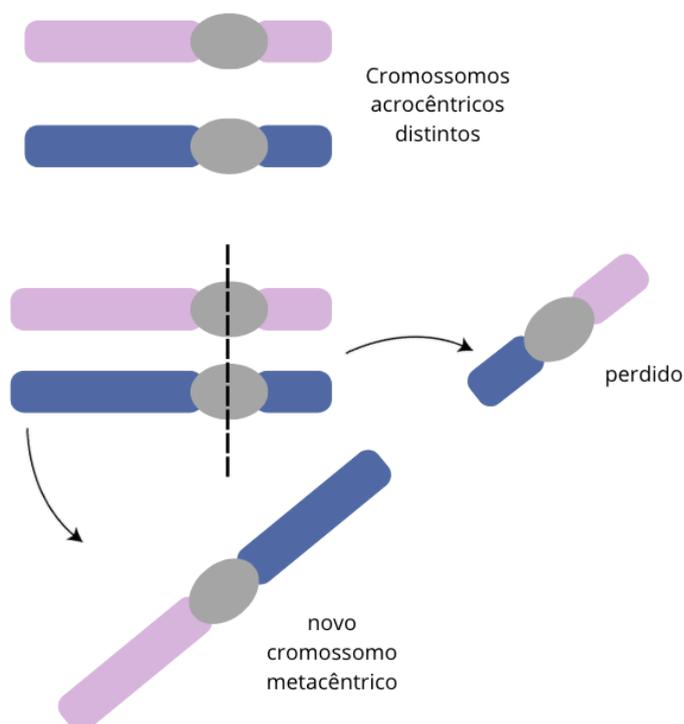
2.1.2 *Translocações Robertsonianas*

A translocação Robertsoniana (rob) é um tipo de rearranjo cromossômico estrutural, caracterizado pela fusão de dois cromossomos acrocêntricos (13, 14, 15, 21 e 22) na região do centrômero, havendo a perda de ambos os braços curtos (Figura 2). A rob é uma das translocações mais comuns na população, com uma taxa de incidência estimada em 1:1.000 nascimentos (Zhao *et al.*, 2015; Chen; Zhou, 2021; Alhalabi *et al.*, 2017).

Esse tipo de translocação pode ser classificado como heteróloga, quando envolve dois cromossomos distintos, ou homóloga, quando ocorre entre cromossomos idênticos. Dentre os rearranjos frequentes estão a rob(13;14) e rob(14;21), que correspondem a aproximadamente 85% dos casos descritos, e

casos mais raros como a rob(21;22) totalizam um pouco menos de 3% (Alhalabi *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2015).

Figura 2 – Representação esquemática da translocação Robertsoniana.



Fonte: Adaptado de Snustad e Simmons, 2017

A maioria dos casos de translocação Robertsoniana heteróloga é herdada de um dos genitores, que é o indivíduo portador com uma carga genética balanceada, sem perda ou ganho do material genético. Nesses casos, o indivíduo apresenta um cariótipo com 45 cromossomos, cujo cromossomo derivativo da translocação contém os braços longos dos dois cromossomos acrocêntricos envolvidos, enquanto os braços curtos, geralmente portadores de poucas informações gênicas essenciais, são perdidos durante as divisões celulares. Na rob heteróloga é comum que ambos os centrômeros dos cromossomos envolvidos sejam preservados, formando um cromossomo dicêntrico, cuja estabilidade dependerá da distância entre os centrômeros e da mecânica de segregação (Zhao *et al.*, 2015; Poota; Hochstenbachb, 2021). Em contraste, uma pequena parte desses casos pode surgir de erros esporádicos ocorridos durante a meiose I da oogênese, não estando relacionados à herança parental, enquanto as translocações Robertsonianas

homólogas, por sua vez, têm origem mitótica e são consideradas não herdadas (Zhao *et al.*, 2015).

Portadores de translocações heterólogas podem produzir gametas com conteúdo genético normal, balanceado ou desbalanceado, resultando em diferentes desfechos reprodutivos, como infertilidade, abortos espontâneos, descendência com translocações não balanceadas, dissomia uniparental (DUP) e distúrbios de *imprinting* relacionados à DUP. Por outro lado, portadores de translocações homólogas irão produzir apenas gametas desbalanceados, o que acarreta maior risco de falhas reprodutivas (Zhao *et al.*, 2015; Chen; Zhou, 2021; Poota; Hochstenbach, 2021). A formação de gametas desbalanceados pode resultar em monossomias e trissomias, como a trissomia do cromossomo 21, associada à síndrome de Down (SD). Aproximadamente 5% dos indivíduos com SD apresentam uma rob envolvendo o cromossomo 21 e outro cromossomo acrocêntrico, mais comumente o 14 e o próprio 21 (Zhao *et al.*, 2015; Antonarakis *et al.*, 2020).

As translocações Robertsonianas, assim como as aneuploidias, podem ser detectadas por meio de análises citogenéticas com bandeamento G e por técnicas de citogenética molecular, como a hibridização *in situ* fluorescente (FISH), a qual permite identificar sequências específicas de DNA através da utilização de sondas. Nos casos de portadores de translocação balanceada, o diagnóstico frequentemente ocorre apenas após dificuldades reprodutivas, como abortos recorrentes ou o nascimento de filhos afetados, levando à investigação citogenética dos genitores e subsequente aconselhamento genético (Asim *et al.*, 2015).

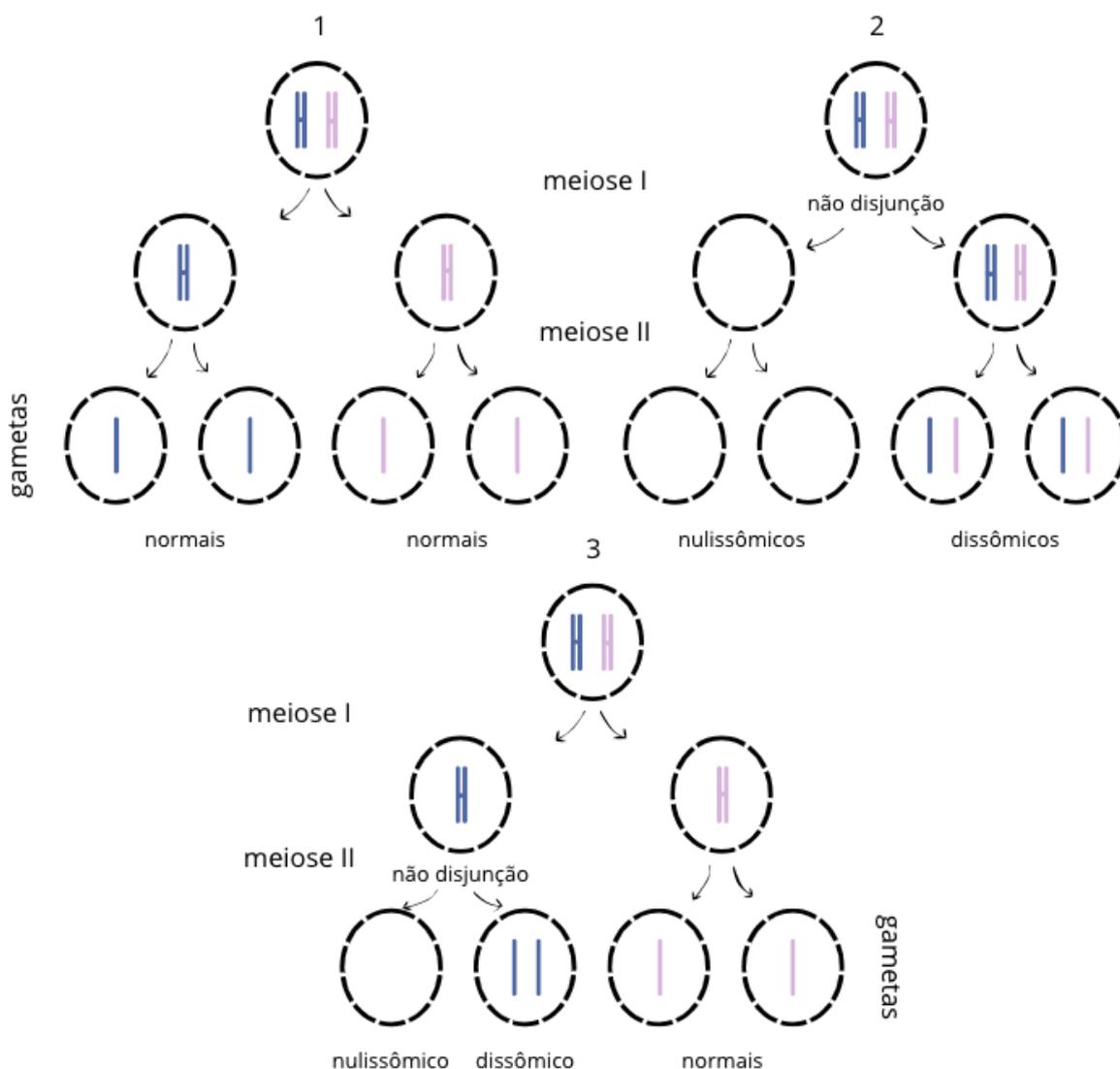
2.2 Síndrome de Down

2.2.1 Cariótipos

A presença de material genético extra do cromossomo 21 é a base da SD. Essa alteração pode ocorrer por diferentes mecanismos citogenéticos, sendo: (1) a trissomia livre do cromossomo 21, responsável por cerca de 95% dos casos e caracterizada por um cromossomo 21 adicional em todas as células, resultando em um cariótipo 47,XX,+21 ou 47,XY,+21 (Antonarakis *et al.*, 2020). Esse quadro é, geralmente, decorrente de uma não disjunção meiótica, especialmente durante a meiose I materna, com menos de 10% dos casos de origem paterna (Figura 5),

sendo a idade materna avançada o principal fator de risco (Coppedè, 2016; Antonarakis *et al.*, 2020). (2) as translocações Robertsonianas (rob) representam cerca de 4% dos casos, sendo as formas mais comuns rob(14;21) e rob(21;21); e (3) o mosaïcismo cromossômico encontrado em cerca de 1% dos casos no qual o indivíduo irá apresentar duas ou mais linhagens celulares, sendo uma delas trissômica para o cromossomo 21 (Papavassiliou *et al.*, 2015).

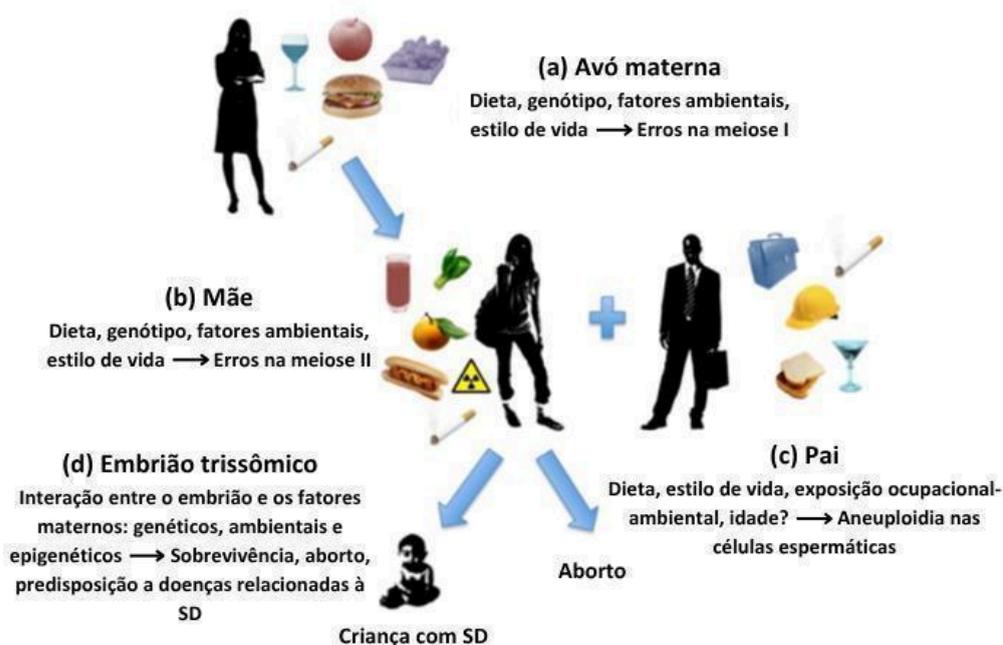
Figura 3 – Representação da não disjunção na meiose, sendo: 1) meiose normal, gerando quatro gametas haploides; 2) não disjunção na meiose I, gerando dois gametas sem cópias de um determinado cromossomo (nulissômicos) e dois gametas com duas cópias do mesmo cromossomo (dissômicos); e 3) não disjunção na meiose II, gerando dois gametas normais, um nulissômico e um dissômico.



Fonte: Adaptado de Jackson, 2018.

Os mecanismos celulares e moleculares que associam a idade materna à não disjunção meiótica são pouco conhecidos, existindo ao menos quatro hipóteses propostas para explicar essa correlação: 1) erros nos processos de recombinação na prófase I, que comprometem a segregação cromossômica e predispõem a futuras não disjunções; 2) acúmulo de danos no DNA do oócito ao longo dos anos, como a degradação das coesinas; 3) variações hormonais com impacto nos checkpoints meióticos e 4) combinação de falhas em diferentes fases da meiose (Rowsey *et al.* 2013). Outras hipóteses incluem fatores epigenéticos, interações gene-ambiente (exposição a toxinas, hábitos de vida, infecções), variações no metabolismo de nutrientes (como o folato) e até mesmo influências envolvendo ao menos três gerações: a avó materna, a mãe e o embrião (Figura 6) (Coppedè, 2016).

Figura 4 - Fatores de risco para a síndrome de Down.



Fonte: Adaptado de Coppedè, 2016.

Ainda sobre as causas maternas, erros durante a meiose I estão associados à ausência de recombinação ou a um único evento de recombinação próximo ao telômero do braço longo do cromossomo 21 (21q) (Coppedè, 2016). Já os erros na meiose II são frequentemente relacionados à degradação das proteínas de coesina com o envelhecimento do oócito, comprometendo a separação adequada das cromátides-irmãs (Mikwara; MacFarlane; Marchetti, 2020).

Grande parte da literatura que investiga os fatores de risco para a trissomia do 21 se concentra na idade materna, na recombinação cromossômica e nas alterações no metabolismo do folato (ácido fólico), contudo, outros potenciais fatores de risco ainda necessitam ser investigados, como o peso materno durante a gestação, o uso de pílulas contraceptivas, condições socioeconômicas, tabagismo e exposição à radiação (Coppedè, 2016; Sotonica *et al.*, 2016). A idade paterna tem sido sugerida em alguns estudos como fator de risco, embora sua contribuição ainda seja incerta e menos significativa (Coppedè, 2016).

Indivíduos com mosaïcismo cromossômico podem apresentar achados clínicos mais brandos e características fenotípicas menos evidentes, o que pode dificultar o diagnóstico clínico (Papavassiliou *et al.*, 2015). De acordo com a *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), quando o mosaïcismo for detectado nas 20 primeiras metáfases analisadas, é recomendado analisar pelo menos 30 metáfases. Testes complementares como a técnica de FISH e microarranjo podem ser utilizados para confirmação. De modo geral, os indivíduos com maiores porcentagens de linhagens trissômicas apresentam um maior número de achados clínicos associados à SD, quando comparados àqueles com menores proporções de trissomia. Contudo, essa relação não se aplica a todos os casos (Papavassiliou *et al.*, 2015; Jaiswal; Kumar; Rai, 2021).

2.2.2 Achados Clínicos

A síndrome de Down (SD) é uma condição genética caracterizada por um conjunto de achados clínicos e fenotípicos bem definidos, associados à presença de material genético extra do cromossomo 21. É a alteração cromossômica mais comum compatível com a vida em seres humanos, com prevalência de 1 a cada 800 nascidos vivos no mundo (Bull 2020; Antonarakis *et al.*, 2020; Jaiswal; Kumar; Rai, 2021).

Entre os achados fenotípicos típicos na SD, se destacam as fissuras palpebrais oblíquas (olhos amendoados), orelhas pequenas e de baixa implantação, língua protusa, pescoço curto e mãos pequenas com prega palmar única (Figura 3). Além disso, indivíduos com SD costumam apresentar hipotonia neonatal, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e comprometimento cognitivo de grau variável (Kruska *et al.*, 2016).

Figura 5 – Fenótipo de indivíduo com síndrome de Down.

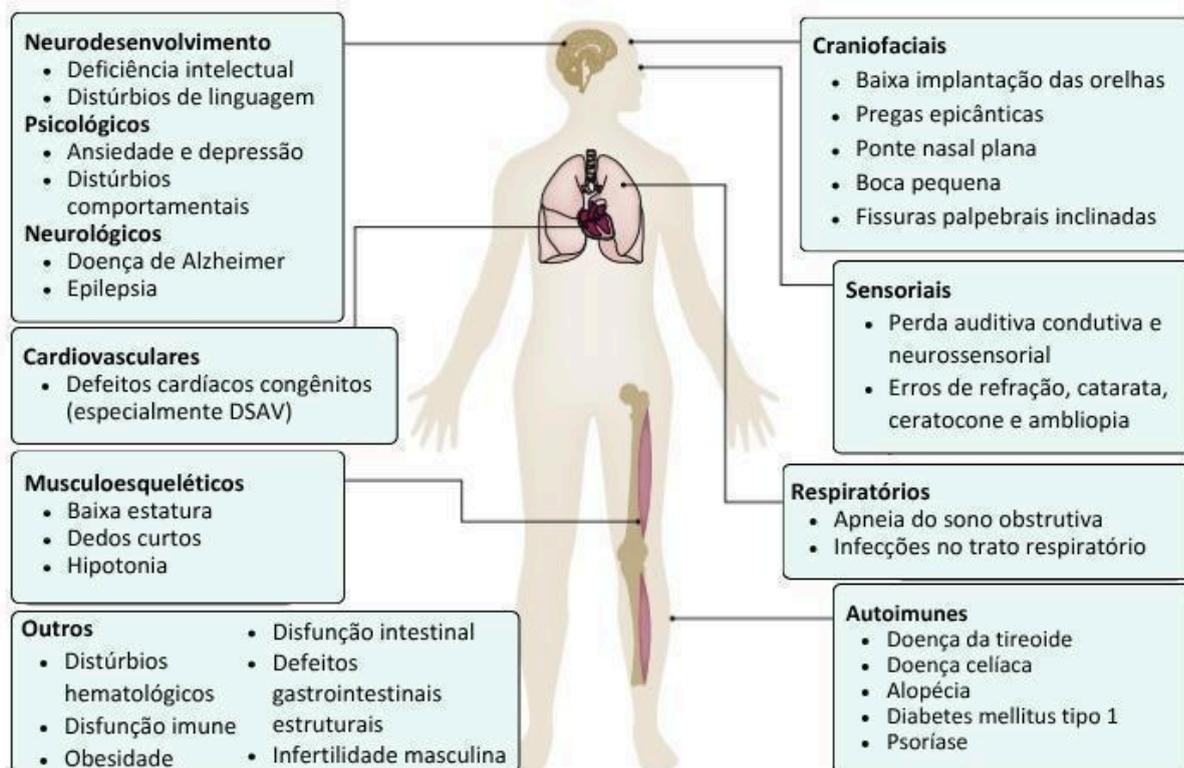


Fonte: Adaptado de Kruska *et al.*, 2016.

Do ponto de vista clínico, indivíduos com SD apresentam predisposição a uma série de comorbidades como cardiopatias congênitas, presentes em cerca de 50% dos neonatos; distúrbios oftalmológicos, como estrabismo, catarata congênita, erros de refração; perda auditiva; doenças hematológicas, incluindo maior risco para leucemia; doenças autoimunes, como hipotireoidismo e doença celíaca; distúrbios do sono e apneia obstrutiva; maior suscetibilidade a infecções, decorrente de disfunções imunológicas, e comprometimentos musculoesqueléticos e neurológicos (Figura 4) (Coppedè, 2016; Antonarakis *et al.*, 2020).

Diante da variabilidade dos achados clínicos, o acompanhamento deve ser multidisciplinar, envolvendo especialidades como genética médica, pediatria, cardiologia, neurologia, fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional, psicologia e assistência social. A triagem regular dessas manifestações é essencial para o manejo adequado da saúde e da qualidade de vida do indivíduo com SD (Asim *et al.*, 2015).

Figura 6 - Achados clínicos associados à síndrome de Down.



Fonte: Adaptado de Antonarakis, 2020.

2.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da SD pode ser realizado tanto no período pré-natal quanto após o nascimento. No período pós-natal, a suspeita clínica se baseia na presença das características fenotípicas típicas e é confirmada por análise citogenética através do cariótipo com bandeamento G. O cariótipo permite identificar a trissomia livre, as translocações e o mosaicismo (Asim *et al.*, 2015; Bull, 2020).

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado por meio de métodos invasivos, como amniocentese e biópsia de vilo corial, utilizados para obtenção de células fetais e realização do cariótipo, ou ainda métodos não-invasivos, como ultrassonografia fetal, testes bioquímicos séricos e análise de DNA fetal livre de células no plasma materno, métodos amplamente empregados, oferecendo maior segurança para a gestante (Vicic *et al.*, 2017).

Cada indivíduo com SD apresentará um conjunto de manifestações clínicas, cuja natureza e gravidade determinarão os cuidados específicos necessários. Uma triagem regular dessas manifestações é imprescindível para o manejo adequado da

condição (Antonarakis *et al.*, 2020). Para isso, há a necessidade do acompanhamento do indivíduo por uma equipe multidisciplinar, envolvendo, entre outras especialidades, a genética clínica, pediatria, cardiologia, oftalmologia, pneumologia, neurologia, ortopedia, psiquiatria, terapia ocupacional, psicologia e fonoaudiologia (Asim *et al.*, 2015). Além dos cuidados médicos, alguns indivíduos com SD também poderão necessitar de acompanhamento social e suporte contínuo ao longo da vida adulta (Antonarakis *et al.*, 2020).

2.3 Síndrome de Klinefelter

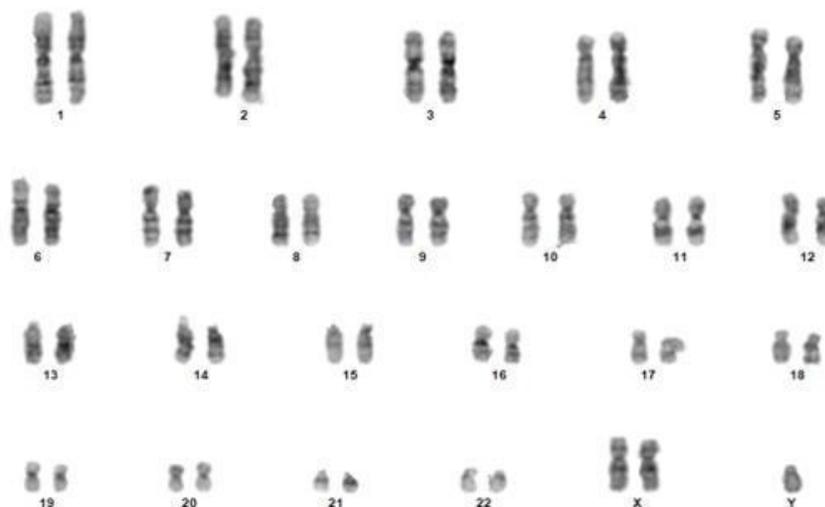
2.3.1 Cariótipos e Etiologia

A síndrome de Klinefelter (SK) é uma condição genética caracterizada pela presença de um cromossomo sexual extra, resultando em um cariótipo 47,XXY. Essa aneuploidia sexual representa uma das alterações cromossômicas mais frequentes na população masculina, com uma incidência estimada em 1:600 nascimentos de indivíduos masculino vivos (Bonomi *et al.*, 2017).

A forma clássica 47,XXY (Figura 7) corresponde a aproximadamente 90% dos casos diagnosticados de SK, enquanto os 10% restantes correspondem a formas variantes e mais raras da síndrome, incluindo aneuploidias com múltiplas cópias do cromossomo X, como 48,XXXXY, 48,XXYY ou 49,XXXXXY, além de casos com mosaicismos e alterações estruturais no cromossomo X [47,i(Xq),Y] (Bonomi *et al.*, 2017; Bearely; Oates, 2019).

A etiologia da SK está relacionada à não disjunção dos cromossomos X durante a anáfase da meiose, podendo ocorrer tanto na gametogênese materna ou paterna. O erro meiótico resulta na formação de gametas com um cromossomo sexual adicional, que ao se unirem ao gameta do outro genitor, originam um zigoto com cópias extras do cromossomo X e / ou Y (Bonomi *et al.*, 2017). A não disjunção pode ter origem tanto materna quanto paterna, sendo essas as causas mais comuns. Em cerca de 3% dos casos, entretanto, o erro ocorre ainda durante a fase de zigoto (Bonomi *et al.*, 2017).

Figura 7 – Cariótipo 47,XXY com bandeamento G (síndrome de Klinefelter).



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

2.3.2 Achados clínicos

Entre os achados clínicos mais comuns da SK destacam-se alta estatura, ginecomastia, testículos pequenos, escassez de pelos corporais, deficiência androgênica, níveis baixos de testosterona, azoospermia e oligospermia com hialinização e fibrose dos túbulos seminíferos (Figura 8) (Bonomi *et al.*, 2017; Bearely; Oates, 2019; Frownfelter *et al.*, 2024). Apesar da alta prevalência, a SK frequentemente permanece sem diagnóstico, cerca de 64% dos casos não são diagnosticados ao longo da vida (Bearely; Oates, 2019).

O diagnóstico tardio, sobretudo quando os sinais clínicos são sutis, se dá frequentemente durante a investigação de infertilidade na vida adulta, além disso, a idade do indivíduo também interfere no reconhecimento da síndrome, pois muitos sinais clínicos tendem a se acentuar com o envelhecimento (Bonomi *et al.*, 2017). Diversos fatores contribuem para essa subnotificação, sendo o principal a grande variabilidade fenotípica observada, decorrente de formas menos severas da aneuploidia as quais apresentam sintomas clínicos e alterações endócrinas menos graves (Bearely; Oates, 2019). Indivíduos com SK necessitam de acompanhamento médico contínuo ao longo da vida, incluindo reposição hormonal em casos de hipogonadismo, bem como a prevenção e o tratamento das comorbidades associadas conforme as necessidades individuais de cada indivíduo (Bonomi *et al.*, 2017).

Figura 8 – Fenótipo da síndrome de Klinefelter com cariótipo 47,XXY. A seta indica os testículos reduzidos.



Fonte: Adaptado de Paduch, 2009

O diagnóstico na SK é um desafio, visto que ainda existe uma maioria dos indivíduos que permanecem não diagnosticados. Cerca de 10% dos diagnósticos são feitos no pré-natal, 19% na fase adulta e 6% durante a infância/adolescência (Frownfelter *et al*, 2024). Testes definitivos para a identificação da síndrome no pré-natal envolvem metodologias invasivas, como amniocentese e amostragem de vilosidades coriônicas, porém há um aumento no uso do teste genético com *cell-free fetal DNA* (cfDNA) que possui uma sensibilidade e acurácia aceitáveis para o diagnóstico precoce (Bearely; Oates, 2019; Frownfelter *et al*, 2024). Diagnósticos na adolescência tendem a ser mais difíceis, mas com o avanço da puberdade algumas características sexuais secundárias podem ser observadas, como a redução do volume testicular (Bearely; Oates, 2019). Na fase adulta, geralmente o diagnóstico surge em investigações de causas de infertilidade e pode ser identificada a presença do cromossomo X extra através de testes citogenéticos (Bearely; Oates, 2019).

2.4 Dupla aneuploidia em humanos

A ocorrência simultânea de duas aneuploidias em seres humanos é rara e foi descrita pela primeira vez por Ford e colaboradores em 1959 (Shen *et al.*, 2012; Santos-Neto *et al.*, 2020; Motawa *et al.*, 2022). Não há evidências de que esse tipo de alteração seja herdado pelos parentais, mas sim que seja resultado de eventos de não disjunção na meiose I e / ou II, resultando em trissomia e / ou monossomia de dois cromossomos distintos (Shen *et al.*, 2012; Motawa *et al.*, 2022).

Apesar de rara, essa ocorrência é frequentemente associada a síndrome de Down e distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS), sendo 90% dos casos registrados na literatura associações da SD com a síndrome de Klinefelter e a síndrome de Turner (Santos-Neto *et al.*, 2020). Apesar da raridade, dentre os possíveis casos de dupla aneuploidia, a associação entre a síndrome de Down e a síndrome de Klinefelter é a mais comum, com uma taxa de incidência de 0,098% em recém-nascidos (Shen *et al.*, 2012).

No trabalho realizado por Kovaleva e Mutton (2005), eles descreveram a ocorrência de 94 casos de indivíduos vivos com dupla aneuploidia sem mosaïcismo cromossômico, sendo 52 casos 48,XXY,+21; 28 casos de 48,XYY,+21 e 14 casos 48,XXX,+21 em nascidos vivos.

Embora ocorra a dupla aneuploidia, na maioria dos casos os achados clínicos e as características fenotípicas observadas são predominantemente vinculadas à síndrome de Down (Motawa *et al.*, 2022). Essa predominância pode ser atribuída pela expressão tardia das manifestações clínicas da SK, as quais se tornam mais evidentes após a puberdade (Shen *et al.*, 2012). De acordo com Motawa (2022), existem cerca de 70 casos reportados mundialmente de indivíduos 48,XXY,+21, enquanto Yamaguchi (1989) estimou que a taxa de coincidência das duas síndromes em um mesmo indivíduo seria de 0,27/100.000 nascimentos.

A associação entre a síndrome de Down e a síndrome de Turner foi descrita pela primeira vez em 1950, por Villaverde, antes mesmo do desenvolvimento das técnicas de cariotipagem. Essa dupla ocorrência sugere que tal evento seja resultado de uma patogênese básica comum, não havendo relações claras quanto à ancestralidade ou idade parental (Villaverde; Da Silva, 1975; Costa *et al.*, 2024).

Quanto aos achados clínicos, os mesmos consistem em um agregado dos achados da SD e da agenesia ovariana, com dados suficientes para o diagnóstico

de ambas as síndromes. Apesar de mais comum a ocorrência na forma de mosaicismo, apresentando ou não uma linhagem normal (46,XX ou 46,XY), pode ocorrer em um mesmo cariótipo 46,X,+21, na forma de dupla aneuploidia (Costa *et al.*, 2024).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar o cariótipo de indivíduos com síndrome de Down, buscando identificar os tipos de alterações cromossômicas, e analisar três casos de ocorrências menos frequentes.

3.2 Objetivos específicos

1. Determinar as frequências de trissomia livre, mosaïcismo cromossômico e translocação Robertsoniana;
2. Analisar um caso de dupla aneuploidia envolvendo mosaïcismo cromossômico;
3. Investigar a presença de cromossomos dicêntricos nos indivíduos com translocação Robertsoniana;
4. Identificar a origem parental das translocações Robertsonianas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Seleção dos indivíduos com síndrome de Down

Os 68 indivíduos clinicamente diagnosticados com síndrome de Down foram recrutados no Grupo Universitário de Reabilitação Infantil (GURI) e por contato direto com responsáveis de pessoas com SD, utilizando um grupo no aplicativo WhatsApp criado especificamente para este fim, no período de agosto/2021 a agosto/2024. Todos os participantes são residentes da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, com idade de 1 a 33 anos e média de aproximadamente 8 anos. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde/CCS/UFPE (CAAE 58177422.2.0000.5208) (Anexo 1).

4.2 Cultura de linfócitos e análise citogenética

4.2.1 Cultura de linfócitos e preparação cromossômica

As preparações cromossômicas foram realizadas a partir da cultura de linfócitos de sangue periférico dos indivíduos com SD. Nos casos de indivíduos com SD portadores da translocação Robertsoniana, os seus genitores também foram cariotipados. Para cada indivíduo, foram coletados 5 mL de sangue periférico total em tubos com heparina. Em seguida, para cada indivíduo, foram utilizados dois tubos cônicos de 15 mL (tipo Falcon), nos quais foram adicionados 4 mL de meio de cultura RPMI 1690 (GIBCO) suplementado com 1 mL de soro bovino fetal (GIBCO), 0,2 mL de fitohemaglutinina (GIBCO) e 0,5 mL de sangue total. Os tubos foram mantidos na estufa à 37 °C durante 70 horas e, após esse tempo, foi adicionado 0,1 mL de colchicina 0,0016% (SIGMA). Os tubos voltaram para a estufa e foram incubados por mais 2 horas. Após 72 horas de cultivo, o material foi centrifugado a 1800 rpm durante 6 minutos, desprezando o sobrenadante e realizado o choque hipotônico com KCl previamente aquecido à 37°C. Depois de 20 minutos no banho-maria à 37°C, os tubos foram novamente centrifugados, nos mesmos parâmetros e fixados com metanol/ácido acético (3:1). Para a preparação das lâminas, duas gotas da suspensão foram depositadas nas lâminas.

4.2.2 *Bandeamento G*

Para a realização do bandeamento G, foram preparadas 8 lâminas por indivíduo, as quais foram envelhecidas por 5 dias. Nesta etapa, as lâminas foram mergulhadas em uma solução de tripsina 0,12% a 37 °C durante um período de 8 a 12 segundos e, em seguida, mergulhadas em soro fisiológico 0,9% para interromper a ação da tripsina. Após secagem completa, as lâminas foram coradas com Giemsa 5%.

Para a definição do cariótipo, foram analisadas cerca de 20 metáfases por indivíduo, em casos de mosaicismos cromossômicos foram analisadas cerca de 30 metáfases. Nos casos dos indivíduos portadores de translocação Robertsoniana, o cariótipo de seus genitores também foi realizado a partir do bandeamento G a fim de esclarecer a origem da translocação.

A captura de imagens dos cariótipos foi realizada com o sistema *CytoVision* com aumento de 1.000x em objetiva de 100x. Os cromossomos foram identificados e classificados de acordo com o Sistema Internacional para Nomenclatura de Citogenômica Humana (ISCN) de 2020.

4.2.3 *Bandeamento C*

O bandeamento C foi utilizado nos casos de translocação Robertsoniana identificados por bandeamento G, para identificar a heterocromatina constitutiva e verificar se os cromossomos envolvidos eram monocêntricos ou dicêntricos.

Para o bandeamento C, as lâminas foram envelhecidas por três dias e, em seguida, mergulhadas em uma solução de HCl 0,1N por 30 minutos à temperatura ambiente. Após esse período, foram lavadas com H₂O destilada e imersas em uma solução de Ba(OH)₂ 5% a 60 °C por 30 a 60 segundos. Posteriormente, as lâminas foram lavadas rapidamente em solução HCl 0,1N e H₂O destilada, respectivamente. Em seguida, foram imersas em solução 2xSSC a 60 °C por 45 minutos e coradas com Giemsa a 5% por 10 minutos.

5 RESULTADOS

Neste trabalho, foram definidos o cariótipo de 68 indivíduos com síndrome de Down. A trissomia livre do cromossomo 21 foi observada em 88,24% dos casos, o mosaïcismo cromossômico em 8,82% e a translocação Robertsoniana em 2,94%. A distribuição por sexo revelou 55,9% de indivíduos do sexo masculino e 44,1% do sexo feminino, resultando em uma proporção de 1,2:1.

Dentre os casos analisados, foi dada ênfase a três indivíduos portadores de variantes citogenéticas menos frequentes, sendo elas duas translocações Robertsonianas e um mosaïcismo cromossômico envolvendo dupla aneuploidia com síndrome de Klinefelter

5.1 Relatos de casos: translocações Robertsonianas e mosaïcismo em síndrome Down

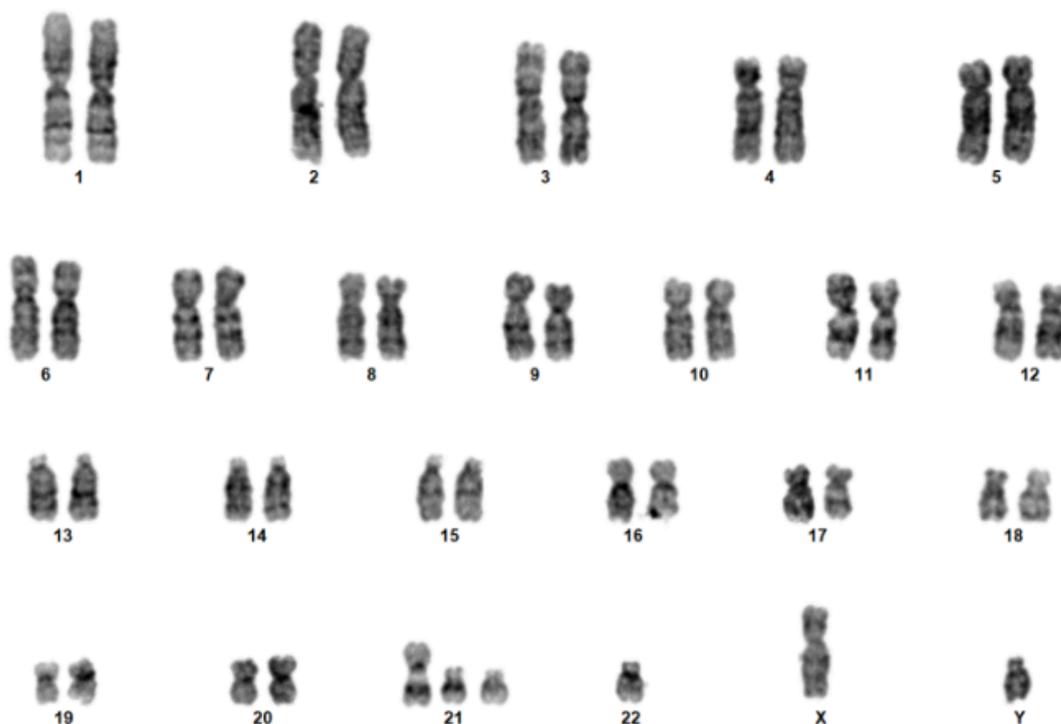
5.1.1 Caso 1

Indivíduo do sexo masculino, encaminhado para avaliação citogenética devido ao diagnóstico clínico de síndrome de Down. A análise cromossômica foi realizada por bandeamento G, aos 4 anos de idade, revelou o cariótipo 46,XY,+21,der(21;22)(q10;q10)[20], compatível com trissomia do cromossomo 21 por translocação Robertsoniana (Figura 9).

Para determinar a origem da alteração cromossômica, foi realizada a investigação parental. A mãe, com 26 anos de idade, apresentou cariótipo 45,XX,rob(21;22)[20] (Figura 10), caracterizando uma translocação Robertsoniana balanceada. O pai, com 28 anos, apresentou cariótipo normal (46,XY), confirmando a origem materna da translocação não balanceada observada no indivíduo. Dessa forma, o cariótipo final foi definido como 46,XY,+21,der(21;22)(q10;q10)mat.

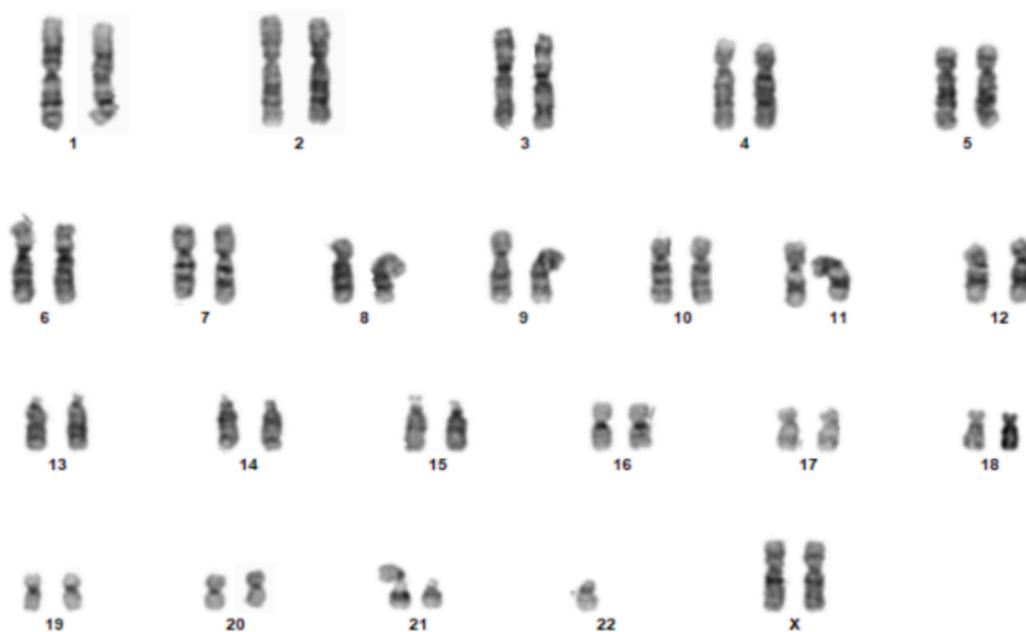
Adicionalmente, a análise complementar com bandeamento C permitiu identificar dois centrômeros no cromossomo der(21;22) da mãe e do filho, caracterizando-os como cromossomos dicêntricos. (Figura 11 e 12). Essa característica reforça o envolvimento de uma translocação Robertsoniana entre os cromossomos acrocêntricos 21 e 22, com potencial implicação na estabilidade cromossômica.

Figura 9 - Cariótipo do indivíduo com síndrome de Down com bandeamento G:
 $46,XY,+21,der(21;22)(q10;q10)$.



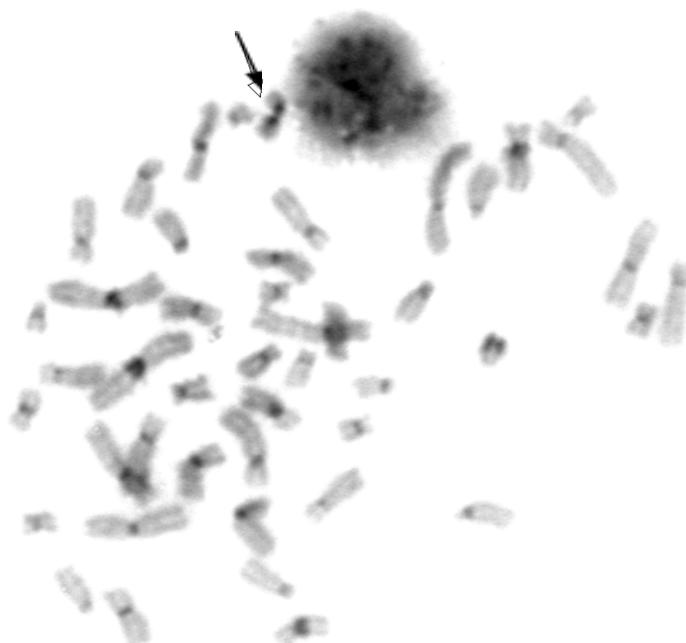
Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

Figura 10 - Cariótipo da mãe do indivíduo com SD com bandeamento G: $45,XX,rob(21;22)(q10;q10)$.



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

Figura 11 - Bandeamento C: der(21;22) do indivíduo com SD com dois centrômeros, caracterizando um cromossomo dicêntrico. A seta indica o der(21;22).



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

Figura 12 - Bandeamento C: der(21;22) da mãe do indivíduo com SD com dois centrômeros, caracterizando um cromossomo dicêntrico. A seta indica o der(21;22).



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

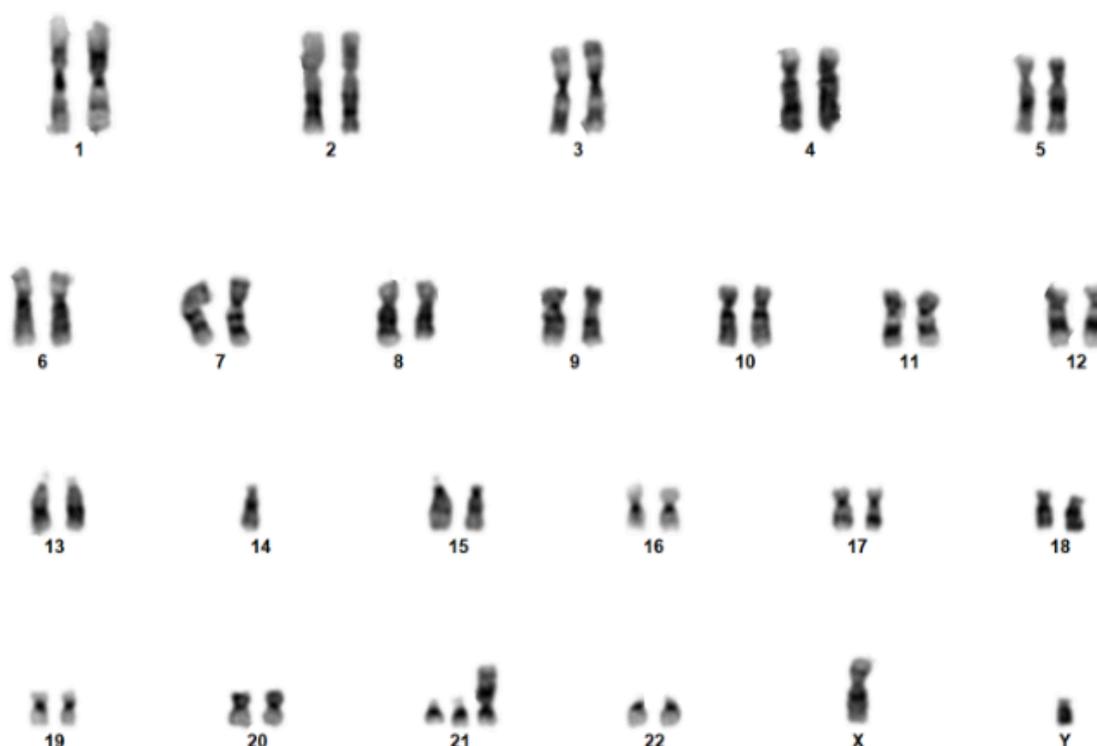
5.1.2 Caso 2

Indivíduo do sexo masculino, encaminhado para a avaliação citogenética em razão de diagnóstico clínico de síndrome de Down. A análise cromossômica por bandeamento G, aos 3 anos de idade, revelou o cariótipo 46,XY,+21,der(14;21)(q10;q10)[20], compatível com trissomia do cromossomo 21 decorrente de translocação Robertsoniana (Figura 13).

A investigação parental demonstrou que a mãe, com 32 anos de idade, e o pai, com 39 anos, apresentaram cariótipos normais: 46,XX[20] e 46,XY[20], respectivamente, indicando que a translocação é do tipo *de novo*.

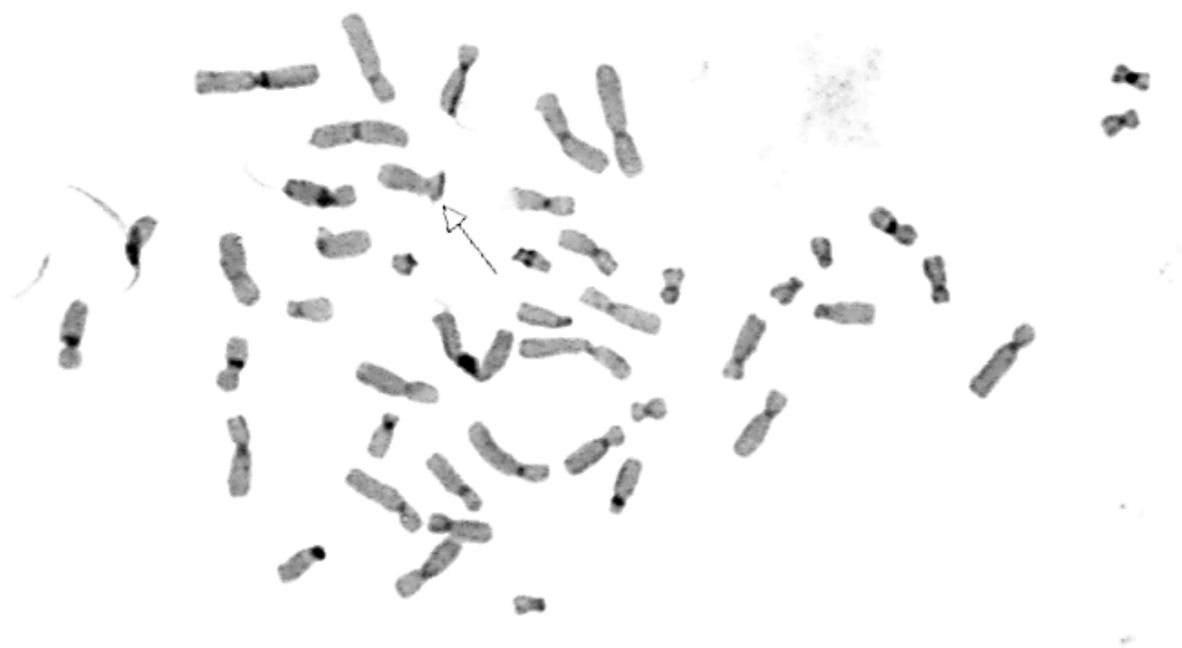
Adicionalmente, a análise complementar com bandeamento C permitiu identificar que o der(14;21) do indivíduo com SD é um cromossomo monocêntrico (Figura 14), evidenciando a presença de um único centrômero, o que contribui para a estabilidade do rearranjo cromossômico.

Figura 13 - Cariótipo do indivíduo com SD com bandeamento G: 46,XY,+21,der(14;21)(q10;q10).



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

Figura 14 - Análise por bandeamento C: der(14;21) monocêntrico. A seta indica o der(14;21).



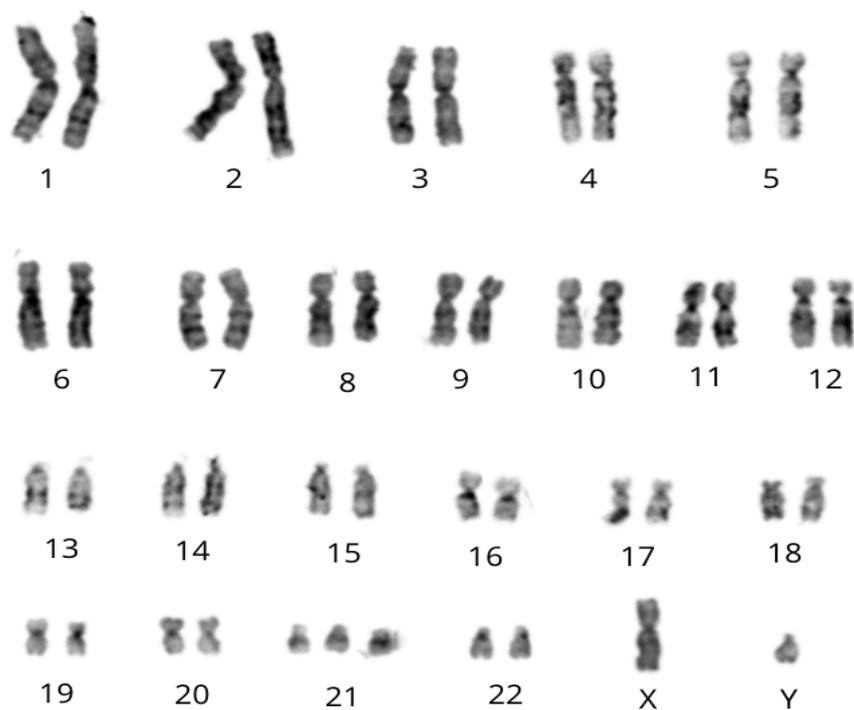
Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

5.1.3 Caso 3

Indivíduo do sexo masculino, encaminhado para a avaliação citogenética em razão de diagnóstico clínico de síndrome de Down. A análise cromossômica realizada por bandeamento G, aos 10 anos de idade, revelou cariótipo compatível com mosaïcismo envolvendo a trissomia livre do cromossomo 21 e a síndrome de Klinefelter.

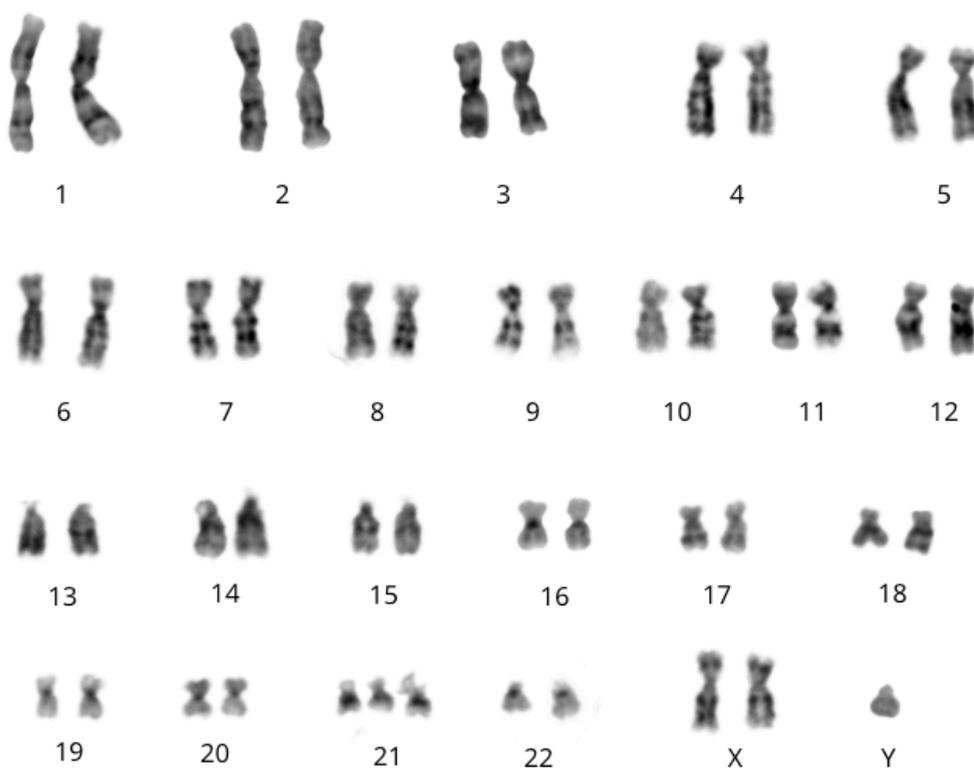
Um total de 95 metáfases foram analisadas, das quais 92 (96,84%) apresentaram cariótipo 47,XY,+21 (Figura 15) e 3 (3,16%) revelaram o cariótipo 48,XXY,+21 (Figura 16). Esses achados indicam a presença de uma linhagem celular predominante com trissomia do 21 e uma linhagem minoritária com cariótipo compatível com a síndrome de Klinefelter associada à SD. O caso apresenta uma dupla aneuploidia, configurando mosaïcismo para SD e SK. Esse tipo de achado pode influenciar o fenótipo clínico, demandando um acompanhamento multidisciplinar, com ênfase tanto nos aspectos cognitivos e dismórficos da SD quanto nas alterações endócrinas e reprodutivas relacionadas à SK.

Figura 15 - Cariótipo por bandeamento G: 47,XY,+21.



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

Figura 16 - Cariótipo por bandeamento G: 48,XXY,+21.



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana – LGCAH/UFPE.

6 DISCUSSÃO

Este trabalho analisou 68 indivíduos com síndrome de Down, com ênfase em três indivíduos portadores de variantes citogenéticas menos frequentes, sendo elas as translocações Robertsonianas e o mosaïcismo cromossômico envolvendo dupla aneuploidia com síndrome de Klinefelter. A caracterização citogenética, por meio dos bandeamentos G e C, permitiu não apenas a definição dos cariótipos, como também a investigação da origem parental das translocações, o estudo da estrutura dos cromossomos derivados e a identificação de mosaïcismo cromossômico, aspectos fundamentais para o diagnóstico e o aconselhamento genético.

A observação das frequências das variantes citogenéticas dos 68 indivíduos, sendo 88,24% dos casos de trissomia livre do cromossomo 21, 8,82% de mosaïcismo cromossômico e 2,94% de translocação Robertsoniana, apesar de diferir dos percentuais observados na literatura em sua maioria, estão em concordância com os valores observados por Chandra e colaboradores, em 2010.

Nos casos 1 e 2, a SD foi resultante de translocações Robertsonianas. No primeiro caso, o cariótipo $46,XY,+21,der(21;22)(q10;q10)mat$ foi herdado da mãe, portadora de uma translocação entre os cromossomos 21 e 22, um rearranjo balanceado. A análise por bandeamento C revelou que o cromossomo derivado $der(21;22)$ era dicêntrico, achado compatível com translocações heterólogas entre cromossomos acrocêntricos diferentes (Poot; Hochstenbach, 2021). No segundo caso, o cariótipo $46,XX,+21,der(14;21)(q10;q10)$ resultou de uma translocação *de novo*, conforme confirmado pela análise parental e o cromossomo derivado foi identificado como monocêntrico, evidenciando estabilidade estrutural. A distinção entre translocações herdadas e esporádicas têm implicações diretas no risco de recorrência e, conseqüentemente, no aconselhamento genético (Chen; Zhou, 2021; Antonarakis *et al.*, 2020).

O terceiro caso apresentou um quadro de mosaïcismo com dupla aneuploidia, com cariótipo $47,XY,+21/48,XXY,+21$, o que representa uma condição extremamente rara que combina características genéticas de ambas as síndromes. A taxa de coincidência dessas duas aneuploidias é estimada em 0,27 por 100.000 nascimentos (Yamaguchi *et al.*, 1989), com menos de 100 casos descritos na literatura (Motawa *et al.*, 2022). Em indivíduos com essa combinação, o fenótipo é geralmente dominado pelas manifestações clínicas da SD, enquanto as

características associadas à síndrome de Klinefelter, como hipogonadismo e ginecomastia, geralmente se manifestam após a puberdade (Shen *et al.*, 2012; Motawa *et al.*, 2022).

Apenas um caso com cariótipo semelhante foi descrito na literatura (Yamaguchi *et al.*, 1989), no qual foram analisadas 160 metáfases, das quais 80,6% correspondiam a 47,XXY e 19,4% a 48,XXY,+21. O indivíduo em questão apresentava achados clínicos predominantes compatíveis com a síndrome de Klinefelter. Em contraste, o caso apresentado neste trabalho revelou predomínio da linhagem 47,XY,+21, com apenas 3,16% de células com 48,XXY,+21, não sendo observada linhagem típica de SK isolada. Essa diferença na composição do mosaicismo pode explicar as variações nos achados fenotípicos, sendo predominantes no caso 3 características relacionadas à síndrome de Down, e reforça a importância da análise de um número ampliado de células na investigação citogenética.

Apesar do número reduzido de casos, os achados apresentados reforçam a relevância da investigação citogenética detalhada, incluindo a análise da estrutura centromérica e a determinação da origem das alterações cromossômicas, especialmente em casos de translocações Robertsonianas. Além disso, a detecção de mosaicismo envolvendo duas aneuploidias ressalta a complexidade diagnóstica e a necessidade de um acompanhamento clínico multidisciplinar, que considere possíveis manifestações de ambas as condições genéticas ao longo do desenvolvimento.

7 CONCLUSÃO

1. A trissomia livre do cromossomo 21 foi a alteração cromossômica mais frequente, presente em 88,24% dos casos, seguida pelo mosaïcismo cromossômico (8,82%) e pelas translocações Robertsonianas (2,94%).
2. Entre os casos de mosaïcismo, foi encontrado um caso raro de dupla aneuploidia envolvendo a trissomia do 21 e a síndrome de Klinefelter, evidenciando a complexidade e a variabilidade dos rearranjos cromossômicos em indivíduos com SD e sua relevância clínica.
3. A investigação estrutural de translocações Robertsonianas permitiu a identificação de cromossomo dicêntrico no der(21;22) e monocêntrico no der(14;21), o qual reforça a complexidade dos rearranjos estruturais e a possível influência na estabilidade mitótica.
4. A análise dos cariótipos parentais, nos casos de translocação Robertsoniana, revelou uma translocação de origem materna, com a mãe apresentando um rearranjo balanceado, e uma rob do tipo *de novo*, com ambos os genitores apresentando cariótipos normais. Esses achados ressaltam a importância da investigação parental para o aconselhamento genético e avaliação do risco de recorrência em futuras gestações.

8 REFERÊNCIAS

ALHALABI, Nawras *et al.* De novo balanced Robertsonian translocation rob(22;22)(q10;q10) in a woman with recurrent pregnancy loss: a rare case. **Journal of Reproduction and Infertility**, v. 19, n. 1, p. 61–66, jan./mar. 2018. PMID: 29850449; PMCID: PMC5960054.

ANTONARAKIS, Stylianos E. *et al.* Down syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 9, 2020. DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7.

ASIM, Ambreen *et al.* Down syndrome: an insight of the disease. **Journal of Biomedical Science**, v. 22, n. 1, art. 41, 11 jun. 2015. DOI: 10.1186/s12929-015-0138-y.

BEARELLY, Priyanka; OATES, Robert. **Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome**. F1000Research, v. 8, p. 112, 2019. DOI: 10.12688/f1000research.16747.1.

BONOMI, Marco *et al.* Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. **Journal of endocrinological investigation**, v. 40, n. 2, p. 123-134, 2017. DOI:10.1007/s40618-016-0541-6.

BULL, Marilyn J. Down syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 2344-2352, 2020. DOI: 10.1056/NEJMra1706537.

COSTA, Caroline Ferreira da *et al.* Multiple aneuploidy: first report of a patient presenting with a karyotype 45,X/48,XXX,+21. **Cytogenetic and Genome Research**, v. 164, n. 1–2, p. 17–22, 2024. DOI: 10.1159/000540587.

CHEN, Xiaochuan; ZHOU, Canquan. Reciprocal translocation and Robertsonian translocation in relation to semen parameters: a retrospective study and systematic review. **Andrologia**, v. 54, n. 1, p. e14262, 2022. DOI :10.1111/and.14262.

COPPEDÈ, Fabio. Risk factors for Down syndrome. **Archives of Toxicology**, v. 90, p. 2917–2929, 2016. DOI: 10.1007/s00204-016-1843-3.

CHANDRA, N. *et al.* Cytogenetic evaluation of Down syndrome: a review of 1020 referral cases. **International Journal of Human Genetics**, v. 10, n. 1–3, p. 21–26, 2010. DOI: 10.1080/09723757.2010.11886090.

FROWNFEELTER, Matthew *et al.* Perinatal presentation of Klinefelter syndrome and variants: take-home lessons for the urologist. **African Journal of Urology**, v. 30, art. 59, 2024. DOI: 10.1186/s12301-024-00462-x.

HINTZEN, Dorine C. *et al.* The impact of monosomies, trisomies and segmental aneuploidies on chromosomal stability. **PLoS One**, v. 17, n. 7, p. e0268579, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0268579.

JACKSON, Maria *et al.* The genetic basis of disease. **Essays in biochemistry**, v. 62, n. 5, p. 643-723, 2018. DOI:10.1042/EBC20170053

JAISWAL, Sushil Kumar; KUMAR, Ashok; RAI, Amit Kumar. Molecular Cytogenetic Classification of Down Syndrome and Screening of Somatic Aneuploidy in Mothers. **Cytogenetic and Genome Research**, v. 161, p. 397–405, 2021. DOI: 10.1159/000519624.

KOVALEVA, Natalia V.; MUTTON, David E. Epidemiology of double aneuploidies involving chromosome 21 and the sex chromosomes. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 134A, n. 1, p. 24–32, 2005. DOI: 10.1002/ajmg.a.30306.

KRUSZKA, Paul *et al.* Down Syndrome in Diverse Populations. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 1, p. 42–65, 2017. DOI: 10.1002/ajmg.a.38043.

MIKWARA, Myy; MACFARLANEA, Amanda J.; MARCHETTI, Francesco. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 785, p. 108320, 2020. DOI: 10.1016/j.mrrev.2020.108320.

MOTAWA, Mossa N. Al *et al.* Rare Double Aneuploidy (Down-Klinefelter Syndrome): A Case Report. **Cureus**, v. 14, n. 11, p. e31330, 2022. DOI: 10.7759/cureus.31330.

ORR, Bernardo; GODEK, Kristina M.; COMPTON, Duane. Aneuploidy. **Current Biology**, v. 25, n. 13, p. R538–R542, 2015. DOI: 10.1016/j.cub.2015.05.010.

PADUCH, Darius A. *et al.* Reproduction in Men with Klinefelter Syndrome: The Past, the Present, and the Future. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 27, p. 137–148, 2009. DOI: 10.1055/s-0029-1202302.

PAPAVASSILIOU, Paulie *et al.* Mosaicism for Trisomy 21: A Review. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 167A, p. 26–39, 2015. DOI: 10.1002/ajmg.a.36861.

POOT, Martin; HOCHSTENBACHB, Ron. Prevalence and Phenotypic Impact of Robertsonian Translocations. **Molecular Syndromology**, v. 12, p. 1–11, 2021. DOI: 10.1159/000512676.

ROWSEY, Ross *et al.* Germline Mosaicism Does Not Explain the Maternal Age Effect on Trisomy. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 161, n. 10, p. 2495–2503, 2013. DOI: 10.1002/ajmg.a.36120.

SHEN, Zheng *et al.* Down-Klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a child with congenital heart disease: Case report and literature review. **Internal Medicine**, v. 51, p. 1371–1374, 2012. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7097.

SOTONICA, Mia *et al.* Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina. **Medical Archives**, v. 70, n. 2, p. 88–91, 2016. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.88-91.

TOSH, Justin; TYBULEWICZ, Victor; FISHER, Elizabeth M. C. Mouse models of aneuploidy to understand chromosome disorders. **Mammalian Genome**, v. 33, p. 157–168, 2022. DOI: 10.1007/s00335-021-09930-z.

VICIC, Ana et al. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 56, p. 731–735, 2017. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.10.004.

VILLAVERDE, Manuel M.; DA SILVA, Jacyntho A. Turner-mongolism polysyndrom: review of the first eight known cases. **Journal of the American Medical Association (JAMA)**, v. 234, n. 8, p. 844–847, 1975. DOI: 10.1001/jama.1975.03260210052026.

YAMAGUCHI, Takanori *et al.* 47,XXY/48,XXY,+21 chromosomal mosaicism presenting as hypospadias with scrotal transposition. **The Journal of Urology**, v. 142, p. 797–798, 1989. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)38818-2.

ZHAO, Wei-Wei *et al.* Robertsonian translocations: an overview of 872 Robertsonian translocations identified in a diagnostic laboratory in China. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. e0122647, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0122647.

ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de polimorfismos e expressão de genes relacionados às doenças autoimunes/inflamatórias em pacientes com síndrome de Down

Pesquisador: JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58177422.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.482.843

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado apresentado pela Discente Juliana Vieira de Barros Arcoverde, regularmente matriculada no Programa de Pós-Graduação em Genética, CB, UFPE, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Neide Santos Co-orientação da Prof.^a Dr.^a Jaqueline de Azevedo Silva.

Objetivo da Pesquisa:

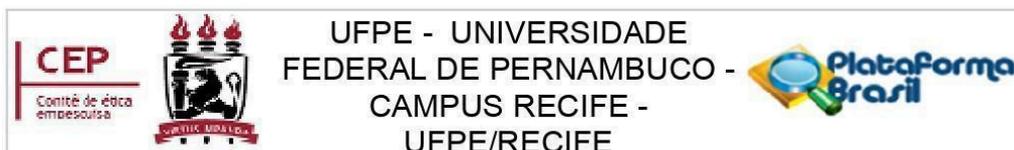
OBJETIVO GERAL

Investigar associações entre polimorfismos dos genes NLRP1, NLRP3, PTPN22, CTLA-4 e VDR como susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças autoimunes/inflamatórias e o perfil de expressão de marcadores moleculares do inflamassoma em pacientes com síndrome de Down (SD).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estratificar os pacientes em categorias de acordo com o cariótipo;
2. Verificar se existe associação entre os polimorfismos, rs2670660 (NLRP1); rs35829419, rs10754558, rs12239046, rs4925659 (NLRP3); rs2476601 (PTPN22); rs231775, rs3087243 (CTLA-4); rs2228570 e rs11568820 (VDR) com a susceptibilidade no desenvolvimento de doenças autoimunes/inflamatórias crônicas em pacientes com síndrome de Down;
3. Avaliar os níveis de expressão dos genes Nlrp1 e Nlrp3, VDR, PTPN22 e CTLA-4 em pacientes SD e controles;
4. Avaliar os níveis de expressão de IL-1, IL-18 e IL-6 em pacientes SD e nos controles.

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 5.482.843

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: a pesquisadora refere o risco inerente à coleta de sangue para realização dos exames e descreveu a minimização de forma adequada. Foi anexado termo de compromisso e confidencialidade.

BENEFÍCIOS: A pesquisadora refere que este trabalho não trará benefícios diretos aos pacientes, mas, a partir da análise nas diferenças entre os genes relacionados com doenças autoimunes/inflamatórias será possível um melhor entendimento do papel desses genes no aumento dessas doenças em pessoas com síndrome de Down, visando a definição de futuras estratégias terapêuticas, em busca de tratamentos mais eficazes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

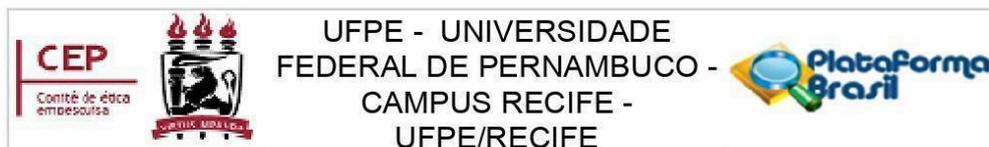
O tema é importante. O estudo será do tipo transversal, analítico com comparação de grupos (caso – controle) com amostras independentes constando de dados nominais (genótipo). Nesse estudo serão analisados 200 pacientes clinicamente diagnosticados com a síndrome de Down provenientes de ONGs (foi anexada a carta de anuência do GURI). Outras ONGs ainda estão sendo contactadas.

Serão coletados de cada participante 8 ml de sangue em tubos contendo heparina e EDTA. No momento da coleta será feito um pequeno questionário sobre resultados de exames de rotina, como hemograma e exames hormonais.

O material extraído das amostras de sangue, caracterizado como biorepositório, ficará guardado num freezer no Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana (LGCAH), sob a responsabilidade da pesquisadora/professora Neide Santos, no endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Departamento de Genética – Cidade Universitária, Recife, Pernambuco. CEP: 50670-901, pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa. Os dados coletados através dos questionários nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivos no computador do laboratório citado anteriormente.

Na amostra do grupo controle serão utilizados DNA de indivíduos saudáveis, sem SD e sem doenças autoimunes/inflamatórias crônicas, disponibilizados pelo Laboratório de Biologia Molecular do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) e um segundo grupo controle de indivíduos com SD, sem doenças autoimunes/inflamatórias crônicas triados a partir da amostra de pacientes (A triagem será feita por meio de um pequeno questionário para a obtenção dos dados de exame de rotina, como hemograma e exames hormonais).

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 5.482.843

O cronograma apresentado está coerente com a pesquisa. O orçamento apresentado é de R\$ 18.490,00 e será de responsabilidade da pesquisadora principal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados: 1 - Folha de rosto; 2 - Declaração de vínculo da aluna com a Pós; 3 - Termo de compromisso e confidencialidade; 4 - Lattes das pesquisadoras; 5 - Projetos detalhado e projeto modelo plataforma; 6 - TCLE para maiores de 18 anos, TCLE para responsáveis por menores de 18 anos e TALE; 7 - Carta de anuência do LIKA (local que disponibilizará o DNA dos controles saudáveis); 8 - Carta de anuência do GURI, uma das ONGs que participará da pesquisa.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

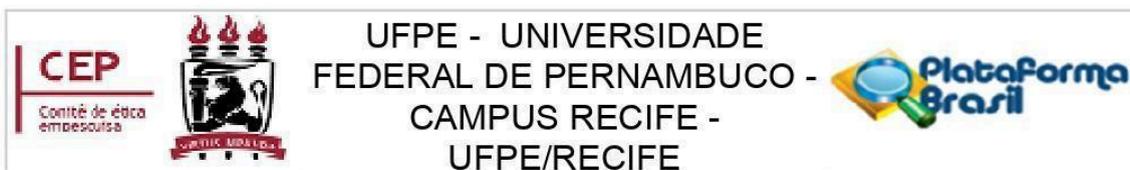
As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



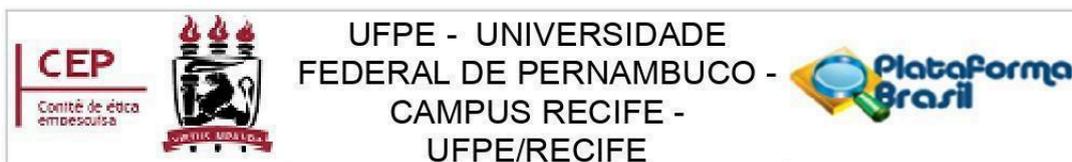
Continuação do Parecer: 5.482.843

Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1671322.pdf	21/06/2022 17:57:55		Aceito
Outros	Carta_anuencia_LIKA.pdf	21/06/2022 17:57:19	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Outros	Carta_anuencia_GURI.jpg	21/06/2022 17:56:44	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	21/06/2022 17:53:41	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEMenor7a18.doc	21/06/2022 17:51:20	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEResponsaveismenores.doc	21/06/2022 17:51:04	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMaiores18.doc	21/06/2022 17:50:47	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_JulianaVieira.docx	21/06/2022 17:49:58	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Outros	DISPENSA_CARTADEANUENCIA.docx	26/04/2022 13:44:55	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade.docx	26/04/2022 13:44:27	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Outros	declaracao_20193009811.pdf	25/04/2022 21:23:34	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Outros	CurriculoLattes_NeideSantos.pdf	25/04/2022 21:22:50	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 5.482.843

Outros	CurriculoLattes_JulianaVieiradeBarrosArcoverde.pdf	25/04/2022 21:22:35	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Outros	CurriculoLattes_JaquelineAzevedoSilva.pdf	25/04/2022 21:22:22	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Outros	CurriculoLattes_CarlaFernandesdosSantos.pdf	25/04/2022 21:22:06	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	25/04/2022 21:16:25	JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 22 de Junho de 2022

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br