



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

TIAGO OLIVEIRA SANTOS PEREIRA

**VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À DISFEMIA
DESENVOLVIMENTAL PERSISTENTE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR – BA

2023

TIAGO OLIVEIRA SANTOS PEREIRA

**VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À DISFEMIA
DESENVOLVIMENTAL PERSISTENTE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Cinthia Vila Nova
Santana

SALVADOR – BA

2023

TIAGO OLIVEIRA SANTOS PEREIRA

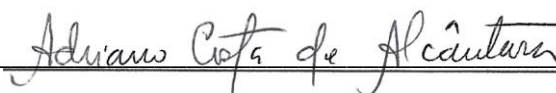
**VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À DISFEMIA DESENVOLVIMENTAL
PERSISTENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovado em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador – BA, 10 de novembro de 2023.



Profa. Dra. Cinthia Vila Nova Santana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Prof. Dr. Adriano Costa de Alcântara
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Profa. Dra. Thessika Hialla Almeida Araújo
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, por todo o amor, carinho, apoio e cuidado, por sempre terem lutado para me oferecer uma educação de qualidade e por terem me mostrado a importância do esforço, da disciplina, da responsabilidade e da resiliência. Agradeço também à minha madrinha, ao meu padrinho e a todos os outros familiares e amigos que estiveram presentes nessa trajetória.

Agradeço à minha orientadora, profa. Dra. Cinthia Vila Nova Santana, por ter aceitado me orientar e por ter cumprido esse papel de maneira excepcional. Obrigado pela confiança, pela dedicação e por todas as contribuições para este trabalho.

Por fim, agradeço à profa. Léa e à profa. Luciane, que ministraram as disciplinas de TCC I e TCC II, respectivamente; a todos os outros professores do curso de Biomedicina da Bahiana e à minha turma pelo acolhimento e pelos ensinamentos.

SUMÁRIO

1	ARTIGO CIENTÍFICO.....	1
	Introdução	4
	Metodologia.....	5
	Resultados	6
	Discussão	14
	Conclusão	16
	Referências	17
2	PROPOSTA DE SUBMISSÃO	21

1 ARTIGO CIENTÍFICO

Variantes genéticas associadas à disfemia desenvolvimental persistente: uma revisão sistemática

Genetic variants associated with persistent developmental stuttering:
a systematic review

Tiago Oliveira Santos Pereira^{1*}, Cinthia Vila Nova Santana, PhD²

¹Graduando em Biomedicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. ORCID: 0009-0002-2670-0761;

²Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Programa para o Controle da Asma na Bahia (PROAR). ORCID: 0000-0002-4019-4693.

RESUMO

Introdução: a disfemia ou gagueira desenvolvimental é definida como um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por interrupções frequentes ou generalizadas da fluência da fala, as quais envolvem repetições, prolongamentos e bloqueios de sons, sílabas e palavras. Quando persiste após a puberdade, pode ser chamada de disfemia desenvolvimental persistente (“DDP”). A etiologia desse distúrbio ainda é desconhecida, mas vários estudos têm evidenciado a contribuição de fatores genéticos, tais como variantes nos genes *GNPTAB*, *GNPTG* e *NAGPA*. **Objetivo:** revisar sistematicamente a literatura sobre variantes genéticas associadas à DDP, a fim de colaborar para uma melhor compreensão da etiologia desse distúrbio. **Metodologia:** trata-se de uma revisão sistemática elaborada de acordo com as recomendações do PRISMA. A busca bibliográfica foi realizada em três bases de dados: PubMed, SciELO e LILACS, e a seleção dos artigos ocorreu conforme critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Os artigos selecionados foram submetidos a uma análise de qualidade metodológica mediante os critérios do *Joanna Briggs Institute* (JBI). **Resultados:** foram incluídos treze artigos nesta revisão sistemática. Variantes associadas à DDP foram identificadas em oito genes: *GNPTAB*, *GNPTG*, *NAGPA*, *DRD2*, *AP4E1*, *CYP17*, *IFNARI* e *ARMC3*. Algumas vias de sinalização celular foram identificadas ou sugeridas como afetadas por essas variantes. **Conclusão:** ainda é evidente a escassez de estudos acerca do tema e, portanto, futuros estudos são necessários para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos pelos quais as vias defeituosas produzem o fenótipo de DDP.

Palavras-chave: gagueira; genes; polimorfismo genético; vias de sinalização.

ABSTRACT

Introduction: developmental stuttering is defined as a neurodevelopmental disorder characterized by frequent or generalized interruptions in speech fluency, which involve repetitions, prolongations and blocks of sounds, syllables and words. When it persists after puberty, it may be called persistent developmental stuttering (“PDS”). The etiology of this disorder is still unknown, but several studies have highlighted the contribution of genetic factors, such as variants in the *GNPTAB*, *GNPTG* and *NAGPA* genes. **Objective:** to systematically review the literature on genetic variants associated with PDS, in order to contribute to a better understanding of the etiology of this disorder. **Methodology:** this is a systematic review prepared in accordance with PRISMA recommendations. The bibliographic search was carried out in three databases: PubMed, SciELO and LILACS, and the selection of articles occurred according to previously established inclusion and exclusion criteria. The selected articles were subjected to a methodological quality analysis using the Joanna Briggs Institute (JBI) criteria. **Results:** thirteen articles were included in this systematic review. Variants associated with PDS were identified in eight genes: *GNPTAB*, *GNPTG*, *NAGPA*, *DRD2*, *AP4E1*, *CYP17*, *IFNAR1* and *ARMC3*. Some cellular signaling pathways have been identified or suggested to be affected by these variants. **Conclusion:** the scarcity of studies on the topic is still evident and, therefore, future studies are necessary to clarify the pathophysiological mechanisms by which the defective pathways produce the PDS phenotype.

Keywords: developmental stuttering; genes; genetic polymorphism; signal pathways.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde¹, a disfemia ou gagueira desenvolvimental é definida como um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por interrupções frequentes ou generalizadas da fluência da fala, as quais envolvem repetições, prolongamentos e bloqueios de sons, sílabas e palavras. Por consequência, a disfemia pode vir acompanhada por ansiedade em antecipação à fala – piorando a disfluência –, preferência por frases simples e curtas, evitação de falar em público, entre outros fatores que podem interferir na qualidade de vida do indivíduo¹.

A disfemia desenvolvimental tem início na infância, geralmente entre 2 a 5 anos de idade, afetando cerca de 5% das crianças nessa faixa etária e persistindo em cerca de 1% dos adultos²⁻⁴ – daí o termo “disfemia desenvolvimental *persistente*” (“DDP”). Entre crianças na pré-escola, a proporção de meninos e meninas afetados por esse distúrbio varia em torno de 1,5:1, respectivamente. Essa diferença pode aumentar para cerca de 4:1 na fase adulta, já que a probabilidade de remissão espontânea antes da puberdade é maior entre as meninas^{2,4}.

Dependendo da severidade da condição, a DDP pode ocasionar diversas experiências negativas para o portador, aumentando a suscetibilidade a impactos psicossociais e prejudicando a qualidade de vida^{5,6}. Essas experiências incluem reações desagradáveis à disfluência, *bullying*, além de barreiras educacionais e ocupacionais⁷⁻¹⁰. Tais fatores podem predispor ao constrangimento, à baixa autoestima, à falta de autoconfiança e ao transtorno de ansiedade social^{1,6,11,12}.

A DDP ainda não tem cura. O tratamento farmacológico, apesar de ter sido mais estudado nos últimos anos, ainda apresenta evidências clínicas limitadas. Assim, a terapia fonoaudiológica permanece sendo a primeira opção, embora existam evidências de considerável variação individual de resposta^{13,14}.

A etiologia da DDP ainda é desconhecida¹⁵. Porém, estudos com gêmeos¹⁶⁻²⁰, estudos de famílias^{21,22} e estudos de adoção^{23,24} têm evidenciado a contribuição de fatores genéticos. O padrão de herança da DDP ainda não foi completamente elucidado, mas, atualmente, admite-se que seja uma herança poligênica que interage com fatores ambientais^{25,26}. Especialmente nos últimos quinze anos, vários estudos têm identificado (possíveis) variantes genéticas associadas à DDP, tais como variantes nos genes *GNPTAB*, *GNPTG* e *NAGPA*^{15,25}. Portanto, este trabalho tem como objetivo revisar

sistematicamente a literatura sobre variantes genéticas associadas à DDP, a fim de colaborar para uma melhor compreensão da etiologia desse distúrbio.

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão sistemática idealizada a partir da seguinte pergunta investigativa: “Quais as variantes genéticas associadas à disfasia desenvolvimental persistente e as vias de sinalização celular afetadas por elas?”, elaborada com o auxílio da estratégia PICOS (*Patient/Population; Intervention; Comparison; Outcome; Study design*). Foram adotadas as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*²⁷.

A busca bibliográfica foi realizada em três bases de dados: PubMed (*National Center for Biotechnology Information – NCBI*), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de 06 de fevereiro a 31 de agosto de 2023. A estratégia de busca utilizou os descritores *Stuttering, Gene, Genetics* e *Genetic Polymorphism* (previamente selecionados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde – DeCS) associados aos operadores booleanos “AND” e “OR”, resultando na seguinte estratégia: (Stuttering) AND ((Gene) OR (Genetics) OR (Genetic Polymorphism)).

Os critérios de inclusão foram: artigos originais, disponíveis na íntegra, em português ou inglês e que utilizaram modelos humanos. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, artigos duplicados em diferentes bases de dados, artigos não relacionados com os objetivos do trabalho e artigos que não responderam à pergunta investigativa. O processo de seleção dos artigos ocorreu em três etapas eliminatórias: 1ª) leitura do título, 2ª) do resumo e 3ª) do texto completo.

Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram armazenados e tiveram os seguintes dados coletados e tabulados no *Microsoft Excel*: autoria e ano de publicação, país de estudo, desenho de estudo, população de estudo, métodos utilizados, principais variantes genéticas identificadas e vias de sinalização identificadas ou sugeridas.

A fim de estimar o risco de viés, os artigos selecionados foram submetidos a uma análise de qualidade metodológica mediante os critérios do *Joanna Briggs Institute (JBI)*. Os artigos foram classificados como: baixo risco de viés (70% ou mais de respostas

positivas), médio risco de viés (de 69 a 50% de respostas positivas) ou alto risco de viés (menos de 50% de respostas positivas).

RESULTADOS

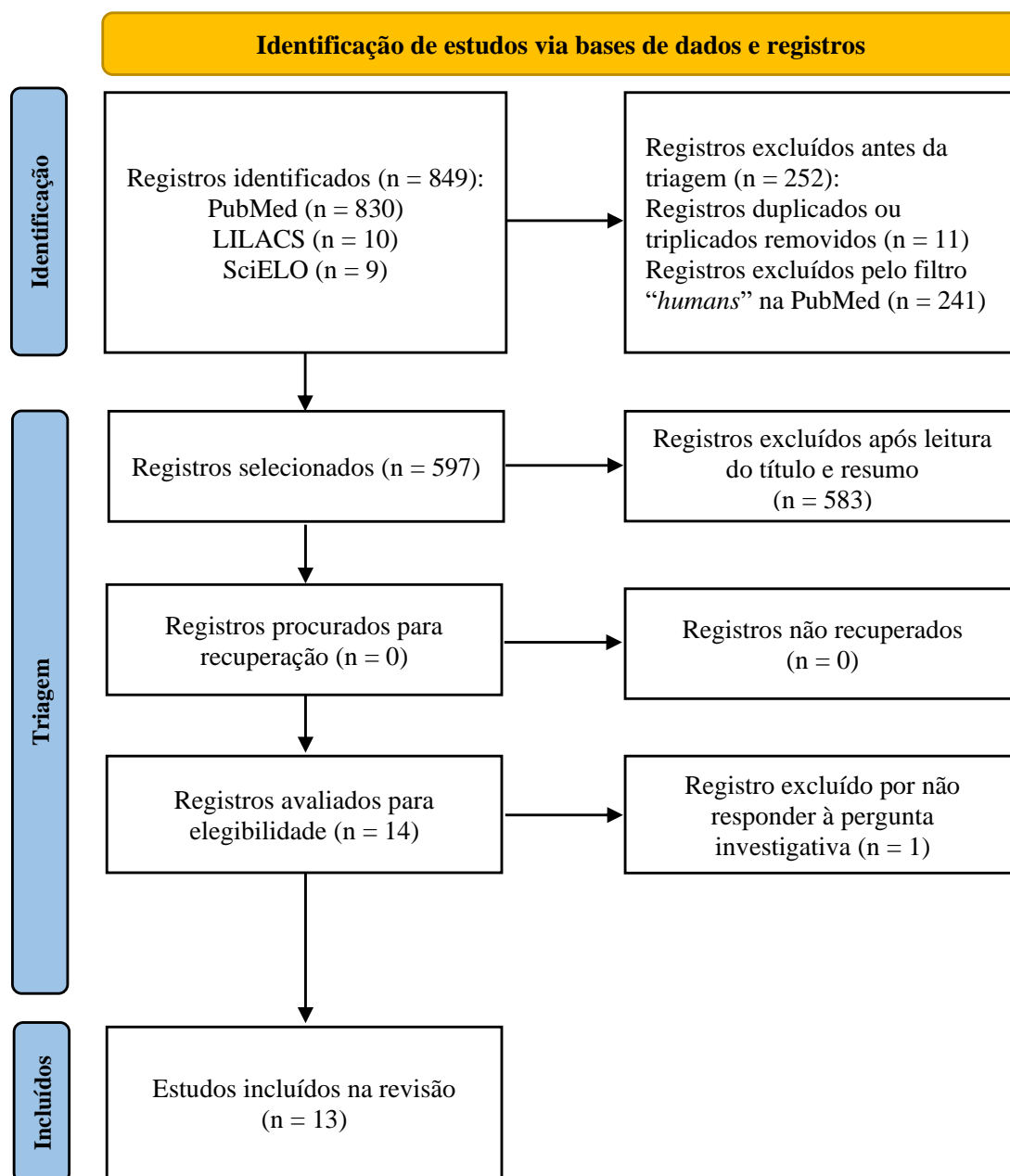
A busca bibliográfica nas bases de dados encontrou um total de 849 artigos: 830 na PubMed, 10 no LILACS e 9 no SciELO. Desses, 252 foram excluídos antes da triagem: 241 pelo filtro “*humans*” no PubMed e 11 por estarem em duplicata ou triplicata. Dos 597 artigos que passaram pela triagem, 583 foram excluídos após a leitura do título e resumo por não atenderem ao conjunto dos critérios de inclusão ou por atenderem a, no mínimo, um dos critérios de exclusão. Dos 14 artigos lidos na íntegra, 1 foi excluído por não responder à pergunta investigativa; logo, 13 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1).

Todos os estudos foram provenientes da base de dados PubMed e publicados no período de 2009 a 2022. Eles foram realizados nos Estados Unidos (7/13), Paquistão (5/13), Brasil (3/13), Camarões (3/13), Irã (3/13), China (2/13) e Inglaterra (1/13). Doze estudos foram de caso-controle e um, experimental (Tabela 1). Todos aqueles de caso-controle foram classificados como tendo baixo risco de viés pelos critérios do *JBI*.

Variantes associadas à DDP foram identificadas em oito genes: *GNPTAB* (4/13), *GNPTG* (3/13), *NAGPA* (3/13), *DRD2* (2/13), *AP4E1* (1/13), *CYP17* (1/13), *IFNARI* (1/13) e *ARMC3* (1/13) (Tabela 1). Domingues et al.²⁸ (2019) não encontraram associação entre os SNPs analisados em *CYP17* e *CYP19* e a dislexia desenvolvimental. O estudo de Benito-Aragón et al.²⁹ (2020) utilizou a ressonância magnética de conectividade funcional e não teve o intuito de identificar variantes genéticas, mas trouxe outros achados relevantes em relação ao *GNPTG*.

Ao todo, identificou-se ou sugeriu-se que as seguintes vias de sinalização foram afetadas pelas variantes genéticas: a via que direciona hidrolases ácidas da rede *trans* de Golgi para os lisossomos através do sinal da manose-6-fosfato (7/13), vias de sinalização dopaminérgicas (2/13), a via de sinalização do IFN-I (1/13) e a via de sinalização da Wnt canônica (1/13) (Tabela 1). Em vez de uma via de sinalização propriamente dita, Mohammadi et al.³⁰ (2017) sugeriram que vias do metabolismo androgênico foram acometidas.

Figura 1 – Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos artigos (adaptado do modelo PRISMA 2020)



Fonte: adaptado de Page et al.²⁷ (2021).

Tabela 1 – Dados coletados dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

AUTORIA E ANO	PAÍS	DESENHO DE ESTUDO	POPULAÇÃO DE ESTUDO	MÉTODOS	VARIANTES IDENTIFICADAS	VIAS DE SINALIZAÇÃO
Lan et al. ³¹ (2009)	China	Caso-controle	n = 224 chineses da etnia Han Ca = 112 (99 homens e 13 mulheres) Co = 112 (99 homens e 13 mulheres)	Pirosequenciamento	Dentre os cinco SNPs investigados, o <i>DRD2 957C>T</i> (rs6277) apresentou a maior associação com a dislexia desenvolvimental. O alelo C foi identificado como um fator de risco para o distúrbio (OR = 3,857, IC95%: 1,717–8,663).	Vias de sinalização dopaminérgicas
Kang et al. ¹⁵ (2010)	Estados Unidos Inglaterra Paquistão	Caso-controle	n = 765 Ca paquistaneses = 123 Co paquistaneses = 96 Ca norte-americanos-britânicos = 270 Co norte-americanos = 276	<i>CGH 385K Array</i>	Variantes em <i>GNPTAB</i> , <i>GNPTG</i> e <i>NAGPA</i> foram identificadas em 3,18% dos casos e 0,53% dos controles.	Via que direciona hidrolases ácidas da rede <i>trans</i> de Golgi para os lisossomos através do sinal da manose-6-fosfato.
Lee et al. ³² (2011)	Estados Unidos	Experimental	N/A	Cultura de células e dosagem da atividade da UCE (“ <i>uncovering enzyme</i> ”)	Foram investigados os efeitos de três variantes em <i>NAGPA</i> previamente identificadas no estudo de Kang et al. (2010) (p.R328C, p.H84Q e p.F513SfsX113). Todas resultaram numa menor atividade da UCE, embora cada variante tenha afetado a enzima de uma maneira diferente.	Via que direciona hidrolases ácidas da rede <i>trans</i> de Golgi para os lisossomos através do sinal da manose-6-fosfato.

Han et al. ³³ (2014)	Estados Unidos Brasil	Caso-controle	n = 1089 Ca norte-americanos = 443 Co norte-americanos = 276 Ca brasileiros = 159 Co brasileiros = 211	Sequenciamento de Sanger	Variantes em <i>NAGPA</i> foram identificadas com maior frequência em casos do que em controles norte-americanos (OR = 5,72, IC95%: 1,32–24,73). Variantes em <i>GNPTAB</i> foram identificadas com maior frequência em casos do que em controles brasileiros (OR = 5,90, IC95%: 1,97–17,72). Não houve diferença significativa na frequência de variantes em <i>GNPTG</i> , <i>FOXP2</i> e <i>CNTNAP2</i> entre casos e controles.	Via que direciona hidrolases ácidas da rede <i>trans</i> de Golgi para os lisossomos através do sinal da manose-6-fosfato.
Raza et al. ³⁴ (2015)	Estados Unidos Camarões Paquistão	Caso-controle	n = 1494 Ca norte-americanos = 711 Co norte-americanos = 368 Ca camaroneses = 93 Co camaroneses = 94 Ca paquistaneses = 132 Co paquistaneses = 96	Sequenciamento de Sanger e NGS	Variantes em <i>AP4E1</i> foram identificadas com maior frequência em casos camaroneses e paquistaneses do que em seus respectivos controles. Não houve diferença significativa na frequência dessas variantes entre casos e controles norte-americanos.	O <i>AP4E1</i> codifica a subunidade ϵ de AP-4, um complexo heterotetramérico envolvido na separação de proteínas transmembrana na rede <i>trans</i> de Golgi. Além disso, observou-se que a subunidade $\mu 4$ de AP-4 interage com <i>NAGPA</i> , uma enzima que participa da síntese do sinal da manose-6-fosfato.

Raza et al. ³⁵ (2016)	Estados Unidos Brasil Camarões Paquistão	Caso-controle	n = 1690 Ca norte-americanos = 634 Co norte-americanos = 276 Ca brasileiros = 159 Co brasileiros = 211 Ca camaroneses = 96 Co camaroneses = 94 Ca paquistaneses = 124 Co paquistaneses = 96	CGH 385K Array	Variantes heterozigóticas em <i>GNPTAB</i> foram identificadas em 8,58% dos casos; em <i>GNPTG</i> , em 4,44% dos casos; em <i>NAGPA</i> , em 3,15% dos casos. No total, 81 variantes distintas nesses três genes foram identificadas em 16% dos casos e 7% dos controles, sendo que 92,6% delas foram variantes <i>missense</i> .	Via que direciona hidrolases ácidas da rede <i>trans</i> de Golgi para os lisossomos através do sinal da manose-6-fosfato.
Mohammadi et al. ³⁰ (2017)	Irã	Caso-controle	n = 170 crianças iranianas da etnia curda entre 3 a 9 anos de idade Ca = 85 (63 meninos e 22 meninas) Co = 85 (61 meninos e 24 meninas)	AS-PCR (<i>CYP19</i>) e PCR-RFLP (<i>CYP17</i>)	Foi identificada uma associação entre o polimorfismo <i>CYP17</i> -34 T:C (rs743572) e a disfemia desenvolvimental. A frequência do genótipo CC foi maior em casos (23,5%) do que em controles (5,9%). O genótipo CC aumentou o risco do distúrbio em 4,76 vezes (OR = 4,76, IC95%: 1,52–14,87).	Vias do metabolismo androgênico

Kazemi et al. ³⁶ (2018)	Irã	Caso-controle	Ca = 25 famílias iranianas não relacionadas com pelo menos dois membros afetados com disfemia desenvolvimental Co = 285 iranianos	PCR e mapeamento de homozigidade Sequenciamento de Sanger	Foram identificadas três variantes heterozigóticas (c.3503_3504delTC e c.2094A>G em <i>GNPTAB</i> ; g.10985G>A em <i>GNPTG</i>) que co-segregaram com a disfemia desenvolvimental em três famílias. A variante g.10985G>A em <i>GNPTG</i> foi considerada inédita após análise de bioinformática.	Via que direciona hidrolases ácidas na rede <i>trans</i> de Golgi para os lisossomos através do sinal da manose-6-fosfato.
Mohammadi et al. ³⁷ (2018)	Irã	Caso-controle	n = 170 crianças curdas entre 3 a 9 anos de idade Ca = 85 (63 meninos e 22 meninas) Co = 85 (61 meninos e 24 meninas)	PCR-RFLP	Foi identificada uma associação entre o polimorfismo <i>DRD2</i> C957T e a disfemia desenvolvimental. No modelo genético recessivo (TT vs CC + CT), a frequência do genótipo TT foi significativamente maior em casos (27,10%) do que em controles (14,10%). O genótipo TT aumentou o risco do distúrbio em 2,25 vezes (OR = 2,25, IC95%: 1,03–4,90).	Vias de sinalização dopaminérgicas
Domingues et al. ²⁸ (2019)	Estados Unidos Brasil Camarões Paquistão	Caso-controle	n = 1765 Ca norte-americanos = 474 Co norte-americanos = 434 Ca brasileiros = 150 Co brasileiros = 204 Ca camaroneses = 106 Co camaroneses = 73 Ca paquistaneses = 147 Co paquistaneses = 177	Sequenciamento de Sanger e NGS	Não foi encontrada associação entre os SNPs rs743572 em <i>CYP17</i> e rs2236722 em <i>CYP19</i> com a disfemia desenvolvimental.	N/A

Benito-Aragón et al. ²⁹ (2020)	Estados Unidos	Caso-controle	n = 194 Ca = 31 Co = 163	Ressonância magnética de conectividade funcional Teoria dos grafos	Foi observado que as alterações na organização da rede de conectividade funcional em regiões cerebrais associadas à dislexia estavam espacialmente co-localizadas com os níveis de expressão cortical de <i>GNPTG</i> . Os resultados sugerem ainda que genes relacionados aos lisossomos, como <i>GNPTG</i> , se intersectam com genes relacionados aos neurofilamentos.	Via que direciona hidrolases ácidas da rede <i>trans</i> de Golgi para os lisossomos através do sinal da manose-6-fosfato.
Sun et al. ³⁸ (2021)	China	Caso-controle	n = 342 Total de Ca das Famílias chinesas 0 a 9 = 28 Total de Co das Famílias chinesas 0 a 9 = 17 Ca esporádicos chineses = 84 Outros Co = 202	Sequenciamento de exoma e sequenciamento de Sanger	Foram identificadas duas variantes <i>missense</i> heterozigóticas em <i>IFNARI</i> (p.Leu552Pro e p.Lys428Gln) que co-segregaram com a dislexia desenvolvimental em três Famílias (F0, F5 e F9). Duas outras variantes (p.Gly301Glu e p.Pro335del) foram identificadas em 4,8% dos casos esporádicos.	Via de sinalização do IFN-I

Rehman et al. ³⁹ (2022)	Paquistão	Caso-controle	n = 645 Ca de uma família consanguínea paquistanesa da etnia pashtun = 2 Co paquistaneses da etnia pashtun = 31 Co paquistaneses de variadas origens étnicas = 100 Outros Co = 512	Sequenciamento de exoma e sequenciamento de Sanger	Foi identificada uma variante homozigótica em sítio de <i>splicing</i> 5' em <i>ARMC3</i> (c.916 + 1G > A).	Via de sinalização da Wnt canônica
------------------------------------	-----------	---------------	--	--	---	------------------------------------

Abreviaturas: AS-PCR = reação em cadeia da polimerase alelo-específica; Ca = casos; CGH = hibridização genômica comparativa; Co = controles; IC = intervalo de confiança; OR = *odds ratio*; PCR-RFLP = reação em cadeia da polimerase-polimorfismo no comprimento de fragmentos de restrição; N/A = não se aplica; NGS = sequenciamento de nova geração.

Fonte: autoria própria (2023).

DISCUSSÃO

Estudos genéticos sobre a disfemia desenvolvimental são bastante complexos devido a uma série de razões, incluindo sua alta taxa de remissão espontânea (especialmente entre as meninas) e a provável influência de fatores não genéticos e heterogêneos^{15,39}. Com base nos artigos incluídos nesta revisão, variantes genéticas associadas à DDP foram identificadas principalmente nos genes *GNPTAB*, *GNPTG* e *NAGPA*. Em um grande estudo com 1690 pessoas de quatro países diferentes, Raza et al.³⁵ (2016) estimaram que variantes codificadoras não sinônimas nesses três genes podem ser responsáveis por até 16% dos casos de DDP, em vez dos prévios 6,3% de Kang et al.¹⁵ (2010).

Mutações nos genes *GNPTAB* e *GNPTG* também são responsáveis pelas mucopolioses tipo II (ML II) e tipo III (ML III), doenças raras do armazenamento lisossômico de herança autossômica recessiva. Interessantemente, apenas uma das 42 variantes em *GNPTAB* e *GNPTG* identificadas nos casos do estudo de Raza et al.³⁵ (2016) havia sido previamente relatada em indivíduos com mucopoliose; de forma similar, nenhuma das variantes identificadas por Kang et al.¹⁵ (2010) em ambos os genes foram anteriormente observadas na mucopoliose. Esses dados sugerem, portanto, que as mutações em *GNPTAB* e *GNPTG* que causam a DDP são essencialmente distintas daquelas que causam a mucopoliose, seja pelo número de cópias do alelo mutante ou pelo tipo de mutação de acordo com sua consequência funcional (*missense*, *nonsense*, *frameshift*, sinônima)^{15,35}.

Lee et al.³² (2011) realizaram um estudo experimental com cultura de células para investigar os efeitos de três variantes em *NAGPA* previamente identificadas por Kang et al.¹⁵ (2010) (p.R328C, p.H84Q e p.F513SfsX113); como resultado, foi visto que todas levaram a uma menor atividade da UCE (“*uncovering enzyme*”), embora cada variante tenha afetado a enzima de uma forma diferente. Em conjunto com os trabalhos de Kang et al.¹⁵ (2010), Han et al.³³ (2014) e Raza et al.³⁵ (2016), esses resultados corroboram a hipótese de que mutações em *NAGPA* também podem contribuir para a DDP; até então, nenhuma outra condição humana tinha sido associada a mutações nesse gene¹⁵. Além disso, os resultados de Raza et al.³⁴ (2015) apoiam uma interação direta entre a enzima *NAGPA* (UCE) e AP-4, um complexo heterotetramérico (ϵ - β 4- μ 4- σ 4) que participa da

separação de proteínas transmembrana na rede *trans* de Golgi e cuja subunidade ϵ é codificada por *AP4E1*.

A “teoria do excesso de dopamina” propõe que a DDP pode estar relacionada a níveis excessivos desse neurotransmissor em regiões cerebrais envolvidas no processamento da fala^{40,41}. Evidências dessa teoria vieram de tentativas de tratar o distúrbio com fármacos antagonistas dos receptores de dopamina, que melhoraram significativamente a fluência da fala em indivíduos com DDP⁴²⁻⁴⁶. Um desses fármacos é a risperidona, que possui uma alta afinidade pelo receptor D2 de dopamina ou D2R, codificado pelo *DRD2*. Lan et al.³¹ (2009) e Mohammadi et al.³⁷ (2018) obtiveram resultados contrastantes quanto ao polimorfismo *DRD2* 957C>T (rs6277). Enquanto os primeiros identificaram o alelo C como um fator de risco para a disfemia desenvolvimental entre chineses da etnia Han (OR = 3,857, IC95%: 1,717–8,663; p = 0,001), os últimos observaram que, entre crianças iranianas da etnia curda, no modelo genético recessivo (TT vs CC + CT) a frequência do genótipo TT foi significativamente maior em casos do que em controles (OR = 2,25, IC95%: 1,03–4,90; p = 0,02). Mohammadi et al.³⁷ (2018) supuseram que essa divergência pode ter acontecido em razão da diferença étnica entre as populações estudadas.

Os mecanismos fisiológicos subjacentes à maior prevalência da DDP no sexo masculino ainda são desconhecidos, porém, essa tendência sugere uma influência dos androgênios, os hormônios sexuais masculinos. A expressão dos esteroides sexuais é regulada por enzimas envolvidas nas vias do metabolismo androgênico, que podem influenciar indiretamente na DDP. Essas enzimas incluem aquelas do citocromo P450, tais como CYP17 e CYP19³⁰. Mohammadi et al.³⁰ (2017) e Domingues et al.²⁸ (2019) obtiveram resultados discordantes em relação ao polimorfismo *CYP17* –34 T:C (rs743572). Enquanto os primeiros identificaram uma associação entre o genótipo CC e a disfemia desenvolvimental (OR = 4,76, IC95%: 1,52–14,87; p = 0,007), os últimos não encontraram associação entre o referido genótipo e o distúrbio (p = 0,29). Domingues et al.²⁸ (2019) presumiram que essa discrepância pode ter ocorrido por alguns motivos, tais como diferenças entre as amostras (tamanho e variedade de etnias) e entre os métodos de genotipagem (PCR-RFLP contra sequenciamento de Sanger e NGS).

Sun et al.³⁸ (2021) identificaram duas variantes *missense* heterozigóticas em *IFNARI* (p.Leu552Pro e p.Lys428Gln) que co-segregaram com a disfemia

desenvolvimental em três Famílias chinesas (F0, F5 e F9), e duas outras variantes (p.Gly301Glu e p.Pro335del) foram identificadas em 4,8% dos casos esporádicos. Uma análise funcional *in vitro* sugeriu que essas variantes podem prejudicar a cascata de sinalização IFN- β /IFNAR. Evidências apontam que defeitos nessa via podem favorecer eventos neurodegenerativos, tais como autofagia anormal e disfunção lisossômica⁴⁷.

Rehman et al.³⁹ (2022) identificaram uma variante homozigótica em sítio de *splicing* 5' em *ARMC3* (c.916 + 1G > A). Essa alteração do sítio de *splicing* causa o salto do éxon 8 e remove um peptídeo de 62 aminoácidos, gerando uma *ARMC3* truncada. A previsão de patogenicidade *in silico* indicou uma alteração significativa na estrutura da proteína, confirmando o efeito patogênico da variante. O *ARMC3* apresenta uma alta expressão em várias regiões do cérebro – córtex, gânglios basais, cerebelo e hipocampo. Esses dois últimos estão relacionados com as emoções e com a função motora. Sabe-se que o estado emocional do indivíduo está fortemente associado com a severidade da dislexia. Além disso, o distúrbio afeta as funções motoras, que são essenciais para a fluência da fala^{15,39}.

CONCLUSÃO

Com base nos artigos selecionados, a presente revisão sistemática identificou variantes genéticas associadas à DDP em múltiplos genes, bem como as (possíveis) vias de sinalização celular afetadas por elas, o que contribuirá para uma melhor compreensão da etiologia desse distúrbio. No entanto, ainda é evidente a escassez de estudos acerca do tema e, portanto, futuros estudos são necessários para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos pelos quais as vias defeituosas produzem o fenótipo de DDP.

REFERÊNCIAS

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. 6A01.1 Developmental speech fluency disorder [Internet]. [citado 29 mar 2023]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/654956298>
2. Månsson H. Childhood stuttering: Incidence and development. *Journal of Fluency Disorders*. março de 2000;25(1):47–57.
3. Craig A, Hancock K, Tran Y, Craig M, Peters K. Epidemiology of stuttering in the community across the entire life span. *J Speech Lang Hear Res*. dezembro de 2002;45(6):1097–105.
4. Yairi E, Ambrose N. Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *J Fluency Disord*. junho de 2013;38(2):66–87.
5. Koedoot C, Bouwmans C, Franken MC, Stolk E. Quality of life in adults who stutter. *J Commun Disord*. março de 2011;44(4):429–43.
6. Smith KA, Iverach L, O'Brian S, Kefalianos E, Reilly S. Anxiety of children and adolescents who stutter: a review. *J Fluency Disord*. junho de 2014;40:22–34.
7. Davis S, Howell P, Cooke F. Sociodynamic relationships between children who stutter and their non-stuttering classmates. *J Child Psychol Psychiatry*. outubro de 2002;43(7):939–47.
8. Klein JF, Hood SB. The impact of stuttering on employment opportunities and job performance. *J Fluency Disord*. 2004;29(4):255–73.
9. Langevin M, Packman A, Onslow M. Peer responses to stuttering in the preschool setting. *Am J Speech Lang Pathol*. agosto de 2009;18(3):264–76.
10. Blood GW, Blood IM, Tramontana GM, Sylvia AJ, Boyle MP, Motzko GR. Self-reported experience of bullying of students who stutter: relations with life satisfaction, life orientation, and self-esteem. *Percept Mot Skills*. outubro de 2011;113(2):353–64.
11. Hugh-Jones S, Smith PK. Self-reports of short- and long-term effects of bullying on children who stammer. *Br J Educ Psychol*. junho de 1999;69(2):141–58.
12. Iverach L, Rapee RM. Social anxiety disorder and stuttering: current status and future directions. *J Fluency Disord*. junho de 2014;40:69–82.
13. Baxter S, Johnson M, Blank L, Cantrell A, Brumfitt S, Enderby P, et al. The state of the art in non-pharmacological interventions for developmental stuttering. Part 1: a systematic review of effectiveness. *Int J Lang Commun Disord*. 2015;50(5):676–718.

14. Perez HR, Stoeckle JH. Stuttering: Clinical and research update. *Can Fam Physician*. junho de 2016;62(6):479–84.
15. Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, Krasnewich D, Friedman P, Mullikin JC, et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *N Engl J Med*. 25 de fevereiro de 2010;362(8):677–85.
16. Howie PM. Concordance for Stuttering in Monozygotic and Dizygotic Twin Pairs. *J Speech Lang Hear Res*. setembro de 1981;24(3):317–21.
17. Andrews G, Morris-Yates A, Howie P, Martin NG. Genetic Factors in Stuttering Confirmed. *Arch Gen Psychiatry*. novembro de 1991;48(11):1034.
18. Felsenfeld S, Kirk KM, Zhu G, Statham DJ, Neale MC, Martin NG. A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behav Genet*. setembro de 2000;30(5):359–66.
19. Ooki S. Genetic and environmental influences on stuttering and tics in Japanese twin children. *Twin Res Hum Genet*. fevereiro de 2005;8(1):69–75.
20. Dworzynski K, Remington A, Rijdsdijk F, Howell P, Plomin R. Genetic etiology in cases of recovered and persistent stuttering in an unselected, longitudinal sample of young twins. *Am J Speech Lang Pathol*. maio de 2007;16(2):169–78.
21. MacFarlane WB, Hanson M, Walton W, Mellon CD. Stuttering in five generations of a single family: A preliminary report including evidence supporting a sex-modified mode of transmission. *Journal of Fluency Disorders*. setembro de 1991;16(2):117–23.
22. Viswanath N, Lee HS, Chakraborty R. Evidence for a major gene influence on persistent developmental stuttering. *Hum Biol*. junho de 2004;76(3):401–12.
23. Bloodstein O. Stuttering in families of adopted stutterers. *J Speech Hear Disord*. novembro de 1961;26:395–6.
24. Felsenfeld S, Plomin R. Epidemiological and offspring analyses of developmental speech disorders using data from the Colorado Adoption Project. *J Speech Lang Hear Res*. agosto de 1997;40(4):778–91.
25. Domingues CEF, Drayna D. Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Mol Genet Genomic Med*. 19 de fevereiro de 2017;5(2):95–102.
26. Polikowsky HG, Shaw DM, Petty LE, Chen HH, Pruett DG, Linklater JP, et al. Population-based genetic effects for developmental stuttering. *HGG Adv*. 13 de janeiro de 2022;3(1):100073.

27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;372:n71.
28. Domingues CEF, Grainger K, Cheng H, Moretti-Ferreira D, Riazuddin S, Drayna D. Are variants in sex hormone metabolizing genes associated with stuttering? *Brain Lang*. abril de 2019;191:28–30.
29. Benito-Aragón C, Gonzalez-Sarmiento R, Liddell T, Diez I, d'Oleire Uquillas F, Ortiz-Terán L, et al. Neurofilament-lysosomal genetic intersections in the cortical network of stuttering. *Prog Neurobiol*. janeiro de 2020;184:101718.
30. Mohammadi H, Joghataei MT, Rahimi Z, Faghihi F, Khazaie H, Farhangdoost H, et al. Sex steroid hormones and sex hormone binding globulin levels, CYP17 MSP AI (-34T:C) and CYP19 codon 39 (Trp:Arg) variants in children with developmental stuttering. *Brain Lang*. dezembro de 2017;175:47–56.
31. Lan J, Song M, Pan C, Zhuang G, Wang Y, Ma W, et al. Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese. *J Hum Genet*. agosto de 2009;54(8):457–60.
32. Lee WS, Kang C, Drayna D, Kornfeld S. Analysis of mannose 6-phosphate uncovering enzyme mutations associated with persistent stuttering. *J Biol Chem*. 18 de novembro de 2011;286(46):39786–93.
33. Han TU, Park J, Domingues CF, Moretti-Ferreira D, Paris E, Sainz E, et al. A study of the role of the FOXP2 and CNTNAP2 genes in persistent developmental stuttering. *Neurobiol Dis*. setembro de 2014;69:23–31.
34. Raza MH, Mattera R, Morell R, Sainz E, Rahn R, Gutierrez J, et al. Association between Rare Variants in AP4E1, a Component of Intracellular Trafficking, and Persistent Stuttering. *Am J Hum Genet*. 5 de novembro de 2015;97(5):715–25.
35. Raza MH, Domingues CEF, Webster R, Sainz E, Paris E, Rahn R, et al. Mucopolidosis types II and III and non-syndromic stuttering are associated with different variants in the same genes. *Eur J Hum Genet*. abril de 2016;24(4):529–34.
36. Kazemi N, Estiar MA, Fazilaty H, Sakhinia E. Variants in GNPTAB, GNPTG and NAGPA genes are associated with stutterers. *Gene*. 20 de março de 2018;647:93–100.
37. Mohammadi H, Joghataei MT, Rahimi Z, Faghihi F, Farhangdoost H. Relationship between serum homovanillic acid, DRD2 C957T (rs6277), and hDAT A559V (rs28364997) polymorphisms and developmental stuttering. *J Commun Disord*. 2018;76:37–46.

38. Sun Y, Gao Y, Zhou Y, Zhou Y, Zhang Y, Wang D, et al. IFNAR1 gene mutation may contribute to developmental stuttering in the Chinese population. *Hereditas*. 18 de novembro de 2021;158(1):46.
39. Rehman AU, Hamid M, Khan SA, Eisa M, Ullah W, Rehman ZU, et al. The Expansion of the Spectrum in Stuttering Disorders to a Novel ARMC Gene Family (ARMC3). *Genes (Basel)*. 6 de dezembro de 2022;13(12):2299.
40. Wu JC, Maguire G, Riley G, Lee A, Keator D, Tang C, et al. Increased dopamine activity associated with stuttering. *Neuroreport*. 10 de fevereiro de 1997;8(3):767–70.
41. Maguire GA, Yu BP, Franklin DL, Riley GD. Alleviating stuttering with pharmacological interventions. *Expert Opin Pharmacother*. julho de 2004;5(7):1565–71.
42. Maguire GA, Gottschalk LA, Riley GD, Franklin DL, Bechtel RJ, Ashurst J. Stuttering: neuropsychiatric features measured by content analysis of speech and the effect of risperidone on stuttering severity. *Compr Psychiatry*. 1999;40(4):308–14.
43. Maguire GA, Riley GD, Franklin DL, Gottschalk LA. Risperidone for the Treatment of Stuttering. *J Clin Psychopharmacol*. agosto de 2000;20(4):479–82.
44. Goberman AM, Blomgren M. Parkinsonian speech disfluencies: effects of L-dopa-related fluctuations. *J Fluency Disord*. 2003;28(1):55–70.
45. Maguire GA, Riley GD, Franklin DL, Maguire ME, Nguyen CT, Brojeni PH. Olanzapine in the treatment of developmental stuttering: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(2):63–7.
46. Stager SV, Calis K, Grothe D, Bloch M, Berensen NM, Smith PJ, et al. Treatment with medications affecting dopaminergic and serotonergic mechanisms: effects on fluency and anxiety in persons who stutter. *J Fluency Disord*. 2005;30(4):319–35.
47. Ejlerskov P, Hultberg JG, Wang J, Carlsson R, Ambjørn M, Kuss M, et al. Lack of Neuronal IFN- β -IFNAR Causes Lewy Body- and Parkinson's Disease-like Dementia. *Cell*. 8 de outubro de 2015;163(2):324–39.

2 PROPOSTA DE SUBMISSÃO

Revista de Ciências Médicas e Biológicas

Condições para Submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- ✓ A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor".
- ✓ Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB)
- ✓ URLs para as referências foram informadas quando necessário.
- ✓ O texto está em espaço 1,5; usar uma fonte de 12-pontos New Times Roman; as figuras e tabelas inseridas no próprio texto, e não no final do documento, como anexos.
- ✓ O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Instruções para Autores, na seção Sobre a Revista.
- ✓ A identificação de autoria do trabalho removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso submetido para avaliação por pares (ex.: artigos), conforme instruções disponíveis em Assegurando a Avaliação Cega por Pares.
- ✓ O momento da submissão o autor deve informar todos os outros coautores com titulação atual e as instituições a que são vinculados. Assim como o número do ORCID.

1 NORMAS EDITORIAIS

1.1 Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

[...]

Artigos de revisão – textos que reúnam os principais fatos e ideias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

[...]

1.2 Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

1.3 A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, reapresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.

1.4 Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório. O Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP deve ser encaminhado como INSTRUMENTO DE PESQUISA no momento da submissão assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por um participante da pesquisa.

1.5 Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.

1.6 A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.

1.7 Fotos coloridas serão custeadas pelos autores interessados na sua publicação. Não existe taxa para o processo de submissão e publicação.

1.8 A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos como INSTRUMENTO DE PESQUISA:

“Certifico(amos) que o artigo enviado à Revista de Ciências Médicas e Biológicas é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura

Os co-autores, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

1.9 Submissão de artigos *online*

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/about/submissions> ou <http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br>. Outras formas de submissão não serão aceitas. O cadastro no processo de submissão não deve ultrapassar de 6 entre autor e co-autores inscritos.

APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os originais destinados à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na Norma de Vancouver:

2.1 Os textos poderão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado. Se o texto for em outro idioma (inglês, espanhol ou francês), após o comunicado de preliminar indicação para publicação, o mesmo deverá ser reavaliado/reescrito por um tradutor credenciado e indicado pela Revista para a autorização da versão definitiva.

2.2 As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excel, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital

As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em slides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte superior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.

2.3 As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as **Normas de apresentação tabular do IBGE** (1993).

2.4 Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.

2.5 As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

2.6 Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.

2.7 No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em **2.7.1** a **2.7.2**, **na mesma ordem** em que seus elementos apresentam-se a seguir.

2.7.1 Elementos pré-textuais

a) **Cabeçalho**, em que devem figurar:

- o título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;
- o(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) da sua titulação mais importante e vínculo empregatício (se houver), a qual será a ser inserida em nota de rodapé juntamente com o endereço profissional completo, inclusive telefone e *e-mail* do autor ou co-autoria, principal do trabalho.

- b) **Resumo (português) e Abstract (Inglês)** – Apresentação concisa e estruturada dos pontos relevantes do texto, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - **6028/2021**, e não exceder as 250 palavras recomendadas. Se o texto for em outra língua (espanhol ou francês) observa-se o mesmo procedimento. Sendo o artigo, preliminarmente, indicado para publicação, o resumo em idioma estrangeiro deverá ser reescrito por um tradutor credenciado e indicado pela Revista para fazer a versão definitiva do mesmo.
- c) **Palavras-chave e Keywords** – palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5), separadas por ponto e vírgula e finalizada por ponto, que constem no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS), no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/> ou MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

2.7.2 Texto

- a) **Introdução** – Deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.
- b) **Materiais e métodos** – A descrição dos métodos usados deve ser suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).
- c) **Resultados** – Devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.
- d) **Discussão** – Deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.
- e) **Conclusão** – Devem estar baseadas no próprio texto.

2.7.3 Elementos pós-textuais

- a) **Referências** – Devem ser elaboradas de acordo com o Padrão Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors -ICMJE). As referências devem ser organizadas em **ordem numérico crescente** (algarismos arábicos), utilizando duas maneiras para as citações no texto o **sistema numérico sobrescrito**^{3,4,7-10} ou **alfanumérico um autor** Gatewood³¹ (2012), **dois autores** Cotti, Santos¹² (2016), **três autores** Azer, Safi, Almeida²³ (2011) e **mais que quatro autores** Silva et al.¹⁵ (2013). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com as bases e/ou Portal de revista BVS, Medline ou LILACS. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, de 20, exceto artigos de revisão já os originais não devem ultrapassar o número máximo de 35. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão

obrigatoriamente incluídos na lista de Referências. Informações verbais, trabalhos em andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

Obs.: Os autores estrangeiros deverão indicar **os elementos essenciais** das referências, a saber:

Sobrenomes com grau de parentesco

Santos R Neto

Sobrenomes com prefixo

Di Credo R

Sobrenomes Hispânicos

Alvarez Alduan NA

- para **artigos de periódicos**: autor(es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, data do fascículo (exs.: 2001 jan; 2005 July- Sept etc.), volume, número do fascículo, quando o fascículo citado for um Suplemento, paginação inicial e final do artigo, DOI.
Ex.: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL, Anjos SF, Santos F, Silva RD. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 July 25;347(4):284-7. doi: 10.1007/s11904-013-0170-
- para **livros**: autor(es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), local, editora e ano de publicação. Paginação.
Ex.: Santos DR. Gestão da inovação tecnológica. 2. ed. Barueri: Manole; 2008. 206 p.
- para **trabalhos acadêmicos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos do tipo da publicação, cidade de publicação, instituição, ano de publicação, página.
Ex.: Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.
- para **trabalhos apresentados em eventos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos da expressão *In: numeração do evento* e nome do evento (se houver), local e responsabilidade da publicação, ano.
Ex.: Oyadomari AT, Pomini KT, Rosso MP, Buchaim RL. Efeitos da terapia por laser de baixa potência no processo de reparo de defeitos ósseos preenchidos pelo osso bovino Bio-Oss® associados ao novo selante heterólogo de fibrina. In: Resumo do 25th Simpósio Internacional de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo; 2017 Oct 24-25; Bauru, Brazil. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.

b) Agradecimentos (quando houver).

c) Data de entrega dos originais à redação da Revista.

ANEXO**INSTRUMENTO DE PESQUISA:**

Certificamos que o artigo enviado à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico.