

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



Trabalho de Conclusão de Curso

**Avaliação dos Pacientes vinculados ao Serviço
de Aconselhamento Genético da UFPel, 2008 e
2009.**

Gabriela Guerra dos Santos

Pelotas, 2010.

Gabriela Guerra dos Santos

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES VINCULADOS AO SERVIÇO DE
ACONSELHAMENTO GENÉTICO DA UFPEL, 2008 e 2009.**

Trabalho acadêmico apresentado à
ao Curso de Biologia da
Universidade Federal de Pelotas, como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Biologia.

Orientador: Prof. Gilberto de Lima Garcias

Pelotas, 2010.

Banca examinadora:

Professor Doutor Gilberto de Lima Garcias- UFPel (Orientador)

Professora Doutora Maria de Graça Martino Roth-UCPel

Professora Doutora Cristina Helena Verneti-UFPel

Professora Doutora Monica Laner Blauth-UFPel

Agradecimentos

Deus, por mais esta oportunidade...

Aos meus pais, Wladimir e Mariluci, e ao meu irmão Rodrigo. Apesar de acharem que eu deveria ter escolhido outra profissão, sempre me apoiaram em tudo, principalmente financeiramente. Mesmo com minhas ausências, souberam entender e valorizar todo o meu esforço

Ao professor Cachoeira, meu orientador, foi antes de tudo, um bom amigo. Muito obrigada por me ouvir, aconselhar, ensinar, incentivar, compreender minhas angústias e lamentações. Ao seu lado eu cresci muito durante esse tempo.

Ao meu noivo Alexandre, meu companheiro, ouvinte, conselheiro, e muitas vezes, presenciou meus momentos de angústia, sem perder a paciência, sempre tinha uma palavra acolhedora no momento certo.

A minha vó e tias e ao tio Carlos Alberto, que sempre tiveram ao meu lado. Agradeço pela ajuda e pela dedicação.

Meus colegas de turma propiciaram muitos momentos felizes e até mesmo de discussões, fazendo com que eu aprendesse muita coisa. Agradeço a todos vocês.

EPIGRAFE

“O que quer que façais, ligai vosso pensamento à fonte suprema de todas as coisas e não façais nada sem que a lembrança de Deus purifique e santifique vossos atos.”

O Evangelho Segundo o Espiritismo – Cap. 17:10

Resumo

SANTOS, Gabriela Guerra. **Avaliação dos pacientes vinculados ao Serviço de Aconselhamento Genético da UFPEL, 2008 e 2009.**

Aconselhamento Genético foi uma expressão primeiramente utilizada nos Estados Unidos. Uma sessão cobre diferentes aspectos da saúde, da promoção do bem-estar e da garantia de direitos individuais e sociais: desde a reprodução biológica, com a discussão sobre riscos e probabilidades de nascimento de crianças com determinados traços genéticos, até cuidados precoces relativos a doenças genéticas de expressão tardia. Tendo em vista a grande quantidade de portadores de doenças genéticas e/ou mal formações congênitas, as quais podem chegar a uma prevalência de até 10% em algumas populações, se faz necessário conhecer as formas de abordagem dada a este tipo de atendimento em um serviço da nossa comunidade. Os objetivos desse trabalho foram: avaliar o motivo das consultas ao SAG, descrever os procedimentos adotados como meio de diagnóstico genético e determinar os tipos de orientação passadas aos pacientes. As atividades foram realizadas no ambulatório de genética clínica humana, onde consultas gratuitas foram feitas todas as segundas-feiras pela manhã, das 8h ao meio dia, na Faculdade de Medicina da UFPEL, que teve início em março de 2008 e tendo seu fim em novembro de 2009. As consultas eram destinadas para primeira consulta ou revisões. Foram feitas anotações dos dados pessoais dos pacientes de acordo com a ficha modelo. Como total de pacientes teve o número de 316, onde 191 foi primeira consulta e 118 revisões de saúde. Podemos afirmar a necessidade de haver um serviço de aconselhamento genético. Pelo elevado número de buscas e por suas razões, o SAG se torna importante na cidade de Pelotas.

Palavras Chaves: *Síndromes, fatores de risco, ácido fólico, idade materna, mutação.*

Abstract

SANTOS, Gabriela Guerra. Evaluation of patients linked to the Genetic Counseling Service of UFPel, 2008 e 2009.

Genetic Counseling was an expression first used in the United States. One session covers various aspects of health, promoting well-being and security of individual and social rights: from biological reproduction, with a discussion of risks and probabilities of birth of children with certain genetic traits, by early treatment for diseases late gene expression. Given the large number of people with genetic diseases and / or congenital malformation, which may reach a prevalence of up to 10% in some populations, it is necessary to know ways of approach given to this type of care in a service of our community. The objectives of this study were to evaluate the cause of consultation to SAG, describe the procedures adopted as a means of genetic diagnosis and determine the types of guidance issued to patients. The activities were performed in the outpatient clinic of human genetics, where free consultations were done every Monday morning from 8am to noon, at the Faculty of Medicine UFPel, which began in March 2008 and having its end in November 2009. The consultations were intended for first consultation or review. Notes were made of personal data of patients according to the form template. As all patients had the number 316, where 191 was the first visit and review of 118 health. We affirm the need for a genetic counseling service. The high number of searches and their reasons, the SAG becomes important in the city of Pelotas.

Keys Words: Syndromes, risk factors, folic acid, maternal age, mutation.

Lista de Figuras

Gráfico 1: Representação da frequência das doenças mais encontradas no SAG.....27

Gráfico 2: Representação do número de casos relacionados com as cidades (Pelotas e região).....43

Gráfico 3: Idade dos pacientes que procuraram o SAG nos anos de 2008 e 2009.....44

Lista de Tabelas

Tabela 1: Etapas realizadas nas consultas no ambulatório de genética clínica da UFPEL nos anos de 2008 e 2009.....	24
Tabela 2: Consultas realizadas no SAG sem diagnóstico.....	27
Tabela 3: Principais diagnósticos determinados nos pacientes em que foram possível realizá-los.....	45

Lista de Siglas

AG Aconselhamento Genético

DMB Distrofia Muscular de Becker

DMD Distrofia Muscular de Duchenne

UFPEL Universidade Federal de Pelotas

SAG Serviço de Aconselhamento Genético

SUS Sistema Único de Saúde

SBGC Sociedade Brasileira de Genética Clínica

Sumário

1.0 Introdução.....	12
2.0 Revisão de Literatura.....	14
2.1 Fatores de risco.....	14
2.1.1 Idade Materna.....	14
2.1.2 Casamento Consanguíneo.....	17
2.1.3 Mutação.....	18
2.1.4 Aborto de Repetição.....	20
2.1.4.1 Prevenção de defeitos congênitos: o uso do ácido fólico.....	21
3.0 Metodologia.....	23
4.0 Resultados e Discussão.....	24
4.1 Breve descrição das doenças vistas no estudo.....	27
5.0 Conclusões.....	46
Referências Bibliográficas.....	47
Anexo.....	57

1.0 INTRODUÇÃO

Aconselhamento Genético (AG) foi uma expressão primeiramente utilizada nos Estados Unidos, mais especificamente no Instituto Dight para genética humana (REED, 1975; RESTA, 1997). O médico Sheldon Reed, considerado o pai do AG, começou a oferecer consultas às famílias de pessoas com alguma doença genética. A partir da década de 1940, teve um novo conceito e a prática do AG, passaram a dominar o campo educativo e assistencial da genética nos Estados Unidos (REED, 1975). Reed (1975), portanto, pode ser considerado um dos primeiros geneticistas a entender o aconselhamento genético como uma atividade mais abrangente que a ciência dos genes e sua hereditariedade, ou seja, como parte de um esforço em saúde pública voltado para o bem-estar individual e distante de metas eugênicas. Desde sua gênese o AG, vem sofrendo mudanças importantes.

Atualmente, o aconselhamento genético é uma prática em saúde pública difundida internacionalmente. Uma sessão cobre diferentes aspectos da saúde, da promoção do bem-estar e da garantia de direitos individuais e sociais: desde a reprodução biológica, com a discussão sobre riscos e probabilidades de nascimento de crianças com determinados traços genéticos, até cuidados precoces relativos a doenças genéticas de expressão tardia (BRUNONI, 2002).

Essas sessões podem ocorrer em qualquer etapa da vida do indivíduo afetado, sendo na sua maioria, os recém nascidos; ou para planejar gestações, ou após o nascimento de um filho, ou para o diagnóstico de alterações corporais e/ou cognitivas. O aconselhamento genético, ao ser definido como um conjunto amplo de procedimentos cujo objetivo é investigar (para, assim, informar, orientar e educar) os indivíduos e suas famílias a lidar com o indivíduo afetado e aos riscos de recorrência de uma determinada doença genética.

Há uma necessidade que o serviço de aconselhamento genético seja interdisciplinar, especializado em informar e, conseqüentemente, reduzir a incidência de anomalias genéticas (DE LIMA, 1984; JORDE; CAREY & WHITE, 1996). Isto é obtido através de, pelo menos, três passos: primeiro, a análise

clínica do risco genético, isto é, a análise biológica da gravidade da anomalia e provável prognóstico; segundo, a compreensão do conflito emocional dos familiares do paciente; e terceiro a análise e o atendimento às necessidades da melhora do caso como encaminhamentos a outros profissionais que possam vir a contribuir como as implicações psicossociais e comportamentais da anomalia para o paciente (DE LIMA, 1984; JORDE; CAREY & WHITE, 1996).

Segundo estudo de De Lima (1984), as causas freqüentes que levam os pacientes a buscar o Serviço de Aconselhamento Genético são primeiro, anomalias que seguem um padrão simples e bem estabelecido de herança, depois, anomalias não relacionadas a mecanismos genéticos simples, visto que em sua etiologia intervêm fatores genéticos e ambientais ainda não totalmente esclarecidos. Sabe-se que, 37% dos casos de aconselhamento genético visam à herança genética multifatorial, ou não diagnosticada; 21% referem-se à herança autossômica recessiva e 20% autossômica dominante; pouco mais de 9% referem-se a anomalias cromossômicas e 5% referem-se à herança genética ligada ao X; o restante se refere à consangüinidade e outros casos (MANGE E MANGE, 1990).

O processo de ter um aconselhamento genético é importante. Pois se resume em ser de comunicação sobre problemas humanos associados à ocorrência ou risco de recorrência de uma doença hereditária e/ou genética na família, através da qual os pacientes e/ou parentes que possuam ou estão em risco de possuir uma doença hereditária são informados sobre as características da condição, a probabilidade ou risco de desenvolvê-la ou transmiti-la, e as opções pelas quais pode ser prevenida ou melhorada.

Fatores ambientais ligados ao estilo de vida como exposições em ambientes diversos, têm influência sobre os indivíduos com relação ao risco de determinadas doenças. As diferenças individuais parecem estar associadas à capacidade de ligação de substâncias exógenas ao DNA e à variabilidade na capacidade de reparo dos danos causados no material biológico das células, e também à herança genética, fatos que, isoladamente ou em conjunto, aumentariam o risco individual para a ocorrência de doenças na dependência de interação com fatores ambientais.

Alguns fatores que podem contribuir para que cariótipo normal seja alterado são esses: a idade materna (precoce ou avançada), casamento consangüíneos, mutações (isoladas) e abortos recorrentes. Para cada caso, o aconselhamento genético é de suma importância, pois ele contribui para melhorar a vida do indivíduo atingido com alguma doença ou síndrome genética e deixa os pais conscientes do risco de recorrência e uma previsão da vida de seu filho.

Tendo em vista a grande quantidade de portadores de doenças genéticas e/ou mal formações congênitas, as quais podem chegar a uma prevalência de até 10% em algumas populações, se faz necessário conhecer as formas de abordagem dada a este tipo de atendimento em um serviço da nossa comunidade.

A informação genética com um serviço interdisciplinar junto com o tratamento correto com o ácido fólico (a medicação e na alimentação da mulher) dados por profissionais como ginecologistas ou o próprio geneticista antes do planejamento familiar, em casos de abortos de repetição, é um caminho para a diminuição de síndromes genéticas ou suas recorrências. A discussão de opções reprodutivas conforme o caso e sua a facilitação da tomada de decisões, será sempre visada à autonomia da família.

Os objetivos desse trabalho foram: avaliar o motivo das consultas ao Serviço de Aconselhamento Genético, descrever os procedimentos adotados como meio de diagnóstico genético e determinar os tipos de orientação passadas aos pacientes.

2.0 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fatores de risco para doenças e síndromes genéticas

Entre os principais fatores de risco que determinam a procura de Aconselhamento Genético temos:

2.1.1 Idade materna

A idade materna menor que 17 e maior que 35 anos representa um risco importante na gravidez. Estas, são chamadas de gestações de alto risco.

Os problemas mais freqüentes encontrados nas mães jovens são a maior incidência de doenças como anemia, menor ganho de peso, além de complicações no parto, com conseqüente aumento da mortalidade materna. Mães jovens tendem a ter filhos com defeitos congênitos e mães com a idade avançada têm maior probabilidade de ter filhos com síndromes.

Estudos já realizados mostram que, “com um número cada vez maior de adolescentes que engravidam e muitas mulheres tendo filhos pela primeira vez aos 30 anos tem crescido interesse pelos efeitos da idade sobre a fertilidade e a saúde do recém-nascido e da mãe” (NEWCOMBE, 1999).

Explicando a idade precoce temos entre os inúmeros danos relacionados à gestação jovem, estão entre os mais comuns: a exposição a abortos (SPITZ; VELEBIL; KOONIN; STRAUSS; 1980, 1985, 1990) e os distúrbios de ordem afetiva, tanto em relação à mulher quanto ao bebê (PERRIN; MCDERMOTT, 1997). Com relação aos problemas do recém-nascido, pode-se mencionar o baixo peso ao nascer e prematuridade, podendo apresentar anoxia em alguns casos (GUIMARÃES, 2001). Muitas vezes a jovem gestante tarda em procurar assistência médica por medo da reação da família ou por falta de informação, o que compromete os resultados na gestação.

Quanto à gravidez em idade avançada, identifica-se uma maior probabilidade de doenças, como hipertensão e diabetes gestacional. Em trabalho realizado na Dinamarca, foi observado que na idade de 42 anos mais da metade das gestações resultaram em aborto espontâneo, gravidez ectópica ou morte fetal intra-uterina (ANDERSEN; WOHLFAHRT; CHRISTENS; OLSEN; MELBYE, 2000).

Isso seria resultado, provavelmente, do aumento do número de conceptos impróprios à vida ou diminuição uterina e da função hormonal. Em relação ao prognóstico do bebê, a literatura afirma que há um aumento na freqüência de anomalias no crescimento fetal e, notadamente, de anomalias cromossômicas. Sabendo que a vitalidade do recém-nascido tem relação direta com as condições pré-natais físicas e assistenciais às quais a mãe foi submetida (ANDERSEN; WOHLFAHRT; CHRISTENS; OLSEN; MELBYE, 2000).

A síndrome de Down, por exemplo, tem sido relacionada à idade materna. Mães com idade avançada apresentam um risco elevado em ter filhos com síndrome de Down. Por isso, a análise cromossômica fetal (por amniocentese ou punção de vilosidades coriônicas) atualmente é recomendada para estes casos. A idade paterna não mostra uma contribuição significativa nesta síndrome (GRIFFITHS, 2002).

A percentagem alta da síndrome de Down, devido à formação de um gameta anormal originado durante a meiose I da mãe, está relacionada à idade materna avançada. Na maioria dos casos (95%), o cromossomo extra é derivado na não-disjunção na meiose I de origem materna (ANTONARAKIS, 1998). A não-disjunção dos cromossomos ocorre freqüentemente e uma segregação anormal pode ocorrer em até 10% das meioses maternas, e esses níveis aumentam muito em mães acima de 35 anos (ORR-WEAVER, 1996).

No entanto, 5% dos acidentes não-disjuncionais que apresentam o cromossomo 21 acontecem na meiose paterna e não na materna (THOMPSON, 1993).

Os cromossomos homólogos, que deveriam normalmente segregar durante a meiose I, realizam a não-disjunção e são encaminhados para os pólos aonde irão originar as células haplóides. O porquê de o processo acontecer assim ainda não está bem esclarecido. Porém nos humanos, o cromossomo 21 tem um risco maior de estar envolvido neste processo (o de não-disjunção), junto à idade materna avançada (VOGEL; MOTULSKY, 2000).

Segundo James et al. (1999) dizem a respeito do metabolismo do folato, é que em mães de crianças com síndrome de Down é anormal. Analisaram que uma mutação no gene da 5,10-metilenotetrahidrifolato redutase, que atua regulando as reações celulares de metilação, levaria à hipometilação e, como consequência, a erros na segregação cromossômica. Penrose (1961) afirma que o aumento da taxa de síndrome de Down em progênie de mães cuja idade é acima de 35 anos é devido à soma de no mínimo dois componentes, um independente da idade materna e outro dependente. A trissomia pode estar relacionada a erros na formação de quiasmas e a pareamento de cromossomos meióticos, assim como ao

decréscimo da seleção contra óvulos e embriões aneuplóides em mulheres com idade avançada (AYMÉ; LIPPMAN-HAND, 1982; ZHENG; BYERS, 1992; CAROTHERS, 1993; CHANDLEY, 1993).

2.1.2 Casamento Consanguíneo

Casais de qualquer população apresentam risco de terem filhos afetados por problemas genéticos. Para os casais não consangüíneos esse risco é muito baixo. Porém é de noção popular que filhos de casais de primos de primeiro grau têm risco aumentado de apresentar em alguma doença de origem genética. Como consequência da consanguinidade, crianças podem apresentar com problemas metabólicos, deformidades físicas e/ou mentais com um embasamento genético.

Mais especificamente, o risco de recorrência é maior, quanto mais próximo for o grau de parentesco entre os indivíduos (DE LIMA, 1984; FLAHERTY, CHANNON & DAVIS, 1987; KAPLAN & SADOCK, 1993). Sabe-se que todo indivíduo na população é portador de um a cinco genes que são recessivos. Onde esses quando em homozigose, seriam deletérios na sua prole. A união de dois indivíduos aparentados aumenta o risco que ambos sejam portadores da mesma mutação podendo ter filhos afetados, a chamada homozigose por origem comum (JORDE et al., 1996; PASSARGE, 2004).

Os casamentos consanguíneos são relações matrimoniais entre indivíduos com grau de parentesco muito próximo (pais com filhos; ou entre irmãos e até mesmo primos de primeiro e segundo grau). Apresentam mais do que um preconceito em certos casos e culturas, sendo, então, um aspecto genético com conseqüências hereditárias. Pode acontecer por causa da presença de características gênicas de uma população (genes raros), conferindo a manifestação de “aberrações” ou doenças provocadas por um genótipo homozigótico recessivo pouco comum, ou seja, encoberto em genótipo heterozigótico ou pela maioria homozigótico dominante.

Assim, se a frequência de um gene numa população for um por um milhão a chance de dois indivíduos não consanguíneos possuírem uma cópia desse mesmo gene raro é de quatro em um trilhão. Porém, se estes indivíduos forem primos em primeiro grau essa chance passa a ser de um oitavo ou 12%. Esse valor é dado pelo coeficiente de consanguinidade, que mede a probabilidade de ambos os indivíduos terem recebido o alelo de um mesmo ancestral comum. (<http://diversae.blogspot.com/2009/06/quais-os-riscos-dos-casamentos.html>, 02.out.09).

Já no caso de um gene com frequência de 50%, a probabilidade que ambos os indivíduos de um casal não consanguíneos possuírem uma cópia desse gene recessivo é 25%, ou seja, é maior do que o grau de consanguinidade, isso significa que, mesmo entre consanguíneos, é mais provável que um casal tenha recebido este gene de ancestrais diferentes. (<http://diversae.blogspot.com/2009/06/quais-os-riscos-dos-casamentos.html>, 02.out.09). Por isso, o aconselhamento de casais de primos que querem ter filhos é necessário. Após análise de eventuais casos de anomalias genéticas na família e alguns exames, o casal é informado sobre possíveis riscos e medidas preventivas a serem tomadas.

2.1.3 Mutação

Todas as espécies existentes, seja animal ou vegetal, possuem um conteúdo genético que é responsável pela hereditariedade das características próprias do tipo de organismo individual. O cariótipo normal de um ser humano é de 46 cromossomos. Às vezes, podem ocorrer acidentes ambientais ou biológicos, que proporcionam erros durante a divisão celular, comprometendo os cromossomos interfásicos, podendo haver alterações parciais ou totais no genoma do indivíduo.

Os distúrbios cromossômicos formam uma importante categoria de doenças genéticas, contribuindo para uma grande proporção de malformações congênitas e retardo mental. São responsáveis por muitas síndromes que juntas, são mais comuns que todos os distúrbios mendelianos juntos, 1 a cada 160 nativos apresenta uma anomalia cromossômica (NUSSBAUN et. al, 2002).

Apesar de individualmente raras, as doenças genéticas são numerosas, incuráveis, mas algumas possuem tratamento. As doenças genéticas podem ser classificadas em quatro importantes grupos, de acordo com o tipo de alteração genética: distúrbios cromossômicos, distúrbios monogênicos, distúrbios multifatoriais e distúrbios mitocondriais. Os distúrbios de herança mitocondrial, ocasionados por defeitos na molécula de DNA das mitocôndrias, formam um grupo muito pequeno de doenças raras.

Os processos que proporcionam as modificações estruturais no genoma do indivíduo podem ser de seis tipos: deleções, adições (ou duplicações), inversões (peri e paracêntricas), translocações, transposições e fissão/fusão cêntricas. Geralmente as mudanças estruturais, podem modificar um pedaço ou o cromossomo por inteiro. Qualquer extremidade quebrada pode se juntar com qualquer outra extremidade quebrada, ocorrendo arranjos novos entre estes cromossomos. No processo pode ocorrer também perda ou adição de um segmento cromossômico.

Como exemplo de mutação numérica, podemos ver o cariótipo das portadoras da síndrome de Turner, que indica 45 cromossomos, onde há apenas um X no que deveria ser um par de cromossomos sexuais (XX). Os embriões femininos com a monossomia (1% deles) se mantêm vivos (HALL, 1996). A Síndrome pode causar abortos espontâneos se forem cromossomicamente anormais. Sendo esta monossomia do cromossomo sexual de origem materna, o que indica o erro meiótico como paterno. A falha na gametogênese (não-disjunção) que causa a monossomia do X está no gameta do pai, em 75% dos casos (THOMPSON, 1991).

Já na Síndrome de Down, a consequência da idade materna pode não ser exclusivamente o resultado de uma maior frequência de não disjunção em ovócitos velhos, mas refletir uma capacidade cada vez menor de mães idosas abortarem os zigotos anormais (JONES, 1998). Dentre as causas dessa trissomia podemos destacar as seguintes: Mosaicismo, Inversões e Translocações (FROTA-PESSOA, 1998).

As translocações produzem cerca de 5% dos casos de Síndrome de Down e destes 45% são herdados. Quase todas as translocações que resultam

na Síndrome de Down são robertsonianas. Estas são um tipo especial de translocação em que quebras ocorrem nos centrômeros e desta forma braços inteiros de cromossomos são trocados. Este processo é também denominado fusão cêntrica (JORDE, 2000).

Já outro processo comum na síndrome de Down é o mosaicismos. Este é quando tipos de células, um com número normal de cromossomos (46) e outro com 47 cromossomos devido à trissomia do cromossomo 21 (FROTA-PESSOA, 1998). Outro processo comum de acontecer na síndrome citada acima, as inversões são, onde um pedaço do cromossomo originado de duas quebras sofre rotação de 180° e é ressoldado. Quando a inversão envolve o centrômero é denominada pericêntrica, quando não envolve o centrômero é denominada paracêntrica (FROTA-PESSOA, 1998).

2.1.4 Aborto Espontâneo (Recorrentes)

Aborto habitual (ou recorrente, ou de repetição) é definido como a perda seguida de três ou mais gestações, antes da 20ª semana da gravidez. O aborto habitual será secundário em caso de parto anterior, caso contrário, usa-se o termo aborto habitual primário. A incidência do aborto espontâneo relatada por diferentes autores varia entre 6.5% (JANSEN, 1982) a 21% das gestações (WARBURTON; FRASER, 1964). Por outro lado, a frequência do aborto habitual é calculada entre 0.3% a 1% das gestações (JAVERT, 1957; RAI, 1996).

O aumento da idade materna acarreta um aumento da perda reprodutiva. Stein et al. (1980) estudaram 1417 mulheres com abortamento espontâneo, observando um aumento na frequência de abortamento tanto com conceptos euplóides como naqueles com trissomia.

O risco de perda gestacional é maior na mulher que já apresentou uma perda do que naquela mulher que nunca abortou. Em adição, o risco relativo para o aborto espontâneo parece aumentar com cada subsequente perda da gravidez até pelo menos um total de três perdas, após o qual o número de pacientes estudadas é muito pequeno para que se possa chegar a conclusões definitivas (WARBURTON; FRASER, 1964).

A investigação das causas genéticas do aborto de repetição tem sido limitada aos mecanismos citogenéticos, com as possíveis etiologias moleculares do aborto relativamente inexploradas. Anormalidades causadas por uma mutação de um simples gene (desordens Mendelianas) ou mutações de vários locos (desordens poligênicas ou multifatoriais) não são detectadas pela análise do cariótipo. Com o rápido desenvolvimento da tecnologia do DNA, técnicas moleculares têm sido usadas mais freqüentemente para complementar a citogenética padrão.

A análise de deleções estruturais mínimas é agora possível com técnicas especializadas como a hibridização "in situ" com fluorescência. Alterações citogenéticas são identificadas de 3% a 13.2% dos casais com respectivamente três ou quatro abortos precoces de repetição. As principais anormalidades encontradas foram mosaicismos (48%) e translocações (44%) (SACHS et al., 1985). Por outro lado, a freqüência de anormalidades cromossômicas em produtos de abortamento em mulheres com história de perda reprodutiva de repetição é de 57% e não difere da freqüência observada no material de abortamento de mulheres sem história de aborto habitual (STERN et al., 1996).

2.1.4.1 Prevenção de defeitos congênitos: o uso do ácido fólico

Os folatos (vitaminas B) têm como função estabelecer processos bioquímicos (síntese e reparo de DNA). A deficiência de folatos, que devem ser obtidos através da dieta, está associada à anemia megaloblástica, malformações congênitas, doença de Alzheimer, síndrome de Down, desordens cerebrais, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (OFF; STEINDAL; POROJNICU; JUZENIENE; VOROBAY; JOHNSON; MOAN; PHOTOCHEM, 2005). O mecanismo do ácido fólico que está envolvido na embriogênese do tubo neural tem causa desconhecida. Sabe-se que a suplementação desse ácido antes da gestação e durante o primeiro trimestre de gravidez tem reduzido tanto a ocorrência como risco de recorrência para os Defeitos de Fechamento do Tubo Neural, por exemplo.

Ácido fólico e folato são sinônimos para o ácido pteoil-glutâmico e ácido pteroil-glutamato, são moléculas caracterizadas por cadeias laterais glutâmicas. Estes compostos estão envolvidos principalmente com a biossíntese de pirimidinas, purinas, serinas e metioninas o que torna relevante a importância da vitamina B9 na produção de ácido nucléico e formação de DNA (MULLER, 1999). Portanto uma dieta rica, para absorção dessa vitamina, como: vegetais de folhas verdes (principalmente escuras), vísceras (rim, fígado), cenoura e gema de ovo, torna-se essencial ao ser humano (MULLER, 1999).

Há estudos que suportam a redução de incidência das malformações do tubo neural por meio da suplementação periconcepcional com ácido fólico entre um e três meses antes da concepção até o final do primeiro trimestre de gestação (RAY; SINGH; BURROWS, 2004). O aporte nutricional proveniente dos alimentos enriquecidos e da dieta habitual confere uma menor prevenção dessas malformações quando comparado à suplementação medicamentosa. (WALD; LAW; MORRIS; WALD, 2001).

Nestes estudos, observou-se que dosagens diárias de suplementação superiores a 5mg de ácido fólico reduzem entre 75% e 91% a incidência de defeitos do tubo neural, dependendo da concentração sérica basal de ácido fólico e da idade das mulheres, em comparação com uma redução entre 23% e 66% quando usados 0,4mg a 0,8mg diários, permitindo, assim, observar uma evidente relação direta entre dose e efeito protetor para as malformações do tubo neural. (WALD; LAW; MORRIS; WALD, 2001)

Segundo Werler et al. (1999), está descrito o estudo caso-controle, sendo os resultados obtidos implicam que a suplementação diária, entre os dois meses antes da gravidez até o início da mesma restringe os riscos de mal formação, entre elas a ocorrência de espinha bífida, defeito nos lábios e no palato, mal formação do coração, membros, trato urinário e cérebro. Nos Estados Unidos e Chile existem algumas leis que exigem que alimentos sejam enriquecidos com ácido fólico. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 5 de dezembro de 2002, consolidou a consulta pública nº 51/02, que determina a adição de ácido fólico às farinhas de trigo e de milho.

Nos Estados Unidos, desde 1992, o uso de 400 mcg diários de ácido fólico é recomendado para reduzir o risco de malformação fetal. Desde 1998, é recomendada a ingestão de 400 mcg/dia de alimentos fortificados ou suplementos além do ácido fólico recebido na dieta das americanas (LOPES et al., 2004). Para mulheres que já tiveram uma criança com defeito de fechamento do tubo neural, a dose recomendada é de 4000 mcg, começando um mês antes da concepção até o terceiro mês da gestação. A suplementação com ácido fólico, no entanto, parece segura até 15 mg/dia. A precaução americana deve-se ao relato feito há mais de 30 anos de que grandes quantidades desta vitamina diminuiriam o limiar convulsivógeno. Este fato não foi comprovado (MORRELL, 2002).

O regulamento da ANVISA, explica que cada 100g destas farinhas contenham 150 mcg de ácido fólico. Porém, as evidências disponíveis indicam que as mulheres em idade reprodutiva deveriam receber 400 mcg/dia, o que seria difícil para ser alcançado com a adição de ácido fólico nesta quantidade. (BRENT; OAKLEY; MATTISON, 2000).

Portanto, é mostrado que o uso de ácido fólico por gestantes é muito comum tanto nos artigos consultados quanto foi no presente trabalho. Outro aspecto a ser destacado é a prescrição de ácido fólico para mulheres no segundo e no terceiro trimestre de gravidez, quando já não ocorre seu efeito protetor contra mal formação congênita.

3.0 METODOLOGIA

As atividades foram realizadas no ambulatório de genética clínica humana, localizado no endereço Duque de Caxias, nº 250. Foram realizadas consultas gratuitas (pelo SUS) todas as segundas-feiras pela manhã, das 8h ao meio dia, na Faculdade de Medicina da UFPEL, que teve início em março de 2008 e tendo seu fim em novembro de 2009, completando então um ano e oito meses de coletas de dados. Estas atividades foram coordenadas e realizadas pelo Doutor Geneticista Gilberto de Lima Garcias, com a minha participação em todas as consultas feitas durante o tempo já descrito. As consultas eram destinadas para primeira consulta ou revisões. Foram feitas anotações dos

dados pessoais dos pacientes de acordo com a ficha modelo (conforme anexo 1), onde não houve entrevista, somente minhas anotações durante as consultas.

Tabela 1: Etapas realizadas nas consultas no ambulatório de genética clínica da UFPEL nos anos de 2008 e 2009.

4.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etapas da Consulta	Conduta
Pré Avaliação	Dados pessoais Razão do encaminhamento (Motivo da Consulta)
Diagnostico Clínico e Tratamento	Exame Físico e laboratorial
Estimativa do risco de recorrência (Se necessário)	Baseada no diagnóstico e nos resultados dos exames
Informação genética	Natureza e conseqüências do distúrbio em questão
Acompanhamento	Risco de recorrência (Meios de prevenção) Encaminhamento a especialistas clínicos, instituições de saúde e grupos de apoio, atividades complementares e revisão.

Como total de pacientes teve o número de 316, onde 191 foi primeira consulta e 118 revisões de saúde. O exame físico foi o ponto importante da consulta, pois com este compreendemos melhor cada caso e analisamos melhor as características sindrômicas podendo ter amostra de exames laboratoriais para possível confirmação da doença ou para simplesmente revisão de saúde. Como conduta, foi diferente de acordo com o caso, descrito melhor no item 4.1.

Não foi possível avaliar a eficácia do ácido fólico, pois, nenhum casal com perdas fetais recorrentes, não retornaram às consultas e não podemos ter certeza se tudo ocorreu de maneira correta. Os exames mais pedidos para

facilitar o diagnóstico foram: Cariótipo de sangue periférico corados em banda G, Hemogramas, Hormônios Tireoidianos, Eletroencefalograma e Ecocardiograma. Houve encaminhamentos a outros profissionais e instituições. Também foram feitas consultas para pedidos de atestados de aceitação para escolas regulares e transporte público, além de pedidos de aposentadoria do indivíduo pelo INSS. Através da conversa entre médico e paciente compreendemos a aceitação da doença pelos familiares, gravidade da doença e sua rotina, comportamento dos familiares quanto à doença e o estado geral de saúde do paciente.

As indicações mais comuns para encaminhamento e mais frequentes eram pacientes com: retardo mental ou atraso no desenvolvimento; malformação única ou múltipla; síndromes; doenças metabólicas herdadas; distúrbios cromossômicos; risco de condição genética; casais com história de abortos recorrentes; consangüinidade de um casal; consulta pré-concepcional e consulta sobre fator de risco (idade materna avançada, por exemplo).

Em dois anos, o número de 316 pacientes que procuraram ao SAG, foi considerado alto. Isso se deve ao número de doenças e síndromes genéticas na cidade de Pelotas e interior, e por ter somente uma instituição e um profissional que atenda essa demanda na região. A partir dos anos 60 e 70, serviços de AG começaram a se ampliar de maneira mais consistente. Esses serviços quase sempre estavam ligados a cursos de Pós-Graduação em Genética Humana e Médica. Durante as décadas de 1970 e 1980, foram se estruturando serviços de AG com maior competência assistencial (BRUNONI, 1997, 1999). Esses são quase todos ligados a hospitais e/ou instituições universitárias e, em recente cadastramento realizado pela SBGC, foram catalogados 64 serviços.

Localizam-se 85% no sul/sudeste, sendo que mais da metade do total apenas em dois estados (RS e SP) (MARQUES-DE-FARIA; BRUNONI; FERRAZ, 2001). Pela demanda de pacientes seria preciso existir um serviço ou uma rede de serviços que pudesse atender todo esse número para prevenção: de anomalias congênitas, passando por doenças metabólicas hereditárias, diagnóstico pré-natal.

Possivelmente a ação mais eficiente para fazer com que mais pessoas tenham essa "educação para a saúde genética", incentivando, apoiando e ajudando a criar associações e grupos de pacientes, famílias e interessados em certa doença ou grupo de doenças genéticas. Não há dúvida que quanto maior for o envolvimento da comunidade, melhores e mais eficazes serão as ações de AG (RAMALHO; DE PAIVA E SILVA, 1999). Experiências desse tipo existem no Brasil, tanto na forma de associações como em trabalhos comunitários.

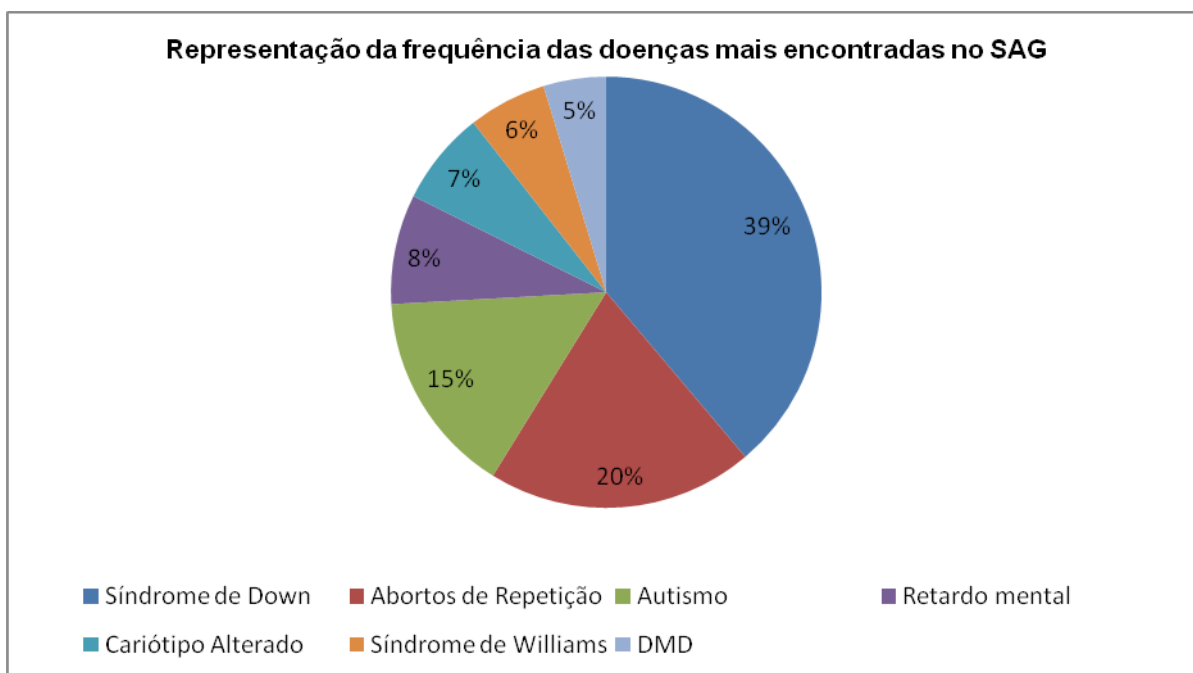
Essas ações, que vêm se multiplicando em todo o mundo, foram mais recentemente englobadas no que tem sido chamado de "genética comunitária" (MODELL & KULIEV, 1998; RAMALHO & SILVA, 2000). Além de tudo isso, em muitas situações, o paciente e a família devem entender que o diagnóstico de uma condição genética implica riscos, benefícios, limitações e conseqüências psicológicas e econômicas (PERGAMENT, 1997).

Com a informação melhor discutida na comunidade, podemos melhorar também o processo de aceitação de um familiar com alguma síndrome e como fazer para melhorar a qualidade de vida desse indivíduo. Todos vivenciam o choque com relação ao evento ou ao reconhecimento da deficiência, bem como ansiedade de se imaginar quais serão as implicações futuras. Todos têm como experiência a perda que gera o desapontamento, frustração, raiva, à medida que desaparecem a liberdade e o tempo para o lazer (VASH, 1988).

Para os profissionais envolvidos com as famílias de pessoas portadoras de deficiência, é de suma importância que tenham o maior conhecimento possível das dinâmicas pelas quais passam estas famílias para se instrumentalizarem emocional e racionalmente, uma vez que a literatura (REGEN et al., 1993; OMOTE, 1980; PETEAN, 1995; PETEAN & PINA-NETO, 1998) tem enfatizado a necessidade de que esses pais recebam o maior número possível de informações, que tenham suas dúvidas esclarecidas para que possam decidir com maior segurança os recursos e condutas primordiais para o bom desenvolvimento de seu filho.

Tabela 2 Consultas realizadas no SAG sem diagnóstico.

Motivo	Nº de Pacientes
Aguardando exames	29
Descartado Doenças Genéticas	7
Revisão de Saúde	118
Total	154



4.1 UMA BREVE DESCRIÇÃO DAS DOENÇAS E SÍNDROMES ENCONTRADAS NO PRESENTE ESTUDO. (EM ORDEM DE FREQUÊNCIA)

Síndrome de Down (33 casos vistos)

A síndrome de Down é reconhecida há mais de um século por John Langdon Down (DOWN, 1886). Há atraso no desenvolvimento, além de outros problemas de saúde que podem ocorrer no portador da síndrome de Down: cardiopatia congênita (40%); hipotonia (100%); problemas de audição (50 a 70%); de visão (15 a 50%); alterações na coluna cervical (1 a 10%); distúrbios

da tireóide (15%); problemas neurológicos (5 a 10%); obesidade e envelhecimento precoce (COOLEY; GRAHAM, 1991). Em termos de desenvolvimento, embora seja de natureza sub letal, pode ser considerada geneticamente letal quando se considera que 70–80% dos casos são eliminados prematuramente (OPITZ; GILBERT-BARNESS, 1990).

Condutas mais frequentes no SAG: Formam encaminhados para fisioterapia, equoterapia e fonoaudiologia. Solicitados exames de hormônios T3, T4 e TSH, hemogramas e cariótipo banda G em sangue periférico (para a confirmação da doença para conseguir atestados e aposentadoria). A maioria dos pacientes vistos no estudo apresentava cardiopatia congênita, bronquite ou asma, hipotonia, déficit de desenvolvimento e dificuldades na fala e andar. Entre os sinais físicos foram detectados principalmente: prega simiesca e diástase dos músculos reto abdominais. A idade materna avançada estava presente em todos os casos (variando de 35 a 46 anos de idade) com exceção de uma mãe de 21 anos, em que sua filha apresentou a trissomia livre.

Abortos de repetição (17 casos)

Abortamento é a eliminação do concepto antes de sua viabilidade haver sido adquirida. É evento frustrante, principalmente quando a gravidez é planejada. Felizmente, costuma ser de ocorrência isolada, e os sentimentos de tristeza dos pais são minimizados por gestações subseqüentes que transcorrem normalmente. Existe, entretanto, um grupo de casais que aborta repetidas vezes, nos quais se observa que, a cada perda gestacional, aumentam os sentimentos de pesar e frustração, além de sentimentos de culpa. Cerca de 2% dos casais sofrem dois abortos de repetição e 0,4% deles apresentam três abortos consecutivos (STIRRAT, 1990). Em grande número dos casais com aborto espontâneo de repetição (AER) encontra-se uma ou mais anomalias, embora seja difícil comprovar sua relação com a repetição do aborto. Entre os fatores que podem ser relacionados ao quadro estão os cromossômicos, imunológicos, endócrinos, anatômicos, trombóticos, infecciosos, ambientais e psicológicos (COULAM, 1991).

Condutas mais frequentes no SAG: Foi solicitados exames como cariótipo do casal e o uso correto do ácido fólico. Outros exames foram pedidos às mulheres, como rubéola, HIV, toxoplasmose e citomegalovírus. Os casais vistos apresentaram históricos de perdas gestacionais que variam o número de 1 a 3 perdas consecutivas. Sentimentos como angústia e lamentação foram frequentes. A idade da mãe variou de 28 a 36 anos.

Autismo (13 casos encontrados)

Em 1943, Leo Kanner descreveu, pela primeira vez, 11 casos do que denominou distúrbios autísticos do contato afetivo (KANNER, 1968). Autismo não é uma doença única, mas sim um distúrbio de desenvolvimento complexo, definido de um ponto de vista comportamental, com etiologias múltiplas e graus variados de severidade (RUTTER; SCHOPLER, 1992). A apresentação fenotípica do autismo pode ser influenciada por fatores associados que não

Necessariamente seja parte das características principais que definem esse distúrbio. Um fator muito importante é a habilidade cognitiva (MINSHEW; PAYTON, 1994). As manifestações comportamentais que definem o autismo incluem déficits qualitativos na interação social e na comunicação, padrões de comportamento repetitivos e estereotipados e um repertório restrito de interesses e atividades (RAPIN, 1991). A grande variabilidade no grau de habilidades sociais e de comunicação e nos padrões de comportamento que ocorrem em autistas tornou mais apropriado o uso do termo transtornos invasivos do desenvolvimento (DSM-IV, 1994).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de 6 em 6 meses para acompanhamento e medicação. Todos estavam fazendo uso de risperidona. Em relação ao comportamento apresentaram, agressividade e/ou hiperatividade.

Retardo Mental-Isolado (7 casos)

O retardo mental é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns em crianças e adolescentes. A taxa de prevalência tradicionalmente citada é de 1% da população jovem (CROEN; GREYER; SELVIN, 2001). Há um consenso geral de que o retardo mental acontece mais no sexo masculino, um

achado atribuído às numerosas mutações dos genes (encontrados no cromossomo x6). As crianças acometidas muitas vezes apresentam-se ao pediatra geral com queixa de atraso na fala/linguagem, alteração do comportamento, ou baixo rendimento escolar. O risco de retardo mental está elevado em crianças que apresentam defeitos estruturais congênitos (JELLIFFE-PAWLOWSKI, 2003).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde de 6 em 6 meses, encaminhamentos para escolas especiais e psicopedagogia. Todos pacientes vistos apresentavam bom estado de saúde.

Distrofia Muscular de Duchenne (4 casos encontrados)

Ocorre na infância e segue até a adolescência. Os primeiros sinais aparecem por volta dos dois anos, acarretando precocemente, a cintura pélvica onde há alteração da marcha (MURAHOVSKI, 1998). O estereótipo é de uma criança com antebraços e pernas com músculos volumosos (infiltrações lipídicas e fibrosas) e atrofia de músculos das coxas, braços, tronco, cinturas escapular e pélvica.

Condutas mais frequentes no SAG: Solicitação de exames de enzimas musculares CPK e Aldolase de 6 em 6 meses. O diagnóstico foi clínico. Os 4 casos apresentavam sinal de Gowers Positivo, dificuldade avançada no caminhar e força nas mãos conservadas. Encaminhamento para a fisioterapia e orientação para o uso de corticóides.

Síndrome de Williams (5 casos encontrados)

A Síndrome de Williams (SW) ou de Williams Beuren foi descrita inicialmente em 1961 (GORLIN et al., 1990). Os autores relataram quatro crianças com estenose aórtica supra-avalvular, retardo mental, faces peculiares e hipercalcemia. Estudos recentes sugerem que a hipercalcemia na Síndrome esteja relacionada a um defeito na atividade, liberação ou produção de calcitonina. Foi sugerida também uma alteração na síntese ou degradação da 1,25 - hidróxivitamina D (BURN, 1986). O aspecto facial da Síndrome é caracterizado principalmente por bochechas proeminentes, narinas antevertidas, filtro nasal longo e lábios volumosos. As alterações cardíacas

mais comuns são a estenose aórtica supra-avalvular e a estenose da artéria pulmonar.

Condutas mais frequentes no SAG: Foram solicitados exames de ecocardiograma, hemograma, além de conferir o desenvolvimento escolar. Revisão de saúde de 6 em 6 meses. Os pacientes vistos apresentavam déficit de desenvolvimento, retardo mental leve a moderado e cardiopatia congênita.

Síndrome de Prader Willi (3 casos encontrados)

A síndrome de Prader Willi foi descrita em 1956 por Prader, Labhart e Willi. O quadro clínico se caracteriza por deficiência mental, hipotonia muscular, excesso de apetite, obesidade progressiva, baixa estatura, hipogonadismo, distúrbios do sono e do comportamento e características físicas inerentes à síndrome. Alguns destes sinais e sintomas podem estar relacionados com a secreção do hormônio de crescimento (GH) (HOLM et al., 1993). Após os quatro anos de idade, inicia-se a hiperfagia, a obesidade e os problemas de saúde (CASSIDY, 1997). Na fase escolar nota-se dificuldade do aprendizado associada à deficiência mental, que pode ser leve ou moderada. Problemas comportamentais e sociais podem estar presentes, principalmente a compulsão alimentar (CASSIDY, 1997), e a maioria dos pacientes são incapazes de ter uma vida independente (GREENSWAG, 1987). A obesidade é a complicação mais séria, tornando-se um fator de risco para o desenvolvimento de intolerância à glicose, doenças vasculares e respiratórias, reduzindo a expectativa de vida (GREENSWAG, 1987). Ocorre a deleção do segmento 15q11-13 de origem paterna. Mas pode acontecer dissomia materna do cromossomo 15 (ambos os cromossomos 15 são de origem materna) em 25% dos casos; mutações epigenéticas (2–5%) e translocações (1%) (NICHOLLS; SAITON; HORSTHEMKE, 1999).

Condutas mais frequentes no SAG: Solicitação de hemogramas e cariótipo. Revisão de 6 em 6 meses. Os dois casos vistos apresentavam polidactilia, obesidade, hipertelorismo ocular, orelhas de baixa implantação e micropênis.

Anemia Falciforme (2 casos encontrados)

Doença de caráter genético, descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick (INIGUEZ et al., 2003) freqüente, mas não exclusiva, em indivíduos de origem africana, é originada por uma mutação que resulta na substituição de um ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia β da globina dando origem à hemoglobina S. Os eritrócitos cujo conteúdo predominante é a hemoglobina S assumem em condições de hipóxia, forma semelhante à de uma foice – daí o nome falciforme –, decorrente da polimerização da hemoglobina S (SERJEANT, 1999). O gene da hemoglobina S é um gene de alta freqüência em toda a América e, no Brasil, é mais freqüente nas regiões sudeste e nordeste (BANDEIRA et al., 1999).

Condutas mais frequentes no SAG: O uso de ácido fólico e sulfato ferroso diários (ambos como medicamento) e hemograma de 6 em 6 meses. Bom estado geral de saúde dos pacientes com a doença.

Catarata Congênita (2 casos encontrados)

Catarata congênita é uma importante causa de deficiência visual, com prevalência aproximada de 0,4% (FOSTER; GILBERT; RAHI, 1997). Cataratas hereditárias, que são de herança predominantemente autossômica dominante, podem ser morfologicamente diferentes entre mãe e filho (ZETTERSTROM et al., 2005). Quanto à morfologia a catarata congênita pode ser nuclear, posterior, lamelar, polar anterior, posterior, e sutural (PARKS; JONHSON; REED, 1993). A catarata nuclear geralmente é bilateral e hereditária.

Condutas mais frequentes no SAG: Orientação sobre o risco de recorrência. Pais e filha apresentam a doença e sindactilia. Foi fornecido um calculo de risco de recorrência de 50%.

Distrofia Muscular de Becker (2 casos encontrados)

A DMB é menos comum, mas a fraqueza muscular é semelhante, histológica e anatomicamente, apenas com períodos de início (11anos) e de morte (42 anos) mais tardios (DIAMENT; CYPEL, 1998). Na DMB, os miócitos possuem distrofina em quantidade normal, porém com estrutura anormal.

Condutas mais frequentes no SAG: Solicitação de exames de enzimas musculares CPK e Aldolase de 6 em 6 meses. Os dois casos vistos, um apresenta enzimas em níveis altíssimos, mas sem sinais clínicos e o outro já está fazendo sinais de gowers ao se levantar. O primeiro tem 5 anos e o último 6 anos. Os dois estão na fisioterapia.

Nanismo Acondroplásico (2 casos encontrados)

Segundo Soares (1993), a acondroplasia é uma anomalia de fundo genético condicionada por herança dominante autossômica, em que se observa o desenvolvimento anormal da cartilagem de conjugação e defeito da ossificação, como consequência o nanismo deformante. O gene condicionante tem dominância relativa com penetrância de 80% e entre as características morfológicas estão deformidades da face e dos membros que se mostram curtos e desproporcionais em relação ao tronco.

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde de 6 em 6 meses e orientação sobre o hormônio do crescimento, além de exames da raio X para determinar a idade óssea. Dois casos semelhantes, com prognósticos bons. Uma paciente com 5 anos medindo 88 cm, a outra com 6 meses, um pouco hipotônica, portanto foi encaminhada para fisioterapia.

Neurofibromatose (2 casos encontrados)

Descrita a primeira vez por Von Recklinghausen em 1882, a neurofibromatose é uma neoplasia benigna originada da bainha mielínica dos nervos (CAMARGO; CABRAL, 1983), sendo o neoplasma mais comum de nervos periféricos (NEVILLE et al., 2004). É uma desordem genética autossômica dominante que acomete cerca de um a cada 4000 nascimentos (HEARD, 1962), podendo ocorrer em qualquer idade e sexo (CAMARGO; CABRAL, 1983). É classificada pela presença de neurofibromas múltiplos, pigmentação cutânea, anomalias esqueléticas e envolvimento do sistema nervoso central (GORLIN et al, 1990). A neurofibromatose pode ser dividida em dois tipos: tipo 1 (periférica) e tipo 2 (central). Recentemente, verificou-se que em ambos os tipos o gene anormal localiza-se no braço longo do cromossomo 17 (17q11. 2) (CICHOWSKY et al., 1999).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de 6 em 6 meses e encaminhamento para dermatologista. Pacientes apresentava neurofibromatose tipo I, protuberâncias ósseas e aumento dos tecidos moles. Manchas café com leite pelo corpo.

Síndrome de Cornelia de Lange (2 casos encontrados)

É uma anomalia congênita de causa desconhecida podendo ocorrer esporadicamente ou estar associada com um padrão de herança. Em alguns casos não é imediatamente diagnosticada. Segundo McKusick, clinicamente é reconhecida pelas características faciais: baixa linha anterior do cabelo, sinofres, narinas antevertidas, prognatismo maxilar, filtrum longo e boca de carpa. Outras características notadas são o retardo do crescimento, retardo mental severo, baixa estatura, um choro tipo rosnar baixo, braquicefalia, orelhas pequenas, ponte nasal diminuída, hirsutismo e malformações das mãos, entre outras (WIEDEMANN, 1996). São também consideráveis as cardiopatias congênitas, o refluxo gastroesofágico e as alterações de limiar de dor e sensibilidade, além dos distúrbios da atenção e da expressiva memória visual (NUSSBAUM et al., 2002).

Condutas mais frequentes no SAG: Solicitação de Hemogramas e revisão de saúde de 6 em 6 meses. Os pacientes apresentam bom estado de saúde em geral. Ambos apresentaram retardo mental.

Síndrome de Charcot Marie Tooth (2 casos encontrados)

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a neuropatia periférica hereditária (BURNS; OUVRIER, 2006) mais comum em seres humanos, integrando o grupo das neuropatias hereditárias sensitivas e motoras (KOVACH et al., 1999), e apresentando a incidência de 1:2500 pessoas (ALCIN et al., 2000). É uma neuropatia sensorial e motora hereditária, que afeta crianças e adultos, sendo transmitida com mais frequência como traço autossômico dominante, e caracterizada por fraqueza e desgaste distal progressivo, perda de reflexos dos músculos das pernas (e ocasionalmente envolvendo os braços) e diminuição da sensibilidade distal (GEMIGNANI;

MARBINI, 2001). O grau de severidade da doença é variável e depende da modificação genética de base que o paciente apresenta (KOVACH et al., 1999).

Condutas mais frequentes no SAG: Encaminhados para fisioterapia e/ou hidrofisioterapia. O uso de goteira ortopédica também foi aconselhado além da cirurgia de correção de membros. Os pacientes apresentaram dificuldade de escrever e cansaço nas pernas quando são expostos a esforços físicos. Bom estado geral de saúde.

Síndrome da Holoprosencefalia (2 casos encontrados)

O termo holoprosencefalia é usado para o complexo de deformidades hemisféricas causadas por falha no desenvolvimento da vesícula prosencefálica. Conforme o grau de severidade dessas várias falhas, a HPC pode sofrer as seguintes gradações: alobar, semilobar, lobar e arrinencefalia isolada (DEMEYER, 1971). Agenesia dos bulbos e dos tratos olfatórios são achados frequentemente associados à holoprosencefalia (FRIEDE, 1989), mas podem ocorrer como malformação isolada ou estar presente em outras síndromes (LAMEGO; BARBOSA-COUTINHO, 1994). Frequentemente encontram-se, também, anormalidades faciais, assim como, ciclopia, cebocefalia, etmocefalia, fenda facial mediana e hipo ou hipertelorismo ocular (LAMEGO; BARBOSA-COUTINHO, 1994). Geralmente esporádica, entretanto, está frequentemente associada a aberrações dos cromossomos 13 e 18 e triploidias (DIAMENT; CYBEL, 1989). Por outro lado, a ocorrência de holoprosencefalia em condições autossômicas recessivas e ligadas ao sexo está bem estabelecida (DUCKETT, 1995). O prognóstico varia de acordo com o tipo de malformação (LAMEGO; BARBOSA-COUTINHO, 1994)

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de 6 em 6 meses. Estado geral de saúde bom dos pacientes, mas apresentavam severo retardo de desenvolvimento.

Síndrome de Pierre Robin (2 casos encontrados)

Tem como sinais clínicos micrognatia, glossoptose e obstrução aérea superior, fazendo parte de um grupo não específico de anormalidades

encontradas em muita dismorfias crânio-faciais. Portanto, o diagnóstico pode se feito baseado na presença de retrognatia e glossoptose, com ou sem fenda palatal (PASYAYAN; LEWIS, 1984), havendo autores que incluem a presença do palato fendido como malformação associada, lembrando que a descrição inicial do estomatologista francês Pierre-Robin não necessariamente incluía a fenda palatal (CAOUILLE-LABERGE et al., 1994), estando porém presente em até 90% dos casos, o retardo mental ocorre em aproximadamente 20% dos casos.

Condutas mais frequentes no SAG: Orientação e revisão de 6 em 6 meses. Os pacientes vistos com esta síndrome apresentavam fenda palatina, retroglossia e micrognatia.

Atrofia Muscular Espinhal (1 caso encontrado)

A atrofia muscular espinhal é de origem genética e caracteriza-se pela atrofia muscular secundária à degeneração de neurônios motores localizados no corno anterior da medula espinhal (ARAÚJO et al., 2004). Alteração genética ligada ao cromossomo 5, relacionada ao gene da proteína de sobrevivência do neurônio motor, a principal desordem autossômica recessiva fatal depois da fibrose cística (ARAÚJO et al., 2004). O diagnóstico é dado pelo quadro clínico, pelos resultados da eletroneuromiografia.

Condutas mais frequentes no SAG: Solicitação de exames de enzimas musculares CPK e Aldolase de 6 em 6 meses, eletroneuromiografia e exames de colesterol. O paciente (5 anos) mostrou obesidade, marcha anserina e luxação no quadril.

Cegueira Congênita (1 caso encontrado)

As alterações do sentido da visão podem acontecer por razão congênita (da vida intra-uterina até cinco anos) ou adquirida (lesões ou patologias ao longo da vida) e ser parcial ou total (LEMOS, 1981). Quando um indivíduo nasce sem enxergar em função destas alterações, não pode ter acesso à estimulação luminosa, nem tampouco a proporcionada pelo conhecimento do espaço imediato (percepção de distâncias, de formas e tamanhos, etc.) (MARTIN; BUENO, 2003).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde e encaminhamento para escola especializada. Paciente de 6 anos em bom estado geral de saúde.

Doença de Huntington (1 caso encontrado)

É de natureza hereditária. Quando os pais (um ou outro, ou ambos) apresentaram manifestações da doença, um ou mais filhos quase que invariavelmente, sofrem da doença, caso sobrevivam até a idade adulta. Contudo se essas crianças passarem pela vida sem ela, a corrente se rompeu e os netos e bisnetos dos indivíduos afetados podem ficar tranquilos que estão livres da doença original (HUNTINGTON, 1872). É marcante a tendência à insanidade, podendo levar ao suicídio. Com a progressão da doença, a mente se altera, em muitos casos chegando à loucura (HUNTINGTON, 1872). Uma peculiaridade é o fato de ela aparecer, pelo menos como uma doença grave, somente na idade adulta. Quando essas pessoas passam dos 40 anos sem sintomas, raramente são atacados (HUNTINGTON, 1872). Em 1993 o "Huntington Disease Collaborative Research Group" conseguiu isolar o gene e descobriu que a mutação responsável pela doença de Huntington é expansão da repetição dos trinucleotídeos CAG (citosina-adenina-guanina) localizada na região 5' do gene IT15 no braço curto do cromossomo 4.

Condutas mais frequentes no SAG: Orientação sobre o risco de recorrência. A paciente de 42 anos apresentava depressão pela angústia de saber que pode ter a doença, visto que sua mãe e irmãos a tiveram e faleceram por isso. Mostrou interesse e dúvidas sobre o risco de recorrência nela.

Doença de Von Willebrand (1 caso encontrado)

É a doença hereditária da coagulação com maior prevalência, atingindo cerca de 1% da população geral (RODEGHIERO et al., 1987) e manifesta-se clinicamente em cerca de 125 indivíduos por milhão; aproximadamente o dobro da prevalência da hemofilia A (SADLER; GRALNICK, 1994). O seu diagnóstico

deve ser considerado sempre que surge um doente com história de hemorragias mucocutâneas repetidas, especialmente se associadas a um padrão familiar. Nas formas ligeiras, o quadro clínico é inexistente ou dominado por hemorragias ligeiras cutâneas e/ou mucosas (LEE et al., 1999).

Condutas mais frequentes no SAG: Solicitação de hemograma e orientação. A paciente de 22 anos apresentou anemia freqüente no início do tratamento, melhorando após o 2º hemograma pedido. Faz o uso contínuo de anticoncepcional recomendado pelo seu ginecologista para evitar a menstruação.

Hipotonia-Isolada- (1 caso encontrado)

A hipotonia é sinal primário na maioria das desordens neuromusculares ou secundário, conseqüente às doenças sistêmicas (septicemias) e síndromes complexas (REED, 1996). O termo hipotonia congênita benigna foi proposto por Walton, em 1957, caracterizada por atraso no desenvolvimento motor e hipotonia precoce, definindo-a como uma síndrome clínica distinta que pode resultar de uma anormalidade neuromuscular congênita de severidade variável. É considerada de grau moderado quando é superada pelo processo de desenvolvimento e maturação pós-natal, e mais severa, quando persisti uma debilidade ao longo da vida (REED, 1996).

Condutas mais frequentes no SAG: Encaminhada para a fisioterapia, solicitação de cariótipo e estimulação caseira. Retorno em 4 meses. A paciente recém nascida apresentou hipotonia muscular grave para sua idade. Retornou para revisão e ainda estava hipotônica, além de não sentar sozinha aos 8 meses de idade.

Hipotireoidismo Congênito (1 caso encontrado)

É a uma doença que, em regiões iodo-suficientes, afeta cerca de 1:3000 a 1:4000 recém-nascidos, sendo a principal causa de retardo mental (GILLIAM; KOPP, 2001). Cerca de 85% da doença é decorrente de defeitos na formação glandular durante a embriogênese e é denominado disgenesia tireoidiana (KLETT, 1997). Na grande maioria dos casos, é esporádica, mas, em aproximadamente 2%, é familiar (VULSMA; VIJLDER, 2002). A procura de

uma etiologia genética para essa doença de caráter essencialmente esporádico fundamenta-se no fato de o sexo feminino ser duas a três vezes mais afetado do que o masculino, na elevada associação a outras malformações e na descoberta da importância dos fatores transcricionais para o desenvolvimento da tireóide (DEVOS et al., 1999).

Condutas mais frequentes no SAG: Exames de hormônios tireoidianos, colesterol e frações. Encaminhamento para endocrinologista. Paciente com 44 anos do sexo masculino apresentando ausência de caracteres sexuais secundários, voz fina e pele ressecada.

Incontinência Pigmentar (1 caso encontrado)

É uma doença rara, de caráter genético, ligada ao cromossomo X, que se caracteriza por manifestações cutâneas associadas a lesões em vários órgãos e aparelhos, de origem ecto e óptico, anormalidades vasculares da retina, glaucoma e retinoblastoma podem ser diagnosticados em pacientes com incontinência pigmentar (CARNEY, 1976). Em 10 a 50% dos casos há manifestações neurológicas como convulsões, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, paralisia espástica, oligofrenia, microcefalia, hidrocefalia (MARIANELLI et al., 1978). Mais raramente, podem ocorrer malformações ósseas e cardíacas (BAKER; BAKER, 1978). Recentemente, estudos imunológicos em pacientes com incontinência pigmentar mostraram defeitos na quimiotaxia e diminuição da resposta linfocitária ao estímulo com fito hemaglutinina, sugerindo que um defeito imunológico pode fazer parte da síndrome (DAHL, 1975).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde de 6 em 6 meses. Paciente apresentava manchas pelo corpo com pelos, os dentes eram alterados e tinha estrabismo.

Mucopolissacaridose (1 caso encontrado)

É doença referida como “de acúmulo”, caracterizada por deficiências enzimáticas que resultam em bloqueio na degradação dos mucopolissacárides, os quais são depositados nos lisossomos teciduais. Em consequência, há excreção urinária aumentada destas substâncias parcialmente degradadas e

fenótipos anormais. A criança é normal ao nascimento, mas, paralelamente ao acúmulo de mucopolissacarídes, surgem deformidades progressivas (MURAHOVSKI, 1995).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde de 6 em 6 meses. Paciente com 1 ano e 5 meses, teve necrose do intestino (comprometimento de 85%). Baixa estatura.

Tumor cerebral (1 caso encontrado)

Os *proto-oncogenes* podem sofrer alterações genéticas, tais como, mutação de ponto, translocação, amplificação e deleção. O produto desta mutação é denominado *oncogene*, o qual tem papel crucial na formação tumoral (CHENG & DIAZ, 1991). Considerando estas alterações, é importante diferenciar as mudanças genéticas primárias das secundárias (fenômenos epigenéticos, secundários aos eventos causados pelas células tumorais). Contudo, estas alterações existem, são aleatórias e podem ser numéricas ou estruturais. No caso dos tumores do Sistema Nervoso Central, as alterações estruturais são mais significativas, podendo ocorrer por meio de deleções, rearranjos, amplificações, cromossomos de cadeia dupla e regiões de impregnação homogênea. Todas estas alterações são atualmente de fácil detecção, através das técnicas de análise de bandas. (<http://www.rsbcancer.com.br/rsbc/7artigo1.asp?nrev=N%C2%BA%C2%A07>, acessado em 25 nov. 2009).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde. Paciente de 18 anos com dificuldade de andar, falar e pobre coordenação motora fina. Já passou por quatro cirurgias no cérebro pelo mesmo tipo de tumor. Não há histórico familiar. Portanto, o tumor cerebral foi visto como uma mutação individual.

Síndrome de Aarskog (1 caso encontrado)

Também conhecida como displasia fascio-dígito-genital, de entidade ligada ao X herança dominante. Acompanhada de nanismo e criptorquidia, lábio leporino, blefarofimose. Alterações Genéticas: causada por FGD1

mutações genéticas (displasia genital face-1) localizada no locus Xp11. 21 (KENNETH, 2006).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde de 6 em 6 meses. O paciente visto com a síndrome, era filho de primos de 2º grau, 11 anos de idade, apresentava lábio leporino, blefarofimose, déficit de crescimento e asma brônquica.

Síndrome de Beckwith Wiedemann (1 caso encontrado)

É um conjunto consistente de sintomas de causa desconhecida, caracterizados por macroglossia, visceromegalia, corpo grande, hérnia umbilical ou onfalocele (hérnia do umbigo) e baixa taxa de açúcar no sangue no recém-nascido (hipoglicemia neonatal). As evidências mostram um número maior de casos dentro de uma família, porém não foi determinada nenhuma herança genética decisiva. Bebês com baixa taxa de açúcar no sangue podem apresentar um defeito no cromossoma 11. Os bebês afetados por essa síndrome são grandes e tem peso superior a quatro quilos ao nascer, além de uma aparência facial característica com a boca aberta e a língua grande. Eles ainda podem apresentar pregas nos lóbulos das orelhas. (<http://adam.sertaoggi.com.br/encyclopedia/ency/article/001186.htm>, acessado em 25 nov. 2009).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde de 6 em 6 meses e solicitação de ultrassonografia anual. Paciente com 3 anos, apresentando enfalocele sem viceromegalias e macroglossia.

Síndrome da Blefarofimose (1 caso encontrado)

É uma síndrome rara, com padrão de herança autossômica dominante, mas pode se apresentar como casos esporádicos. Tem como principais características certas malformações palpebrais, podendo ou não estar associada à infertilidade. O diagnóstico da síndrome da Blefarofimose é clínico.

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde de 6 em 6 meses. O paciente (14 anos) que apresentava cariótipo (46 XY, 21 senh+), sinais disseminados pelo corpo e comportamento obsessivo de comer objetos.

Síndrome de Bloom (1 caso encontrado)

A síndrome de Bloom é doença autossômica recessiva rara, descrita inicialmente por David Bloom, em 1954. Caracteriza-se por fotossensibilidade, retardo de crescimento, hipogonadismo, imunodeficiência e predisposição para desenvolvimento de malignidades (GERMAN, 1969). A alteração genética é causada por mutação no gene BLM (15q26.1), que codifica a proteína DNA helicase, essencial à manutenção da estabilidade cromossômica (CHAN; BECKER, 1988). Os pacientes apresentam face típica (microcefalia, dolicocefalia, face triangular, hipoplasia malar, micrognatismo e nariz proeminente). As lesões dermatológicas iniciam-se na infância, após exposição solar. Caracterizam-se por eritema e teleangiectasia em áreas fotoexpostas, principalmente em face (GERMAN, 1969).

Condutas mais frequentes no SAG: Solicitação de hemograma e revisão de 6 em 6 meses. Estado geral de saúde bom.

Síndrome de Cohen (1 caso encontrado)

Em 1973, Cohen descobriu uma síndrome que apresentava hipotonia, anormalidades nas mãos e pés, deformidades crânio facial, retardo mental. A alteração genética é hereditária, autossômica recessiva e de expressividade variável. O diagnóstico é clínico. Tem sido afirmado que há duas síndromes de Cohen uma apresenta neutropenia e outra sem neutropenia (NORIO, 1994).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde e orientação. Paciente com 13 anos, comportamento infantil, hipotireoidismo controlado e dificuldades escolares.

Síndrome do Oligodrâmnio (1 caso encontrado)

Por ter pouco líquido amniótico existe compressão intra-uterina. A diminuição atinge entre 0,5% e 5,5% das grávidas, normalmente no terceiro trimestre da gravidez, e há vários fatores que levam a ela. Hipertensão, diabetes e até algumas infecções virais da gestante estão entre eles. Em casos raros, podem ser indicativo de alguma anomalia fetal, como problemas no sistema digestivo e urinário (<http://www.e->

familyblog.com/blog.php?user=julianaemilton¬e=8922, acessado em 24 nov. 2009).

Condutas mais frequentes no SAG: Revisão de saúde de 6 em 6 meses. Paciente com 6 anos com mãos e pé torto congênito, bom desenvolvimento psicomotor, polidactilia pré-adaxial em membro inferior esquerdo.

Gráfico 2: Representação do número de casos relacionados com as cidades (Pelotas e região)

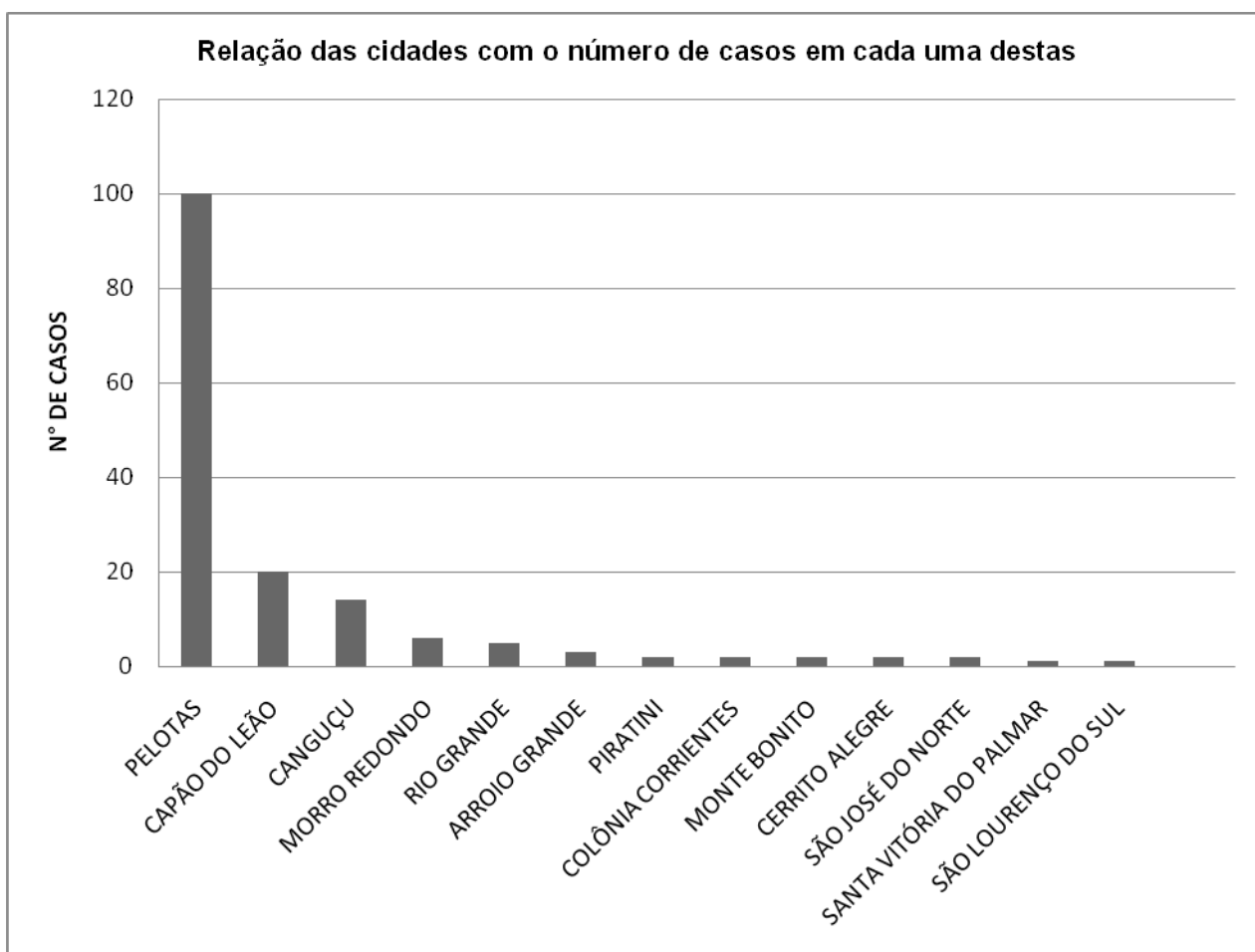


Gráfico 3: Idade dos pacientes que procuraram o SAG nos anos de 2008 e 2009.

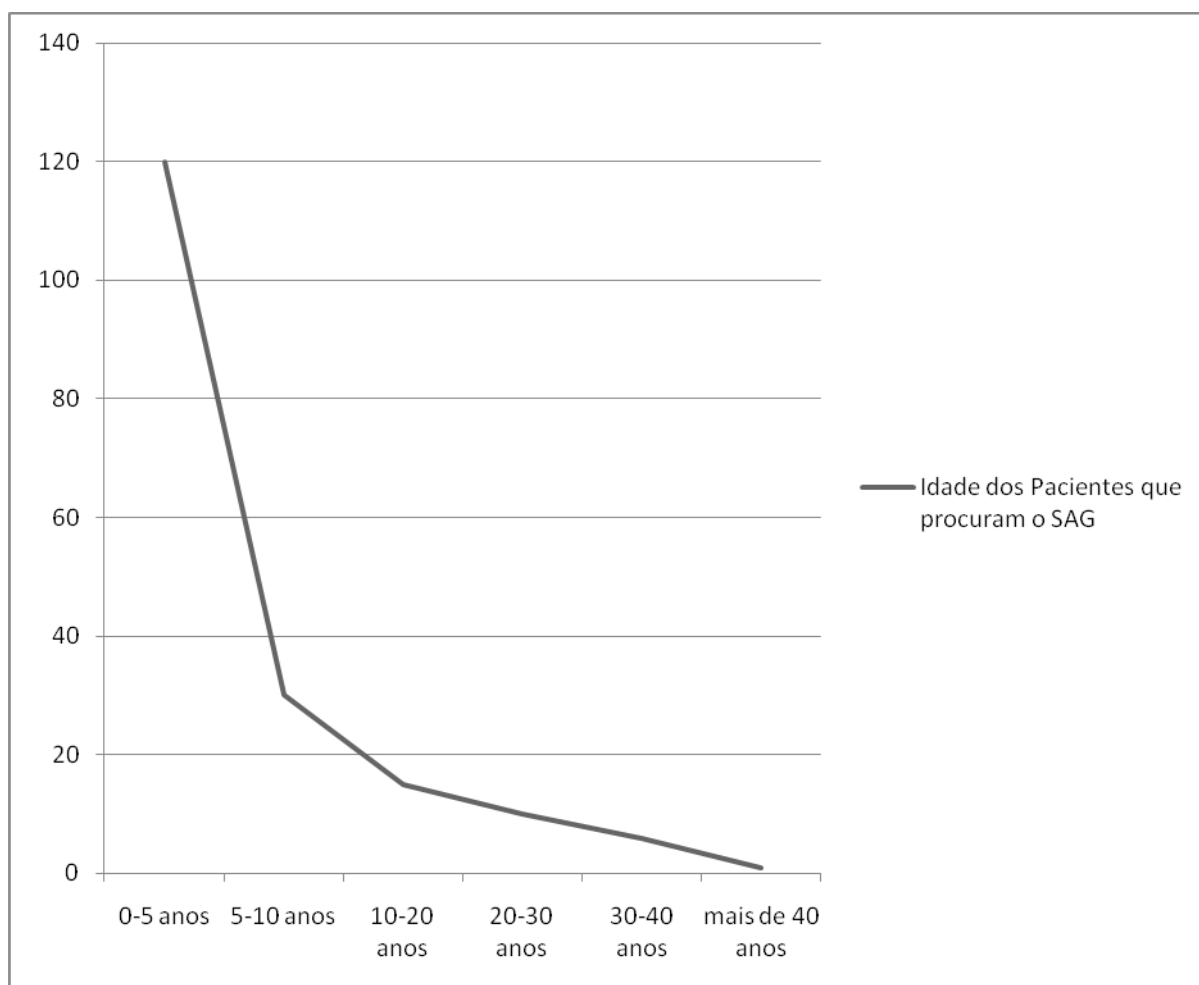


Tabela 3 Principais diagnósticos determinados nos pacientes em que foram possível realizá-los.

Diagnóstico	Nº de casos
Síndrome de Down	33
Aborto de repetição	17
Autismo	13
Retardo Mental (Isolado)	7
Cariótipo Alterado	6
Distrofia Muscular de Duchenne	4
Síndrome de Williams	5
Síndrome de Prader Willi	3
Anemia Falciforme	2
Catarata Congênita	2
Compreensão Intra Uterina(Retardo Mental)	2
Distrofia Muscular de Becker	2
Nanismo Acondroplásico	2
Neurofibromatose	2
Síndrome de Cornelia de Lange	2
Síndrome de Charcot Marie Tooth	2
Síndrome de Holoprosencefalia	2
Síndrome de Pierre Robin	2
Alteração de Mielina	1
Atrofia Muscular Espinhal	1
Cegueira Congênita	1
Consulta Pré Concepcional	1
Doença de Huntington	1
Doença de Von Willebrand	1
Hipotonia (Isolada)	1
Hipotireoidismo Congênito	1
Incontinência Pigmentar	1
Mal Formações Congênitas(Isoladas)	1
Mucopolissacaridose	1
Tumor Cerebral Genético	1
Síndrome de Aarskog	1

Síndrome de Artrogripose Congênita	1
Síndrome de Beckwith Wiedemann	1
Síndrome da Blefarofimose	1
Síndrome de Bloom	1
Síndrome de Cohen	1
Síndrome do Oligodrâmio	1
Síndrome de Poland	1
Síndrome de Rubstain-Taubi	1
Síndrome de Turner	1
Síndrome do X-Frágil	1
Sem diagnóstico clínico	23*
Total	162

23*: Pacientes sem diagnóstico clínico, que vão as consultas ou revisões de saúde de 6 em 6 meses, porque há doenças genéticas, onde sinais e sintomas são tardios, facilitando diagnóstico posterior.

5.0 CONCLUSÕES

O Serviço de Aconselhamento Genético da UFPel, atende a uma grande demanda de pacientes provenientes de Pelotas e de muitos municípios da região. O motivo das consultas abrange muitos diagnósticos com poucos pacientes em cada grupo de doenças. Os pacientes apresentavam uma grande vinculação ao serviço, o que é demonstrado pelo grande número de consultas de retorno. A maioria das consultas de retorno ocorre de 6 em 6 meses para que se possibilite o atendimento a um maior número de pessoas, porque o ideal seria de 3 em 3 meses.

De acordo com os resultados desse trabalho, podemos afirmar a necessidade de haver um serviço de aconselhamento genético. Pelo elevado número de buscas e por suas razões, o SAG se torna importante na cidade de Pelotas. Ainda pessoas buscam informação sobre as doenças genéticas de seus familiares e como lidarem com esta de forma curiosa e aflita. Fatores de risco e o uso correto de ácido fólico, a fim de prevenir essas doenças ainda são de pouco conhecimento.

Com o diagnóstico definitivo, ou não, o paciente e a família começam a ser esclarecidos dos recursos terapêuticos ou, mais freqüentemente, das possibilidades de prevenção primária, secundária ou terciária. É preciso alcançar também a linha de ação que atenda às necessidades e ao ajustamento psicológico e social dos pacientes e famílias. Com o SAG em

Pelotas, conseguimos enfatizar a importância do uso do ácido fólico antes da gestação, melhoramos a qualidade de vida de indivíduos portadores de síndromes através de pedidos para que escolas especiais ou regulares, fisioterapias e hidroterapias, serviços gratuitos pelo SUS pudessem receber esses pacientes e os atende-los de forma adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALCIN, B.; VATOVEC, J.; ZARGI, M. Pure tone audiogram and speech audiometry in patients with hereditary motor and sensory neuropathy. **European Journal of Physiology**, n.439, p.202-3, 2000.
- ANDERSEN, AMN.; WOHLFAHRT, J.; CHRISTENS, P.; OLSEN, J.; MELBYE, M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. **British Medical Journal**, n.320, p.1708-12, 2000.
- ANTONARAKIS, S. E., 10 years of genomics, chromosome 21, and Down syndrome. **Genomics**, n.51, p.1-16, 1998.
- ARAÚJO, P DE Q-C. A; RAMOS, G V; CABELLO, H. P, Dificuldades Diagnósticas Na Atrofia Muscular Espinhal, **Arquivo Neuropsiquiatria**, n.63, p.145-149, 2005.
- AYMÉ, S. & LIPPMAN-HAND, A., Maternal-age effect in aneuploidy: Does altered embrionic selection play a role? **American Journal of Human Genetics**, n.34, p.558-565, 1982.
- BANDEIRA, FM.; LEAL, MC.; SOUZA, RR.; FURTADO, VC.; GOMES, M.; MARQUES, NM., Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **Jornal de Pediatria do Rio de Janeiro**, n.75, p.167-71, 1999.
- BAKER, R. & BAKER, S. Incontinentia pigmenti in a black baby. **South Africa Medical Journal**, n.7, p.29, 1978.
- BURN, J., Williams syndrome. **Journal Medical Genetics**, n.23, p.389-95, 1986.
- BURNS, J. OUVRIER R. Pes cavus pathogenesis in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Brain**, 4/abril, n.120, p. 50, 2006.

- BRUNONI D. Estado atual do desenvolvimento dos serviços de genética médica no Brasil. **Revista Brasileira de Genética**, n.20, p.11-23, 1997.
- BRUNONI, D. O médico especialista em genética. **Médicos II**, n.6, p. 49-53, 1999.
- BRUNONI, D. Aconselhamento genético. **Ciência saúde coletiva**, n.7, p.101-07, 2002.
- BRENT, R.L.; OAKLEY, G.P.; MATTISON, D.R. The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. **Pediatrics**, n.106,p.825-7, 2000.
- CAMARGO, H.A.; CABRAL, L.A. Neurofibromatose Múltipla – doença de Von Reckinhausen. **Revista Gaucha de Odontologia**, Jul./Set.; v.13, n.31, p.242-56, 1993.
- CARNEY, R. G., Incontinentia pigment. **Archives Dermatology**, n.112, p.535, 1976.
- CASSIDY, SB. Prader-Willi syndrome. **Journal of Medical Genetics**, n.34, p.917-23, 1997.
- CAOQUETTE-LABERGE, L.; BAYET, B.; LAROCQUE, Y. The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. **Plastic Reconstruction Surgery**, n. 93, p.934-42, 1994.
- CAROTHERS, A. D. Oocyte selection model for the maternal age-dependency in Down syndrome. **Human Genetics**, n. 92, p.642, 1993.
- CHAN , JYH.; BECKER, F.F. Defective DNA ligase I in Bloom's syndrome cells: simultaneous analysis using immunoblotting and the ligase-(32-P) AMP adduct assay. **Journal of Biological Chemistry**, n.263, p.18231-5, 1988.
- CHANDLEY, A. C.The relationship between meiotic chromosome pairing and chiasma formation. **Human Genetics**, n.92, p.643, 1993.
- CHANNON, R.A. & DAVIS, J.M. **Psiquiatria: Diagnóstico e Tratamento**. Porto Alegre, Editora Artes Médicas, 1990, 479p.
- CHENG, K.C. & DIAZ, M.O. Genomic instability and cancer: cause and effect. **Cancer Cells** , n.3, p.188-92, 1991.
- CICHOWSKI, K.; SHIH, T.S; SCHMITT, E.; SANTIAGO, S.; REILLY, K.; MCLAUGHLIN, M.E. et al. Mouse models of development in neurofibromatosis type 1. **Science**, Dec.; n. 286, p.2172-6, 1999.
- COOLEY, WC.; GRAHAM; J.M.; Down syndrome: An update and review for the primary pediatriacian. **Clinical Pediatric**, n.30, p.233-53, 1991.
- COULAM, CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. **American Journal Reproduction Immunology**, n.26, p.23-7, 1991.

- CROEN, L.A.; GREYER, J.K.; SELVIN; S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. **Pediatrics**, v.6, n.107, p.86, 2001.
- CRUZ, O. A.; MASON DM, ESWARA MS ET AL-Duane retraction syndrome associated with Rubinstein-Taybi syndrome. **Ophthalmic Genetics**, n.16, p.171-5, 1995.
- DAHL, M. V. et al. Incontinentia pigmenti and defective neutrophil chemotaxis. **Archives of Dermatology**, n.111, p.1603, 1975.
- DE LIMA, C. **Genética Humana**. São Paulo, Ed: Harper & Row do Brasil, 2ª edição, 1984,397p.
- DEMEYER, W. Classification of cerebral malformations. **Birth Defects**, n.7, p.78-93, 1971.
- DEVOS, H.; RODD, C.; GAGNE, N.; LAFRAMBOISE, R.; VAN VLIET, G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, n.84, p.2502-6, 1999.
- DIAMENT, A.; CYPEL S. **Neurologia infantil**, 2. Ed. São Paulo: Atheneu, 1989, p.112-135.
- DIAMENT, A.; CYPEL, S. **Neurologia infantil**. 3.Ed. São Paulo: Atheneu; 1998, p. 285-286.
- DOWN JL., Observations on the ethnic classification of idiots. **London Hospital Clinical Lectures and Reports**, n.3, p.259-62, 1886.
- DRACHMAN, D.B.; SOKOLOFF, L. The role of movement in embryonic joint development. **Developmental Biology**, n.14, p.401, 1966.
- DSM-IV, Pervasive Developmental Disorders. In: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, p. 65-78, 1994.
- DUCKETT, S. **Pediatric neuropathology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995:108-122.
- FERNANDEZ-GARCIA, R.; GARCIA-DOVAL, S.; COSTOYA, S.; PASARO, E. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of 'hidden' mosaicism. **Clinical Genetics**, n.58, p.201-8, 2000.
- FOKIN, A.A.; ROBICSEK, F. Poland's syndrome revisited. **Annals of Thoracic Surgery**, n. 74, p.2218-25, 2002.
- FOSTER, A.; GILBERT, C.; RAHI, J. Epidemiology of cataract in childhood: a global perspective. **Journal of Cataract Refractive Surgery**, v.1, n. 23, p.601-4, 1993.
- FREIRE-MAIA, N. **Tópicos de Genética Humana**. São Paulo: Ed Hucitec, 1976, 237p.

FRIEDE, RL. **Developmental neuropathology**. 2Ed. New York: Springer-verlag, p.296-308, 1989, 386p.

FROTAS PESSOA, O. & OTTO, P. A. **Genética Humana**. Rio de Janeiro: Ed. Livraria Francisco Alves, 1975, 300p.

FROTAS PESSOA, O. & OTTO, P. A. **Genética Humana**. Rio de Janeiro: Ed. Livraria Francisco Alves, 1998, 344p.

GEMIGNANI, F.; MARBINI, A. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT): distinctive phenotypic and genotypic features in CMT type 2. **Journal of the Neurology Science**, n.184, p.1-9, 2001.

GERMAN, J. Bloom's syndrome. Genetical and clinical observations in the first twenty-seven patients. **American Journal of Human Genetics**, n.21, p.196-22, 1969.

GILLAM, MP.; KOPP, P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. **Current Opinion Pediatrics**, n.13, p.364-72, 2001.

GULLINO, E.; ABRATE, M.; ZERBINO, E.; BRICCHI, G.; RATAZZI, PD. Early prenatal sonographic diagnosis of neurophatic arthrogryposis multiplex congenita with osseous heterotopia. **Prenatal Diagnosis**, n.13, p.411-6, 1993.

GREENSWAG, L. Adults with Prader-Willi syndrome. A survey of 232 cases. **Developmental Medicine & Child Neurology**, n.29, p.145-52, 1987.

GRIFFITHS et al. **Introdução à genética**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002, p.521-47, 849p.

GORLIN, R.J., COHEN, Jr. M.M. & LEVIN, L.S. ,Williams syndrome. In: **Syndrome of the Head and Neck**. 3.ed. Oxford University Press, New York, 1990, p.143-148.977p.

GUIMARÃES, BEM. Gravidez na adolescência: uma visão multidisciplinar. **Pediatria Moderna**, n.37, p.29-32, 2001.

HALL, J.G. Chromosomal clinical abnormalities. R.E. Behrman; R. M. Kliegman e A. M. Arvin (editores). In: **Textbook of Pediatrics**, 15. ed, 1996.

HEARD, G. Nerve sheath tumors and von Reckinghausen's disease of the nervous system. **Annals of The Royal College of Surgeons of England**, oct., v.5, n.31, p.229-248, 1962.

HENNEKAM, RC.; VAN DOORNE, JM. Oral aspects of Rubinstein-Taybi syndrome. **American Journal Medical Genetics**, n.6, p.42-47, 1990.

HOLM, V.; CASSIDY, SB; BUTLER, MG.; HANCHETT, JM.; GREENSWAG, LR.; WHITMANN, BYGF. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. **Pediatrics**, n.91, p.398-402, 1993.

HUNTINGTON, G. On chorea. **Medical and Surgical Reporter**, n.26, p.317-21, 1872.

INÍGUEZ ,ED.; LÓPEZ, MAC.; JULIAN, MEC.; GARCÍA, PG. Detecção precoce neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en La comunidad autónoma de Madrid. **Estudio piloto. Anales de Pediatría**, n.58, p.146-55, 2003.

JAMES, S. J.; POGRIBNA, M.; POGRIBNY, I. P.; MELNYK, S.; HINE, J. B.; GIBSON, J. B.; YI, P.; TAFOYA, D. & SWENSON, D. H., Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. **American Journal of Clinical Nutrition**, n.70, p.495-501, 1999.

JANSEN, R. P. S. Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, n.143, p.451-73, 1982.

JAVERT, C. T. **Spontaneous and habitual abortion**. New York: McGraw-Hill Book Company, 1957,450 p.

JELLIFFE-PAWLOWSKI, L.L.; SHAW, GM.; NELSON, V.; HARRIS, JA. Risk of mental retardation among children born with birth defects. **Archives Pediatrics Adolescent Medicine**, n.157, p.545-50, 2003.

JIN ,P.; WARREN, ST. New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehaviors. **Trends Biochemical Science**; v.3, n.28, p.152-8, 2003.

JONES, K.L. **Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas**, 5 ed, Editora: Manole, 1998, 846p.

JONES, K. L. **Padrões Reconhecíveis de Malformação Congênitas**. 6. ed, Editora: Philadelphia: Saunders, 2006, 848p.

JOSÉ AUGUSTO DOS SANTOS, ANTONIO DE PÁDUA BONATELLI Controle Genético dos Tumores do Sistema Nervoso Central.

Disponivel<<http://www.rsbcancer.com.br/rsbc/7artigo1.asp?nrev=N%C2%BA%C2%A07>> acessado em 25 nov.2009.

JORDE, L.B.; CAREY J.C.; WHITE R.L ,BAMSHAD & et al. **Genética Médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, 440p.

JORDE, L. B. ; BAMSHARD, MICHAEL J. ; WHITE, RL., RAYMOND, L. ; CAREY, JOHN , **Genética Médica**, 2 ed, Editora: Guanabara Koogan, 2000, 320p.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Acta Paedopsychiatric**, v. 4, n.35, p.100-36, 1968.

KAPLAN, I.; SADOCK, J. Tradução. Helena Mascarenhas de Souza, Maria C. L. Schaun, Maria C. R. Goulart, et al. **Compêndio de psiquiatria dinâmica**. 3.ed. Porto Alegre :Artes Médicas, 1994. 943p.

KENNETH, L.J. **Smith's recognizable patterns of human malformation**. 6 ed. Philadelphia: Saunders 2006. p. 134-5.

KLETT, M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, n.105, p.19-23, 1997.

KOVACH MJ, LIN JP, BOYADJIEV S, et al. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. **American Journal Medical Genetics**, v.6, n.64, p.1580-93, 1999.

LAMEGO, I.S.; BARBOSA-COUTINHO, L.M. Holoprosencefalia: estudo de seis casos. **Arq Neuropsiquiatr**, n.52, p.523-529, 1994.

LAND, K.I.; COPELAND, E.M. **A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas**. São Paulo: Manole. 1994, 1293p.

LEE, R.; FOERSTER, J.; LUKENS, J. et al. **Wintrobe's Clinical Hematology**. Baltimore, Williams & Wilkins. 10 ed, 1999; cap 99: 2631-2680

LEMOES, ER. **Educação de Excepcionais: evolução histórica e desenvolvimento no Brasil**. 1981. 197p. Tese (Livre Docência) Niterói, Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense.

LOPES, MAB.; BUNDUKI, V.; ZUGAIB M. Como administrar o ácido fólico no período periconcepcional? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.4, n.50, p.357, 2004.

MANGE, A.P. & MANGE, E.J. **Genetic: Humans aspects**. Massachusetts: Associates Inc. Sunderland, 2 ed, 1990, 580p.

MARQUES-DE-FARIA, AP.; BRUNONI, D. & FERRAZ, VEF. Aconselhamento genético. **Documento encaminhado ao Conselho Federal de Medicina**, 2000.

MARIANELLI, L. et al. La síndrome di Bloclv Sulzberger. **Min. Red**, n.30, p.477, 1978.

MARTÍN, MB & BUENO, ST. **Deficiência visual: aspectos psicoevolutivos e Educativos**. São Paulo: Santos; 2003, 336p.

McGROTH, C. W. & MARSHALL, B. Recent trends in incidence, morbidity and survival in Down's syndrome. **Journal of Mental Deficiency Research**, n.34, p.49-57, 1990.

McKUSICK, A. V. Cornelia de Lange syndrome; CDLS. ON LINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN . Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=122470>. Acessado em: 27.out.2009.

MINSHEW ,NJ.; PAYTON, JB. New perspectives in autism, Part I: the clinical spectrum of autism. **Current Problems in Pediatrics**, n.18, p.561-610, 1988.

MODELL, B & KULIEV, A .The history of community genetics: The contribution of the hemoglobin disorders. **Community Genetics**, n.1, p.3-11, 1998.

MORRELL M., Folic acid and epilepsy. **Epilepsy Currents**, v.2, n.2, p.31-4, 2002.

MURRAY, PDF.; DRACHMAN, DB. The role of movement in the development of joints and related structures: the head and neck in the chick embryo. **Journal Embryology Experimental Morphology** , n.22, p.349-71, 1969.

MULLER, R. Ácido fólico na prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural. **Pediatric Mod**, v.10, n.35, p.815-7, 1999.

MURAHOVSKI, J. Principais manifestações dos erros inatos do metabolismo. In: **Pediatria, diagnóstico e tratamento**, 5.ed., São Paulo: Sarvier, 1995 p.113-9.

MURAHOVSKI, J. **Pediatria: diagnóstico + tratamento**. 5.ed. São Paulo: Sarvier, 1998, p.206, 800p.

NEVILLE, BW.; DAMM, DD.; ALLEN, CM.; BOUQUOT, JE. **Patologia oral & maxilofacial**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004, 820p.

NEWCOMBE, N. Desenvolvimento Infantil: abordagem de Mussen. 8ª ed. Porto Alegre: **Artes Médicas**; 1999, 566p.

NICHOLLS, RD.; SAITOH, S.; HORSTHEMKE, B. Genetic abnormalities in Prader-Willi syndrome and lessons from mouse models. **Acta Paediatrica Supplement** , n.88, p.99-104, 1999.

NORIO, R. Cohen Syndrome: is neither uncommon nor new. **American Journal Medical Genetics**, v.2, n.53, p.202-10, 1994.

NUSSBAUM, R.L.; McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. Aspectos genéticos do desenvolvimento. In: Thompson e Thompson – **Genética Médica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. Cap. 17, p.294-315.

OFF, M. K.; STEINDAL, A. E.; POROJNICU, A. C.; JUZENIENE, A.; VOROBAY, A.; JOHNSON, A.; MOAN, J.; J. PHOTOCHEM, **American Society for Photobiology** , n.80, p.47, 2005.

OPITZ, J.M.; GILBERT-BARNES, EF. , Reflections on the pathogenesis of Down syndrome. **American Journal Medical Genetics**, n.7, p.38-51, 1990.

ORR-WEAVER, T. Meiotic non disjunction does the two-step. **Nature genetics**, n.14, p.374-6, 1996.

PARKS MM, JOHNSON DA, REED GW. Long-term visual results and complications in children with aphakia. A function of cataract type. **Ophthalmology**, v.6, n.100, p.826-40, 1993.

PASSARGE, E. **Genética – Texto e atlas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004, 456p.

PASYAYAN, H. M.; LEWIS, M. B. Clinical experience with the Robin sequence. **Cleft Palate Journal**, n.21, p. 270-76, 1984.

PENROSE, L. S. 1961. Parental age and non-disjunction. In: **Human Chromosomal Abnormalities** (W. M. Davidson & D. Robertson Smith, ed.), pp. 116-122, Londres: Staples Press.

PERGAMENT, E . **A clinical geneticist perspective of the patient-physician relationship**, p. 92-107. In Rothstein MA (ed.). Genetic secrets: protecting privacy and confidentiality in the genetic era. Yale University Press, New Haven e Londres, 1997.

PERRIN, KM.; MCDERMOTT, RJ. Instruments to measure social support and related constructs in pregnant adolescents: a review. **Adolescence**, n.22, p.533-57, 1997.

Quando a grávida tem pouco líquido amniótico (oligodrâmnio). Disponível em <<http://www.efamilyblog.com/blog.php?user=julianaeamilton¬e=8922>>. Acesso em 24 nov.2009.

Quais os riscos do casamento consangüíneos? Disponível em <<http://diversae.blogspot.com/2009/06/quais-os-riscos-dos-casamentos.html>>, acessado em 02 out.09.

RAMALHO AS; DE PAIVA E SILVA RB; TEIXEIRA RC & COMPRI MB. Hemoglobin screening: response of a Brazilian community to optional programs. **Cadernos de Saúde Pública**, v.3, n.15, p.591-95, 1999.

RAMALHO, AS; DE PAIVA E SILVA RB. Community genetics: a new discipline and its application in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.1, n.16, p.1, 2000.

RAI, R.; CLIFFORD K., REGAN L. The modern preventive treatment of recurrent miscarriage. **Obstetrics & Gynecology**, n.103, p.106-10, 1996.

RAPIN, I. Autistic children: diagnosis and clinical features. **Pediatrics**; n.87, p.751-60, 1991.

RAY, JG.; SINGH, G.; BURROWS, RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. **International Journal of Obstetrics and Gynecology**; n.111, p.399-408, 2004.

REED ,S. A short history of genetic counseling. **Society Biololy**, v.4 ,n.21, p.332-39, 1975.

REED, U.C. Síndrome da Criança Hipotônica. In.Diamemt A.; CYPEL, S. **Neurologia Infantil**. 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu. Cap.75, p. 1351-75. 1996.

RESTA, R. The historical perspective: Sheldon Reed and 50 years of genetic counseling. **Journal of Genetic Counseling**, v.4, n.6, p.375-77, 1997.

RODEGHIERO, F.; CASTMAN, G.; DINI E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's Disease. **Blood**, v.2; n.69, p.454-59, 1987.

RUTTER, M.; SCHOPLER, E. Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, n.22, p.459-82, 1992.

SACHS, E. S.; JAHODA M, G. J.; VAN HEMMEL, J. O.; HOOGEBOOM, A. J. M.; SANDKUYL, L.A. Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. **Obstetrics & Gynecology** , n.65, p.375-378, 1985.

SADLER, JE.; GRALNICK, HR. Commentary: A New Classification for von Willebrand Disease. **Blood**, v.3, n.84, p. 676-679, 1994.

SERJEANT ,GR. A doença da célula falciforme. **Anais Nestlé**, n.58, p.11-22, 1999.

STERN, J. J.; DORFMANN, A. D.; GUTIÉRREZ-NAJAR, A. J.; CERRILO, M.; COULAM C. B. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. **Fertil Steril**, n.65, p.250-53, 1996.

STEIN, Z.; KLINE, J.; SUSSER E. Maternal age and spontaneous abortion. In: porter ih, hook eb (eds): Human Embryonic and Fetal Death. New York : Academic Press, 1980 , pp 107-127.

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN. Disponível <<http://adam.sertaoggi.com.br/encyclopedia/ency/article/001186.htm>>Acessado em 25 nov.2009.

SOARES, J. L. **Dicionário Etimológico e Circunstanciado de Biologia**, 1.ed. São Paulo:Scipione: 1993, 534p.

STIRRAT, G.M. Recurrent miscarriage I. Definition and epidemiology. **Lancet**, n. 336, p.673-5, 1990.

STRICKBERGER, M.W. **Genetics**. N. York: Macmillan Publishing Company, 1990, 914p.

SYBERT, VP.; MCCAULEY E. Turner's syndrome. **The New England Journal of Medicine**, n.351, p.1227-38, 2004.

TASSONE, F.; HAGERMAN, RJ.; CHAMBERLAIN, WD.; HAGERMAN PJ. Transcription of the FMR1 gene in individuals with fragile X syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, n.97, p.195-203, 2000.

THOMPSON, T. et al. **Genética Médica**. 5 ed. São Paulo: Guanabara, 1991,170 p.

THOMPSON, T. et al., **Genética médica**.5ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1993, 301p.

VASH, C. L. **Enfrentando a Deficiência: a Manifestação, a Psicologia, a Reabilitação**. Coleção Novos Umbrais. São Paulo: Pioneira,1988, 283p.

VOGEL, F.; MOTULSKY AG. **Genética humana**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000, 742p.

VULSMA, T.; VIJLDER, JJM. Thyroid disease in newborns, infants and children. In: Wass JA, Shalet SM, editors. **Endocrinology and diabetes**. Oxford: **University Press**; 2002. p.532-44.

WALD, N.J.; LAW, M.R.; MORRIS, J.K.; WALD, D.S. Quantifying the effect of folic acid. **Lancet**, n.358, p.2069-73, 2001.

WERLER, M.M.; HAYES, C.; LOVIK, C.; SHAPIRO, S.; MITCHELL, A.A. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. **American Journal of Epidemiology** n.150, p.675-82, 1999.

WARBURTON, D.; FRASER, F. C. Spontaneous abortion risks in man: Data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. **American Journal of Human Genetics**, n.16, p.1-25, 1964.

WIEDEMANN, W. R.; KUNZE, J.; DIBBERN, H. **Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas**. 3 ed. São Paulo: Manole, 1996, 570p.

WILLEMSSEN, R. FMRP detection assay for the diagnosis of the fragile X syndrome. **American Journal Medical Genetics**; n.97, p.183-8, 2000.

ZETTERSTRÖM, C.; LUNDVALL, A.; KUGELBERG, M. Cataracts in children. **Journal Cataract Refract Surgery**, v.4, n.31, p.824-40, 2005.

ZHENG, C. & BYERS, B. J. Oocyte selection: A new model for the maternal age-dependence of Down syndrome. **Human Genetics**, n.90, p.1-6, 1992.

ANEXO

Nome (Paciente): _____ Idade: _____

Nome (da mãe ou do cônjuge): _____ Idade: _____

Endereço: Rua: _____ N° _____ Apto _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Fone _____

Prontuário: _____ Data / / Preenchido por: _____

1. Queixa Principal (Motivo da Consulta):

2. Resumo da História Clínica (se houver genealogia elabore-a nas costas desta página)

3. Exame Físico

4. Conduta
