



DOCUMENTO
NORTEADOR

Prevenção e Saúde

**Tópicos de Prevenção e Saúde
Aplicáveis no Movimento
Apaeano do Brasil**



APAE BRASIL
Federação Nacional das Apaes

PALAVRA DO PRESIDENTE

É com grande satisfação que apresentamos aos parceiros da Rede Apae Brasil o Documento Norteador de Prevenção e Saúde, que acaba de ser revisado e editado após elaboração pela gestão da Federação Nacional das Apaes (Fenapaes) no triênio 2015-2017. Seu conteúdo é destinado a subsidiar e orientar a Rede Apae Brasil na implementação da Política Nacional de Saúde, com foco na atenção às pessoas com deficiência intelectual e múltipla e às respectivas famílias.

O presente Documento Norteador, elaborado pela Coordenadoria Nacional de Saúde, é uma das várias frentes do trabalho da Fenapaes em apoio às Apaes e entidades filiadas, responsáveis por promoverem a inclusão e a melhoria da qualidade de vida de 784.822 pessoas com deficiência intelectual e múltipla, por ano. Além da Saúde e Prevenção, a Fenapaes produziu outros Documentos Norteadores, relativos às demais áreas de atuação da Rede Apae, como: Arte, Assistência Social e Defesa de Direitos.

Os Documentos Norteadores, além de orientarem o trabalho das Apaes e entidades filiadas, são importantes também para o alinhamento das ações desenvolvidas por toda a Rede Apae Brasil. Com um trabalho uniforme, em termos de ações e metas, ampliam-se as chances de alcançarmos resultados em nível nacional em conformidade com os planejamentos de cada uma das Coordenações Nacionais da Fenapaes.

Todo esse trabalho é realizado a partir de profundo conhecimento técnico e científico e, como não poderia deixar de ser, com a marca da solidariedade e dedicação que caracteriza a atuação dos profissionais da Rede Apae Brasil ao longo de seis décadas de existência, desde a fundação da primeira Apae, na cidade do Rio de Janeiro.

Acreditamos que, com a colaboração das Coordenadorias Nacionais, das Federações dos Estados, Apaes e Entidades Filiadas, este Documento Norteador se converterá em dias bem melhores na vida das pessoas com deficiência intelectual e múltipla e de suas famílias.

Saudações Apaeanas!

José Turozi
Presidente da Federação Nacional das Apaes
Gestão 2018-2020

Documento Norteador Prevenção e Saúde

Tópicos de Prevenção e Saúde Aplicáveis no Movimento Apaeano do Brasil

Brasília (DF) - 2019



APAE BRASIL
Federação Nacional das Apaes



Colaboradores

Organizador

Rui Fernando Pilotto

Médico, Biólogo, Mestre e Doutor em Genética. Professor Associado IV do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná.

Vice-coordenador do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

Revisão e Coordenação

Fabiana Maria das Graças Soares de Oliveira

Prof.(a) Ma. Fabiana Maria das Graças Soares de Oliveira (MS).

Mestrado em Educação pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (2004). Graduação em Letras - Faculdades Unidas Católicas de Mato Grosso (1982), Especialização em Língua Portuguesa, MBA - Gestão Estratégica Avançada, Especialização em Planejamento e Tutoria em EAD (2008), Professora da Educação Superior do Mato Grosso do Sul.

Autores

Andrea Mayumi Inafuku Katsuki

Andressa Alba

Arthur Arenas Périco

Augusto César da Silva

Cacilda Veronesi Jaboto dos Santos

Carla Beatriz Bernardi

Claudia Lopes Carvalho

Débora Gusmão Melo

Deborah Inacio da Silva

Elaine Lustosa Mendes

Erlane Marques Ribeiro

Fernando Meneguetti

Ivy Furtado

João Monteiro de Pina-Neto

Leila Castro

Lisandra Mesquita Batista

Marcella Rabassi de Lima

Mouseline Torquato Domingos

Natália Shimada

Rafaelle Costa Sena

Regina Célia Garcia Próspero

Rode Dias Pereira

Rui Fernando Pilotto

Valquiria Ribeiro Barbosa

FICHA CATALOGRÁFICA

D637d Documento norteador: Tópicos de prevenção e saúde aplicáveis no Movimento Apaeano do Brasil / Rui Fernando Pilotto. (Org.). – Brasília, 2017.

271 p. : il.

ISBN - 978-85-86242-26-7

1. Deficiência intelectual. 2. Doenças hereditárias. 3. Genética médica. I. Pilotto, Rui Fernando. II. Título.

CDU: 616-056.3

Organização dos Arquivos

Rachel Cristina Pavim, Andréa Roseli Moreira Cruz Jankoski, Expedito Andrade de carvalho Neto Ferreira, Leo Cit Delari.

Revisão Bibliográfica

Ma. Josefina Aparecida Soares Guedes. Bibliotecária - CRB 870/PR

Coordenadores Estaduais de Prevenção e Saúde

Wellyton Melo de Souza (AC)
Lylían Araújo Aguiar (AL)
Naziete Guerreiro da Mata (AM)
Mary Diva Portugal Makhoul (BA)
Maria Helena Alcântara de Oliveira (DF)
Vanderson Roberto Pedruzzi Gaburro (ES)
Albanir Pereira Santana (GO)
Alzira Lima Bastos Cavalcante (MA)
Marcia Papadiuk (MT)
Sonia Regina Carvalho Barbosa e Sabatel (MS)
Natália Lisce Fioravante diniz (MG)
Mioni Thieli Figueiredo Magalhães de Brito (PA)
Márcio Andriani Rahal (PR)
Vasti Lima da Silva Santana (PE)
Keyla Linez de Vasconcelos Santana (PI)
Jussara Maria da Silva (RJ)
Wydlene Pereira de Lima (RN)
Fernanda Girardi (RS)
Paula Cristina de Azevedo Silva (RO)
Lucila Micheluzzi (SC)
Juliana Rodrigues Sigolo (SP)
Eliane Sousa Silva Luz (TO)

Expediente

Federação Nacional das Apaes

SDS – Ed. Venâncio IV – Cobertura – CEP – 70.393-900 -
Brasília – DF - Fone: (61) 3224-9922/ FAX: (61) 3223-8072
fenapaes@apaebrazil.org.br / www.apaebrazil.org.br

Diagramação: Spindler Comunicação

Revisão: Diego Lima e Erivaldo Neto

Tiragem: 2.500

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada à fonte.

A Federação Nacional das Apaes é filiada à *Inclusion International*.

Gestão: 2018 – 2020

Diretoria Executiva

Presidente

José Turozi (PR)

Vice – Presidente

Emanuel O' de Almeida Filho (PA)

1º Diretor Secretário

Sérgio Prodócimo (SP)

2º Diretor Secretário

Maria de Fátima Dalmédico de Godoy (SP)

1º Diretor Financeiro

Nilson Alves Ferreira (TO)

2º Diretor Financeiro

Delton Pedroso Bastos (RJ)

Diretor Social

William Ferreira de Lima (RN)

Diretora para Assuntos Internacionais

Rosane Teresinha Jahnke (SC)

Diretor de Patrimônio

José Maria Belo (ES)

Autodefensores

Titulares

Francisco Matos Além Felipe dos Santos (PE)

Nathália Silva de Melo (PA)

Suplentes

Tâmara Tamires Soares Silva (RN)

Ezequiel Simas de Carvalho (RJ)

Conselho Fiscal

Titulares

Edson Júnior (GO)

Eduardo da Silva Medonça (MG)

Luiz Alberto Maioli (RS)

Suplentes

Emerson Carvalho de Oliveira (MS)

Derval Freire Evangelista (BA)

Conselho Consultivo

Aracy Maria da Silva Lêdo (RS)

Eduardo Luiz Barros Barbosa (MG)

Elpídio Araujo Neris (DF)

Flávio José Arns (PR)

Luiz Alberto Silva (SC)

Antônio Semas Figueiredo (PE) - *In Memoriam*

Antônio Santos Clemente Filho (SP) - *In Memoriam*

Justino Alves Pereira - (PR) - *In Memoriam*

José Candido Alves Borba (RJ) - *In Memoriam*

Nelson de Carvalho Seixas - (SP) - *In Memoriam*

Conselho de Administração

Federação das Apaes do Estado de Alagoas

Alesson Loureiro Cavalcante

Federação das Apaes do Estado do Amazonas

Maria do Perpetuo Socorro Castro Gil

Federações das Apaes do Estado da Bahia

Narciso José Batista

Federação das Apaes do Estado do Ceará

Francisco Leitão Moura

Apaes do Distrito Federal

Diva da Silva Marinho

Federação das Apaes do Estado do Espírito Santo

Vanderson Roberto Pedruzzi Gaburo

Federação das Apaes do Estado de Goiás

Carmem Marize Limas

Federação das Apaes do Estado do Maranhão

Enilson do Nascimento Santos

Federação das Apaes do Estado de Minas Gerais

Jarbas Feldner de Barros

Federação das Apaes do Estado do Mato Grosso

Doracy Gomes Nonato

Federação das Apaes do Estado do Mato Grosso do Sul

Ottão Pereira de Almeida

Federação das Apaes do Estado do Pará

Nedy Pedroso de Sousa

Federação das Apaes do Estado da Paraíba

Gilvan José Campelo dos Santos

Federação das Apaes do Estado do Paraná

Fernando Meneguetti

Federação das Apaes do Estado do Pernambuco

Amélia Maria Borges da Silva

Federação das Apaes do Estado do Piauí

Keyla Linez Vasconcelos Santana

Federação das Apaes do Estado do Rio de Janeiro

Maria Aparecida Moreira do Nascimento

Federação das Apaes do Estado do Rio Grande do Norte

Maria Alzira Corrêa da Silva

Federação das Apaes do Estado do Rio Grande do Sul

Afonso Tochetto

Federação das Apaes do Estado de Rondônia

Ilda da Conceição Salvático

Federação das Apaes do Estado de Santa Catarina

Lorena Starke Schmidt

Federação das Apaes do Estado de Sergipe

Carlos Mariz Moura de Melo

Federação das Apaes do Estado de São Paulo

Cristiany de Castro

Federação das Apaes do Estado de Tocantins

Marciane Machado Silva

Estados sem Federação

Apae de Rio Branco – AC

Cecília Maria Garcia Lima Souza

Apae de Macapa - AP

Abel da Silva Mendes

Apae de Boa Vista – RR

Bruno Perez de Sales

Equipe Técnica Fenapaes

Procuradoria Jurídica

Procuradora: Rosângela Maria Wolff de Quadros Moro

procuradoria@apaebrazil.org.br

Auxiliar Jurídico: Dayara Evangelista

juridico2.procuradoria@apaebrazil.org.br

Estagiário Jurídico: José Marcos Cardoso do Carmo

estagiario1.procuradoria@apaebrazil.org.br

Estagiária Jurídico: Ingrid Wengrzynski Camargo

Secretária Executiva

Cristiane Andersen

sec.executiva@apaebrazil.org.br

Comunicação Institucional

Diego Lima

comunicacao@apaebrazil.org.br

Assessoria de Comunicação

Jornalista: Jorge Luiz de Vasconcellos

assessoriadecomunicacao@apaebrazil.org.br

Setor de Informática

MSWI Soluções Web Inteligente

Auxiliar de TI: Wanderson Amorim

informatica@apaebrazil.org.br

Coordenações Nacionais

Coordenação Nacional de Arte e Cultura

Sérgio Feldhaus (PR)

coordenadoria.arte@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Assistência Social

Ivone Maggioni Fiore (PR)

coordenadoria.assistencia@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Autogestão e Autodefensoria

Jaqueline Regina Pilger (RS)

coordenadoria.autogestao@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Captação de Recursos

Maria das Graças Mendes da Silva (PE)

coordenadoria.captacao@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Defesa de Direitos e

Mobilização Social

Paulo Roberto dos Santos Lima (PA)

coordenadoria.defesa@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Educação e Ação Pedagógica

Fabiana Maria das Graças Soares de Oliveira (MS)

coordenadoria.educacao@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Educação Física, Desporto e Lazer

Roberto Antônio Soares (SP)

coordenadoria.educacaofisica@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Educação Profissional, Trabalho, Emprego e Renda

Iracema Aparecida dos Santos Ferreira (SP)

coordenadoria.trabalho@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Envelhecimento

Leila Regina de Castro (SP)

coordenadoria.envelhecimento@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Família

Rodolpho Luiz Dalla Bernardina (ES)

coordenadoria.familia@apaebrazil.org.br

Diva da Silva Marinho (DF)

coordenadoria.familia1@apaebrazil.org.br

Coordenação Nacional de Prevenção e Saúde

Albanir Pereira Santana (GO)

coordenadoria.prevencao@apaebrazil.org.br

Coordenadoria Científica

Dr. Rui Fernando Pilotto (PR)

comissao.cientifica1@apaebrazil.org.br

Fabiana Maria das Graças de Oliveira (MS)

comissao.cientifica2@apaebrazil.org.br

Universidade Corporativa da Rede Apae (Uniapae)

Coordenadora Uniapae: Fabiana Maria das Graças S. Oliveira

fsol26.soliana@gmail.com

coordenadoria.educacao@apaebrazil.org.br

Coordenador Pedagógico

Erivaldo Fernandes Neto

institucional@apaebrazil.org.br

Apoio Técnico Uniapae

Adriana Rayssa Santos Ribeiro

secretariauniapae@apaebrazil.org.br

Coordenação de Eventos

Coordenador: William Ferreira Lima

coordenacao.eventos@apaebrazil.org.br

Controladoria

Franklin Madeira de Albuquerque e Silva

controladoria1@apaebrazil.org.br

Paulo Sergio Canguçu

controladoria2@apaebrazil.org.br



Setor Financeiro

Coordenador Financeiro: Rolnaldo Gualberto

coodenacaofinanceiro@apaebrazil.org.br

Auxiliar Financeiro: Tânia Ramos

financeirosuporte2@apaebrazil.org.br

Auxiliar Financeiro: Dayelle Oliveira

financeirosuporte3@apaebrazil.org.br

Auxiliar Financeiro: Luiz Paulo

financeirosuporte4@apaebrazil.org.br

Auxiliar Financeiro: Mikaelle Alexandre de Melo

financeirosuporte5@apaebrazil.org.br

Estagiário Financeiro: Denis de Sousa

estagiariofinanceiro@apaebrazil.org.br

Coordenação Administrativo

Coordenador: João Batista da Silva

administrativo@apaebrazil.org.br

Apoio

Waldinéia Olímpia Zoraida Santana Ramos

juventude@apaebrazil.org.br

Fernando Ferreira dos Santos

logistica@apaebrazil.org.br

Lucas Lima Gomes

logistica2@apaebrazil.org.br

Jocerlândia Cardoso de Sousa

servicosgerais@apaebrazil.org.br

Setor de Atendimento ao Público

Atendente: Bruna Emily Lima Cordeiro

Atendimento1@apaebrazil.org.br

Atendente: Adriana Rayssa Santos Ribeiro

Atendimento2@apaebrazil.org.br

SUMÁRIO

PREFÁCIO.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
CAPÍTULO 1 – CAUSAS DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL DETECTADAS NAS REGIÕES DE RIBEIRÃO PRETO (SP), LIMEIRA (SP) E BALNEÁRIO CAMBORIÚ (SC).....	17
1.1 ESTUDOS DAS CAUSAS DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL EM APAES DA REGIÃO DE RIBEIRÃO PRETO (SP).....	18
1.2 ESTUDOS DAS CAUSAS DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NA APAE DE LIMEIRA (SP).....	23
1.3 ESTUDOS DAS CAUSAS DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NA APAE DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ (SC).....	26
CAPÍTULO 2 – O EXAME CLÍNICO DAS PESSOAS COM DEFICIÊNCIA.....	31
CAPÍTULO 3 – TERATOLOGIA CLÍNICA.....	47
CAPÍTULO 4 – ESTUDOS DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL DE ORIGEM GENÉTICA.....	69
CAPÍTULO 5 – DEFICIÊNCIA INTELECTUAL DE CAUSAS MULTIFATORIAIS.....	95
CAPÍTULO 6 – ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	120
CAPÍTULO 7 – SÍNDROMES GENÉTICAS E PSICOSES: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	137

CAPÍTULO 8 – TRIAGEM NEONATAL.....	147
CAPÍTULO 9 – FENILCETONÚRIA.....	150
CAPÍTULO 10 – ABORDAGEM CLÍNICA NAS SITUAÇÕES DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL OU ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO.....	152
CAPÍTULO 11 – PORTARIA 199/14, DOENÇAS RARAS NO SUS E AS APAES.....	179
CAPÍTULO 12 – PROJETO DE APOIO ÀS GESTANTES DE RISCO	186
CAPÍTULO 13 – IMPORTÂNCIA DA ANÁLISE CITOGENÉTICA NOS PACIENTES COM A SÍNDROME DE DOWN.....	197
CAPÍTULO 14 – PAPEL DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE NAS APAES.....	208
CAPÍTULO 15 – PROTOCOLO DE ATENDIMENTO - CONSULTA DE GENÉTICA CLÍNICA.....	218
CAPÍTULO 16 – SERVIÇOS DE GENÉTICA MÉDICA NO BRASIL.....	237
CAPÍTULO 17 - DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E ENVELHECIMENTO: MODELO DE ATUAÇÃO DO SERVIÇO DE ENVELHECIMENTO DA APAE DE SÃO PAULO.....	264
REFERÊNCIAS.....	265
SITES RECOMENDADOS.....	271

PREFÁCIO

É com grande satisfação que estamos lançando o Documento Norteador de Prevenção e Saúde - Tópicos de Prevenção e Saúde Aplicáveis no Movimento Apaeano do Brasil, da Federação Nacional das Apaes, integrando a série de Documentos Norteadores.

Consideramos de extrema importância para o para o Movimento Apaeano que profissionais e técnicos possam trabalhar em sintonia nas suas ações, em prol da melhor qualidade de vida de nossos assistidos e familiares.

Na área de Prevenção e Saúde, assim como nas demais, faz-se necessário a elaboração de Documentos Norteadores com o objetivo de orientar de forma didática e uniforme, disseminando conhecimentos científicos relevantes para as avaliações clínicas dos assistidos. Assim, será possível determinar o diagnóstico etiológico e planejar ações terapêuticas mais adequadas.

Acreditamos que estamos apresentando no presente documento as orientações no delineamento da investigação etiológica, através dos exames complementares, para que possamos chegar a um diagnóstico sindrômico, quando possível.

Outro enfoque de primordial importância é a família, que requer apoio, acolhimento, orientação e esclarecimentos sobre as manifestações clínicas e tratamentos necessários ao seu ente assistido pela entidade. É possível, inclusive, oferecer aconselhamento genético às famílias, se for o caso.

Outra questão enfatizada aqui é a Prevenção, sendo apresentadas sugestões que as Apaes podem desenvolver junto à comunidade de cada município onde exista o Movimento Apaeano.

Aracy Maria da Silva Lêdo

Presidente da Federação Nacional das Apaes
Gestão 2015-2017

Rui Fernando Pilotto

Coordenador Nacional de Prevenção e Saúde
Gestão 2015-2017



INTRODUÇÃO

Prof. Dr. João Monteiro de Pina-Neto¹

O Documento Norteador de Prevenção e Saúde - Tópicos de Prevenção e Saúde Aplicáveis no Movimento Apaeano do Brasil foi desenvolvido em forma de capítulos, com o objetivo de ser um guia orientador e de fácil consulta pelas equipes de saúde das instituições que atendem às pessoas com deficiência nos diversos municípios brasileiros.

As instituições que atendem às pessoas com deficiência em nosso país ultrapassam 60 anos de excelente trabalho na prevenção terciária das deficiências intelectuais e vêm apoiando e ajudando, também, na implantação da prevenção secundária, por meio da consolidação da estimulação precoce de triagens neonatais, compreendendo: Teste do Pezinho, Teste da Orelhinha, acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor, dentre outras formas de prevenção secundária. Agora, com a queda acentuada da mortalidade infantil em nossos municípios, torna-se fundamental a implantação da prevenção primária pelas instituições para pessoas com deficiência.

Este é o momento, antes que tenhamos um problema que venha a influir decisivamente na estrutura da educação formal do País. Com o número absoluto e relativo de pessoas com deficiência, que estamos gerando e iremos gerar a pressão por educação especial crescente irá, provavelmente, comprometer as salas de aulas comuns, e mais, gerando impacto para a família, para a sociedade, para a saúde, educação e assistência social. E o mais importante, ao conhecer a causas de gerarmos tantas pessoas com deficiência, salta aos olhos que a grande maioria poderia ter sido crianças sem essa característica se tivéssemos ajustado as nossas políticas e práticas de saúde pública em relação aos cuidados no pré-natal, parto, vida pós-natal e no estudo acerca das pessoas com deficiência já nascidas.

Este Documento Norteador, pretende ser uma ferramenta a ser utilizada pelas equipes das instituições para pessoas com deficiência (Apaes e congêneres) para implantar um novo movimento institucional: um verdadeiro mutirão para descobrirmos

¹ Médico Geneticista do Genética Médica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) jmdpneto@fmrp.usp.br.

quais doenças ocasionaram as deficiências existentes e, com isto, desenvolvermos as ações de prevenção primária. É simples, e basta conhecimento, compromisso, vontade política e disposição de incorporarmos os conceitos da ciência moderna no esclarecimento das doenças genéticas e não genéticas envolvidas com a determinação da deficiência intelectual. Pode ser que as pessoas envolvidas com as Instituições achem difícil esta tarefa, mas temos como ponto de vista que é possível e pode ser implantada por fases de complexidade crescente.

O básico do trabalho é a avaliação clínico-genética de cada atendido. O ideal seria a incorporação de um médico geneticista na equipe, o que tem sido possível em várias localidades e instituições. Porém, esta parece ser mais a exceção do que a regra. Portanto, com este documento pretende-se dar as bases teóricas para a formação de uma equipe em cada uma das instituições da Rede Apae existentes no País.

Se a instituição possuir médico, este naturalmente liderará os movimentos para implantar a Prevenção Primária. Porém, como o trabalho é baseado no *Aconselhamento Genético Psicológico Não Diretivo*, este precisará envolver os psicólogos e assistentes sociais da instituição e, como as conseqüências educacionais serão óbvias, uma grande interação com as equipes terapêuticas e pedagógicas se estabelecerá. Portanto, toda a vida da instituição mudará. A partir dessas atitudes, as instituições, como as Apaes, passarão a ser o centro do sistema de prevenção primária dos municípios.

Entende-se por prevenção primária medidas que buscam evitar o nascimento de novos casos de pessoas com deficiência.

Com esses propósitos, o presente documento consta de 16 Capítulos, organizados da seguinte forma:

Capítulo 1 - Causas da Deficiência Intelectual Detectadas nas Regiões de Ribeirão Preto (SP), Limeira (SP) e Balneário Camboriú (SC): Trata-se de um estudo sobre as causas da deficiência intelectual no Brasil, visando fornecer subsídios para que cada município invista nesse tipo de estudo e elabore programas consistentes de prevenção de deficiência intelectual e múltipla.

Capítulo 2 - O Exame Clínico das Pessoas com Deficiência: Apresenta subsídios relacionados ao exame clínico de pessoas com essa deficiência, proporcionando à equipe conhecimento sobre seus atendidos e respectiva situação de saúde, possibilitando ao profissional rever os planos terapêuticos, agora com maior base ao conhecer cada diagnóstico e, dessa forma, ajudar de maneira mais efetiva o desenvolvimento global do paciente com deficiência;

Capítulo 3 - Teratologia Clínica: Estudo dos fatores que alteram o crescimento e o desenvolvimento pré-natal, em especial dos fatores não genéticos. Importante atenção aos efeitos teratogênicos que incluem anomalias estruturais ou funcionais, além de atrasos de crescimento intrauterino, distúrbios comportamentais e/ou de aprendizado.

Capítulo 4 - Estudos da Deficiência Intelectual de Origem Genética - Deficiência Intelectual de Origem Cromossômica: Estudos Citogenéticos nas Apaes: Mostra a utilização do estudo citogenético clássico como sendo o principal exame genético a ser realizado nos alunandos das Apaes, principalmente pelo relativo baixo custo do exame e o grande número de doenças que podem ser detectadas através do cariótipo. Os dados apresentados mostram que as alterações cromossômicas contribuem significativamente para a etiologia da deficiência intelectual;

Capítulo 5 – Deficiência Intelectual de Causas Multifatoriais: Traz uma abordagem dos Transtornos do Espectro Autista e a Genética, comentando sobre a complexidade da entidade. São apresentadas as formas de Autismo Síndrômico e Autismo Não Síndrômico, Puro ou Idiopático. É apresentado o modelo genético que está sendo definido no Autismo e com isso, oferecer orientações para aconselhamento genético nos Transtornos do Espectro Autista;

Capítulo 6 – Aconselhamento Genético : Mostra uma revisão sobre o aconselhamento genético, mostrando os conceitos atuais e os princípios filosóficos e éticos aceitos na grande maioria dos países, elencando as fases do processo, seus resultados e o impactos psicológicos de uma doença genética em uma família;

Capítulo 7 – Síndromes Genéticas e Psicoses: Diagnóstico e Tratamento: Apresenta a relação da síndrome de Down e a expressão clínica Alzheimer, assim como o tratamento. São abordados também os estudos farmacológicos realizados em pacientes com a síndrome do X-Frágil e nos portadores de pré-mutação. Também é abordada a doença genética multisistêmica e complexa, como a síndrome de Prader-Willi, que após o primeiro ano desencadeia hiperfagia e obesidade central, assinalando as características psicológicas e psiquiátricas, e a avaliação das diferentes medicações usadas nessa síndrome;

Capítulo 8 – Triagem Neonatal: Também são apresentados os critérios utilizados para a seleção de doenças para a realização do Teste do Pezinho no Brasil;

Capítulo 9 – Fenilcetonúria: Apresenta a importância do Teste do Pezinho nos recém-nascidos e as consequências clínicas daqueles que não se submetem ao tratamento. São abordados também o Hipotireoidismo Congênito, assim como a Deficiência de Biotinidase. É enfatizada a importância do tratamento, evitando assim o aparecimento da deficiência intelectual;

Capítulo 10 – Abordagem Clínica nas Situações de Deficiência Intelectual ou Atraso Global do Desenvolvimento: Apresenta aspectos conceituais e de epidemiologia da deficiência intelectual. São apresentados os principais benefícios quando a abordagem clínica é adequada nas situações de deficiência intelectual dos assistidos pelas Apaes. É mostrada a importância do esclarecimento da etiologia; a previsão sobre o prognóstico e/ou evolução natural da doença; quando cabível, a oferta de tratamento adequado e individualizado; redução de exames complementares desnecessários para a avaliação; discussão do(s) mecanismo(s) genético(s) envolvidos na etiologia e dos possíveis riscos de recorrência para pacientes e familiares; prestação de apoio específico à condição e facilitação de acesso a protocolos de pesquisa para investigação etiológica e/ou tratamento;

Capítulo 11 – Portaria 199/14, Doenças Raras no SUS e as Apaes: Apresenta uma breve discussão sobre as doenças raras no SUS e nas Apaes, e compara a saúde no Brasil antes e depois da Constituição Federal de 1988. É discutida a Saúde Integral regida pela Lei 8.080/90. O conceito de doença rara é apresentado, no Brasil e no mundo, e como funciona a questão das doenças raras no SUS;

Capítulo 12 – Projeto de Apoio às Gestantes de Risco - Família Acolhedora: Sugere um projeto de apoio às gestantes de risco – Família Acolhedora, enfatizando a questão de uma boa saúde, com o intuito de alcançar um alto padrão de cuidados com a saúde;

Capítulo 13 – Importância da Análise Citogenética nos Pacientes com síndrome de Down: Mostra a importância de realizarmos o estudo cromossômico nos pacientes nos quais foi levantada a hipótese diagnóstica da síndrome de Down. É apresentada cada uma das formas de apresentação citogenética nos pacientes com a síndrome de Down e os riscos de recorrência para em cada uma delas, dados importantes durante o procedimento de aconselhamento genético aos pais desses recém-nascidos;

Capítulo 14 – Papel dos Profissionais da Saúde nas Apaes: Apresenta uma relação de profissões da área da saúde que podem atuar nas Apaes, com sugestões dos papéis de cada uma delas, possibilitando maior integração entre as áreas, com o objetivo de oferecer melhor qualidade de vida às pessoas com deficiência intelectual e múltipla;

Capítulo 15 – Protocolo de Atendimento – Consulta de Genética Clínica: Sugere um protocolo de atendimento nas Apaes, que poderá ser aplicado durante a consulta de Genética Clínica. Assim, o profissional médico terá a oportunidade de ser apresentado a um roteiro de como assinalar os dados obtidos durante a anamnese e do exame físico;

Capítulo 16 – Serviços de Genética Médica no Brasil: Apresenta uma relação de serviços de Genética Médica de acordo com as regiões do Brasil. O objetivo é facilitar a busca, pelos profissionais das Apaes, de serviços que possam auxiliá-los na avaliação clínica, no encaminhamento para realização de exames complementares e aconselhamento genético;

Capítulo 17 - Deficiência Intelectual e Envelhecimento: Traz aspectos importantes sobre o processo de envelhecimento populacional, um fato que se torna maior a cada ano nos países em desenvolvimento. O envelhecimento populacional é um fato mundial e a cada ano se torna maior nos países em desenvolvimento. Nesse cenário, torna-se indispensável perceber como funciona o processo de envelhecimento das pessoas com deficiência intelectual e a procura de alternativas para um atendimento inclusivo, visando garantir a qualidade de vida destas pessoas e de seus familiares.

Estudo das Causas da Deficiência Intelectual no Brasil

Prof. Dr. João Monteiro de Pina-Neto
Dra. Lisandra Mesquita Batista

A solução que todos os países desenvolvidos adotaram em relação às deficiências intelectuais é o trabalho integrado nos três níveis de prevenção: nível primário, desenvolvendo ações para evitar que crianças com deficiências sejam geradas; nível da prevenção secundária, desenvolvendo ações para o estabelecimento do diagnóstico precoce, objetivando medidas terapêuticas que evitem o aparecimento da doença (como é o caso do Teste do Pezinho); prevenção terciária, que busca limitar as consequências adversas da condição existente, correspondente ao trabalho hercúleo que as Apaes se dedicam há tantos anos em nosso país. Hoje, perante a realidade da melhora das condições econômicas e sanitárias em nosso país, levando à queda acentuada das taxas da mortalidade infantil, a integração entre estes três níveis de prevenção das deficiências intelectuais é a ação mais necessária para evitar um aumento cada vez maior de deficientes em nosso país. Seguindo o exemplo pioneiro de Krinsky (1983), na Apae de São Paulo, estes três níveis de ação devem estar disponíveis em todas as Apaes do Brasil.

Nas quatro últimas décadas, principalmente, temos constatado uma queda acentuada das taxas de mortalidade infantil em todos os municípios brasileiros por exemplo, em Ribeirão Preto (SP) caiu de cerca de 45 por mil na década de 70 para cerca de 8 a 9 por mil, atualmente – Secretaria de Saúde do Município. O que isto significa? Significa que a sobrevivência dos deficientes irá aumentar cada vez mais e que cada deficiente nascido (e que poderia ter sido evitado na grande maioria dos casos) irá elevar o número absoluto e relativo de deficiência intelectual na população brasileira, o que acentuará a pressão por cuidados especiais de saúde, educação e trabalho em níveis alarmantes.

Por outro lado, o próprio desenvolvimento dos países leva ao aparecimento de outros fatores que aumentam as frequências de deficientes, tais como: **a)** Mudança no perfil etário dos que têm filhos, com aumento relativo nas faixas abaixo de 20 anos

(aumentando a prematuridade e suas consequências), assim como das mulheres acima de 35 anos (facilitando as cromossomopatias numéricas) e dos homens acima de 45 anos (facilitando as doenças por mutações gênicas e translocações cromossômicas relacionadas à idade paterna); **b)** O aumento do contato com álcool e drogas psicotrópicas que se estabelece nas sociedades cada vez mais cedo, os quais são potentes agentes tóxicos e teratogênicos, elevando as taxas de lesões fetais na região de Ribeirão Preto, aonde se constatou o uso do álcool em níveis nocivos entre 10 a 30% das gestantes em diferentes municípios, o que leva a taxas assustadoras de até 1% dos recém-nascidos com lesões decorrentes do uso do álcool; **c)** Falta de controle da auto-medicação na gestação devido ao fácil acesso a medicamentos, como o abortivo misoprostol; **d)** Universalização dos maus hábitos alimentares elevando as taxas de obesidade mórbida e de carências alimentares, específicas, como a hipofolemia, aumentando as taxas de malformações fetais; **e)** Limitação na compreensão dos fatores genéticos como geradores de parcela significativa das deficiências intelectuais e, em consequência, falta de diagnósticos corretos, falta de definição das famílias em alto risco genético de recorrência e de seguimento das gravidezes subsequentes, com altas taxas de recorrência e pauperização maior pelo aumento de incapazes na família.

O sistema das Apaes e outras entidades que se dedicam às pessoas com deficiência no Brasil desenvolveram muito bem o nível secundário (universalização do Teste do Pezinho) e terciário de prevenção. O momento é o de ampliarmos o trabalho de prevenção primária das deficiências intelectuais. Para isto, precisamos entender melhor as causas destas deficiências.

1.1 ESTUDOS DAS CAUSAS DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL EM APAES DA REGIÃO DE RIBEIRÃO PRETO (SP)

Por que estudar as causas de deficiência intelectual no Brasil? E em que local estudar?

O que temos hoje na maioria das capitais e cidades maiores do nosso interior (principalmente do Sul e Sudeste brasileiro) para o atendimento médico e de saúde dos deficientes são ambulatórios em hospitais de nível terciário (geralmente universitários), que se dedicam à neuropediatria, genética médica e psiquiatria infantil. Estes ambulatórios têm poucas trocas de experiência, pois são muito centralizadores e pouco integrados, sendo que uma parcela dos assistidos das Apaes, que possuem

geralmente um agrave crônico, são descolados desnecessariamente para consultas nesses locais de alta complexidade. Cada um dos grupo que atendem os deficientes tem uma visão parcial sobre as doenças envolvidas com a deficiência intelectual e atendem a aspectos específicos (distúrbios comportamentais, epilepsia, síndromes genéticas, etc).

Precisam de integração dos esforços. Por outro lado, as instituições têm dificuldade de arranjar vagas para encaminhar seus alunos para as avaliações nestes centros e, mesmo que sejam atendidos, os resultados não são ou são pouco aproveitados, por falta de maior integração e pela mesmice de se achar que no máximo o que se precisa conhecer sobre um deficiência intelectual é seu nível de atraso ou suas necessidades a serem estimuladas e, controlar seu comportamento. Mais uma vez falta de integração.

Os médicos existentes nas instituições para deficientes estão voltados para seu trabalho de controle dos agravos agudos de saúde ou dos crônicos restritos a sua especialidade, sem procurar uma visão holística e uma visão das causas das deficiência intelectual, não procurando conhecer qual a doença específica do seu atendido e o que este diagnóstico significa, sem conhecer melhor a história natural do agravo, além de incorrer no erro de não prevenir recorrências que sabidamente podem ocorrer em cerca de 15 a 20% das famílias.

Esta situação indica que, apesar de trabalharmos com deficiência intelectual há muito tempo, não sabemos em termos reais as prevalências e incidências dos diversos agravos que estão envolvidos com a deficiência intelectual em nosso país, conhecimento este essencial para o delineamento da prevenção primária.

Quais são as causas de deficiência intelectual em nosso país?

Estamos fazendo um estudo usando metodologia adequada e extensa em quatro Apaes de nossa região, sendo avaliadas cerca de 1000 deficiência intelectual. O estudo está completo em duas Apaes (dissertação de Mestrado da Dra. Lisandra Mesquita Batista) com 200 com deficiência avaliados, caracterizados por um predomínio acentuado de deficiência mental grave (86%), com somente 6% de deficiência mental leve e 8% de crianças abaixo de 3 anos caracterizadas como atraso neuropsicomotor. Nesta amostra, há predomínio do sexo masculino (57%) e as idades variam de abaixo de 1 a 69 anos. A metodologia empregada envolve história clínica completa, heredograma, exame físico detalhado, incluindo exames neurológico, dismorfológico

e a obtenção de exames complementares detalhados, como exame de imagem do sistema nervoso central (145 estudos de neuroimagem em 200 casos), cariótipo (91 em 200 casos), exames de DNA, principalmente a triagem da síndrome do X-Frágil, (35 em 200 casos) e exames metabólicos para erros inatos do metabolismo (17 em 200 casos).

Os diagnósticos etiológicos (de causa da deficiência intelectual) obtidos foram:

- Causa genética: 29% (58 em 200 casos);
- Causa não genética ou ambiental: 42,5% (85 em 200 casos);
- Provável doença genética (necessitando confirmação): 7 em 200 casos;
- Doença de ocorrência esporádica sem etiologia definida na literatura: 3;
- Doença cuja etiologia é heterogênea sendo impossível definir no caso estudado: 7 em 200 casos;
- Doença com diagnóstico NÃO DEFINIDO: 40 em 200 casos (20%).

As Causas Ambientais ou Não Genéticas foram:

- Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica ou Injúria Anóxica: 33 em 200 casos - 16,5%;
- Prematuridade: 28 em 200 casos – 14%;
- Infecção congênita: 11 em 200 casos – 5,5% (sendo 7 casos de Toxoplasmose; 1 caso de Rubéola congênita, 1 de Citomegalovírose e 2 casos de infecção sem definir o tipo);
- Infecção pós-natal: 7 em 200 casos – 3,5%, sendo todos de Meningite Bacteriana;
- Teratógenos Químicos: 5 em 200 casos – 2,5%, sendo todos da síndrome Alcoólica Fetal (SAF) (é esta a prevalência atual nas Apaes do Brasil, com níveis de predomínio de deficiência mental grave);
- Sequela de Traumatismo Cranioencefálico: 1 caso em 200.

As Causas Genéticas foram:

- Cromossômicas: 28 em 200 – 14%, sendo 24 casos de síndrome de Down e 4 anomalias cromossômicas estruturais (sendo 2 familiares e 2 novas ou não familiares);
- Monogênicas: 29 em 200 casos – 14,5%, sendo 16 síndromes genéticas (12 autossômicas recessivas, 2 ligadas ao cromossomo X recessivas, 1 autossômica dominante e 1 doença de imprinting) e 13 famílias de deficiência mental puro (sendo 8 autossômicas dominantes, 4 ligadas ao cromossomo X recessivas e 1 autossômica recessiva);
- Multifatorial: 1 caso.

Como se pode verificar, pelo menos 28 famílias em 200 (14%) possuem riscos altos de recorrência da doença na irmandade. Tais famílias requerem de aconselhamento genético não diretivo contínuo e seguimento reprodutivo.

Temos certeza que há necessidade do estudo de mais instituições em nossa região para conhecermos melhor as frequências relativas de cada uma das causas de deficiência intelectual e, principalmente, estudarmos instituições com predomínio de deficiência mental leve, para elucidarmos melhor a etiologia deste tipo de deficiência intelectual. Também estamos introduzindo novas metodologias genéticas, como estudos de microdeleções e microduplicações por MLPA (Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação) e array-CGH (Análise Cromossômica por Microarray) e estudos de mutações de genes do cromossomo X em deficiência mental puro e estudos de exoma e genoma, e revendo detalhadamente os casos sem diagnósticos definidos para elucidação mais completa das etiologias. Apesar de estes dados serem provenientes de uma amostra pequena de deficiência intelectual, alguns comentários em relação aos dados obtidos no estudo de Stevenson *et al.* (2003) realizado na Carolina do Sul (EUA) em cerca de 10 mil casos de deficiência intelectual estudados. Neste estudo foram obtidas as seguintes etiologias para deficiência intelectual com predominância de deficiência mental grave:

- **Causas genéticas:** 29%, exatamente igual á obtida em nosso estudo, sendo 11% de cromossomopatias (muito próxima da nossa de 14%), 8% de doenças monogênicas (menor do que a nossa de 14,5%);
- **Causas não genéticas ou ambientais:** 18%, muito menor da obtida em nossa amostra que foi de 42,5%, com uma frequência de encefalopatia hipóxico-isquêmica de 5% (contra a nossa de 16,5%), prematuridade de 5% (contra a nossa de 14,5%), infecções: 5% (contra a nossa de 9%) e agentes químicos de 2% (semelhante a nossa de 2,5%);

- **Causas desconhecidas** = 56%, a qual é muito elevada em relação ao nosso estudo, que foi de 20%, provavelmente pelo maior controle das causas ambientais, aumentando relativamente os casos em que o nível da ciência atual não consegue detectar a causa subjacente.

Apesar da nossa amostra ainda ser pequena, ela é representativa de dois municípios pequenos (populações entre 20 e 30 mil habitantes) do interior de São Paulo e de uma das regiões mais ricas e desenvolvidas do país. O que chama a atenção na comparação com os estudos da Carolina do Sul são os seguintes aspectos:

- 1) A grande incidência em nossos municípios das causas ambientais (prevalência de 42,5%, contra 18% nos EUA) principalmente por causa das frequências de acidentes hipóxico-isquêmicos (injúria anóxica) e prematuridade. Em comparação tem: 16,5% de injúria e 14% de prematuridade em nossa amostra, configurando um total de 30,5%, enquanto estes dois fatores juntos nos EUA representam somente 10%. Se avaliarmos a questão das infecções, em nossa amostra a prevalência é de 9%, contra 5% nos EUA. A questão da teratogênese química, principalmente representada pelo uso nocivo do álcool, mostrou-se semelhante aqui (2,5%) e lá (2%). Acreditamos que este problema do álcool aqui ainda irá aumentar muito na próxima década. Em análise que fizemos do ano de nascimento dos afetados por deficiência intelectual devido à injúria e prematuridade a impressão que se tem é que o número vem aumentando a cada ano, talvez em função da maior sobrevivência de prematuros extremos e anoxiados graves;
- 2) As causas genéticas envolvidas na deficiência mental grave parecem semelhantes tanto aqui (29%) quanto nos EUA (29%), sendo que o fator preocupante em relação a estas causas é a falta de reconhecimento do diagnóstico. Por outro lado, há um número considerável de doenças genéticas com percentagem (14%) considerável de famílias com riscos de recorrência alta e que geralmente as famílias não sabem e vão tendo filhos com deficiências e agravando o problema familiar e social. É importante, também, notar a grande prevalência da síndrome de Down (24 em 200 casos), mesmo em municípios pequenos, com cerca de 400 nascimentos anuais (o que leva a estimativa de um nascimento de criança com Síndrome de Down a cada um a dois anos. Este número alto provavelmente deve-se à sobrevivência aumentada em função dos

cuidados médicos e sociais. Também nos chama muito a atenção o relativamente grande número de famílias com deficiência mental puro, com diferentes etiologias genéticas, patologias não verificadas em nível de hospitais terciários (pois são casos de deficiência mental leve a moderada sem outras alterações orgânicas) e que, hoje, aumentou muito a sua importância nas pesquisas genéticas relacionadas a deficiência intelectual, já que inúmeros genes estão sendo mapeados e clonados a partir destas famílias;

- 3) A grande diferença de não diagnóstico no EUA (56%) em relação ao nosso estudo (20%). Porque isto ocorre? Não sei toda a resposta. Talvez seja porque ao se controlar as causas ambientais, as causas genéticas ainda não conhecidas (novas síndromes; novos mecanismos genéticos ainda não revelados por falta de tecnologia adequada), aumentem seu número e sua importância relativa. É um assunto para discussão.

1.2 ESTUDOS DAS CAUSAS DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NA APAE DE LIMEIRA (SP)

Com a mesma metodologia, mas com critério de solicitação de cariótipo pouco mais abrangente, estamos estudando cerca de 400 alunos da Apae de Limeira (SP). Os resultados parciais obtidos até agora são:

Figura 1 – Cromossopatias Clássicas

I. Cromossomopatias Clássicas

■ 1. S de Down	45
Trissomia 21 livre	(43)
Transl. 14;21 herd. (irmãos;2 port)	(02)
2. S.Klinefelter(1 mosaico; 48,XXXY)	04
3. Triplo X (1 mosaico)	04
4. S Turner	03
5. Disg. Gonadal Mista(c/microcefalia)	01
6. Trissomias Parciais(t fam.)(13q;2p)	02
7. Monoss.Parciais(9p;18 anel;18q)	03
8. Adições [(1)(q44);(6)(q27);(1)(p1)]	03
Total	65

Fonte: Pina-Neto, 2017.

Fica evidente além do grande número de casos de síndrome de Down foram detectados um grande número (20) de outras cromossomopatias clássicas, sendo casos de aneuploidias como síndrome de Klinefelter, Triplo X, síndrome de Turner e síndromes estruturais (trissomias parciais, monossomias parciais, adições).

Também foram detectadas 8 microdeleções clássicas, tais como síndrome de Angelman, síndrome de Silver-Russel, síndrome Velocardiofacial, síndrome de Williams e síndrome Tricorinofalângica.

Figura 2 – Alterações por array CGH

III. ALTERAÇÕES por array CGH

■ 1. Duplicação Xp 11.3	
■ 2. Deleção 17q 12	
■ 3. Duplicação Xq 28	
■ 4. Deleção 16p 11.2	
■ 5. Deleção 7q33	
■ Total	05

Fonte: Pina-Neto, 2017.

Também com o uso da nova tecnologia de array CGH da citogenética molecular, foram detectadas algumas novas síndromes de microdeleção/duplicação.

Figura 3 – Síndromes Genéticas

IV. Síndromes Genéticas

■ S. X-frágil(3 famílias;1>10 afet.;outra 2port.)	08
■ S. Noonan	03
■ S. Albright	03
■ Seq. Facio-aurículo-vertebral	02
■ S. ATR-X	02
■ Distrofia Miotônica Steinert (mãe e filha)	01
■ S. Bannayan-Zonana-Riley-Ruvacalba	01
■ S. Cardio-facio-cutânea	01
■ S. Kabuki	01
■ S. Coffin-Siris	01
■ S. Cornelia de Lange	01
■ Esclerose Tuberosa	01
■ S. Atkin	01
■ S. Moebius	01
■ S. MOMO	01
■ S. SOTOS	01
■ S. Seckel	01
■ S. Opitz	01
■ S. Cohen	01
■ S. Hernandez	01

Fonte: Pina-Neto, 2017.

Também detectamos um grande número de síndromes gênicas (35), sendo várias com riscos de recorrência importante.

Figura 4 – Malformações primárias do Sistema Nervoso Central

VI. Malformações primárias SNC

■ 1. Arnold-Chiari II (DFTN)	01
■ 2. Hidrocefalia	02
■ 3. Microcefalia AD	02
■ 4. Macrocefalia Familiar	03
■ Total - 08	

Fonte: Pina-Neto, 2017.

Também detectamos 8 casos de Malformações Isoladas do Sistema Nervoso Central.

Figura 5 – Síndromes Ambientais

VII. Síndromes Ambientais

■ 1. Encefalopatia Hipóxi-Isquêmica	23
■ 2. Síndrome Alcoólica Fetal	10
■ 3. Infecções Congênicas	05
■ 4. Prematuridade	02
■ 5. Hidantoína Fetal	01
■ 6. Kernicterus (?)	01
■ 7. Culturo-Familiar	01
■ Total	43

Fonte: Pina-Neto, 2017.

Como a Apae de Limeira não é a única instituição para deficientes no município, o número de deficiência intelectual por causas não genética é abaixo do esperado pois o que consta é que os mais graves são encaminhados para a outra instituição do município, por isto o número de casos de hipóxia-isquemia é baixo (23), o de prematuridade muito baixo (02), infecções congênitas (05).

1.3 ESTUDOS DAS CAUSAS DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NA APAE DE BALNEÁRIO CAMBORIÚ (SC)

Na Apae de Balneário Camboriú (SC), já avaliamos 178 alunos, sendo 92 adultos e 86 crianças e adolescentes.

Os dados preliminares destas avaliações mostram:

Casos não genéticos: 58 em 206 casos, sendo: encefalopatia hipóxico-isquêmica em 38 casos; prematuridade em 11 casos; Infecções congênitas em 2 casos sendo um caso de Sífilis e 1 caso de Citomegalovirose; Infecções pós-natais 4 casos sendo os 4 de meningite; Kernicterus 1 caso; Bridas Amnióticas: 1 caso e desnutrição: 1 caso;

Casos genéticos: 42 casos, sendo: Cromossomopatias = 20 casos, sendo 13 casos de síndrome de Down (sendo 2 mosaicos), 3 casos de síndrome de Klinefelter sendo um mosaico; 3 casos de síndrome de Turner, 1 caso de Trissomia 3p e 5 casos de microdeleções/duplicações, sendo 2 casos de síndrome de Angelman, 1 de del. 22q11, 1 caso de síndrome de Rubinstein-Taybi e 1 caso de duplicação 22q13. Temos 21 síndromes diversas, sendo 2 afetados por síndrome do X-Frágil de uma família com 9 afetados, e 1 caso de cada uma síndrome: Weaver, Seckel, Banayan-Ruvacalba, Pallister-W, Cardiofaciocutânea, Charcot-Marie-Tooth, Cornelia de Lange, Distrofia miotônica de Steinert, Klippel-Trenunay, Acromegalia, Esclerose Tuberosa, Borgerson-Forsman, Artrogripose distal I, Marfan, Perlman, Sturge-Weber, Aarskog, Facioauriculovertebral;

Malformações do Sistema Nervoso Central: 6 casos, sendo 2 Hidrocefalias congênitas, 1 de esquizencefalia, 2 casos de displasia cortical sendo 1 caso de duplacortex e 1 microcefalia genética Autossômico Dominante.

- Psicoses associadas com deficiência intelectual: 3 casos.
- Disfunção do Sistema Nervoso Central: 1 caso de Landau-Kleffner.
- Ainda temos 96 casos em investigação.

Na fase atual deste estudo (171 casos), chama a atenção a existência de 62 casos não genéticos (36,2%) e 43 genéticos (25,1%). O número de casos de síndrome de Down é relativamente baixo (11), pois em Balneário Camboriú há uma instituição específica para esta síndrome, que tem cerca de 65 pacientes.

Estudos nos municípios sobre o uso nocivo de álcool na gestação

Estudos realizados nos pré-natais através da aplicação do T-ACE:

- Fabbri *et al.* (2002) – MATER/RP=20%;
- Guiliani *et al.* (2003-2005) em Batatais; Altinópolis, Serrana, Nuporanga e Kajuru = 8 a 30%;
- Muschiaroni e Pina-Neto (2006-2007) em Batatais estudando 103 T-ACE positivas x 103 T-ACE negativas. Foi possível re-contactar 50 T-ACE positivos e 46 negativos e entre estes tem 6 com possível SAF e 2 com EFA.

Com estes estudos, ainda preliminares, fica claro o alto uso de álcool por gestantes atendidas nos pré-natais públicos de nossos municípios e que o exame dos filhos gerados evidencia o nascimento de crianças com SAF e efeitos fetais do álcool mais frequente nos grupos de mães com teste positivo para uso de álcool na gravidez.

Fica evidente também que, ao sair da atuação somente em hospitais terciários e nos envolvermos diretamente com as instituições que atendem diariamente deficiência intelectual, passamos a gerar dados muito importantes para conhecermos a nossa realidade sobre as causas de deficiência intelectual em nossas populações. Esses dados são fundamentais para organizarmos estratégias de prevenção primária no Brasil.

Definições dos Grupos de Causas de Deficiência Intelectual

Para melhor compreensão das causas de deficiência intelectual em cada uma das Apaes, é necessário que toda a equipe da instituição busque compreender as diferentes etiologias da deficiência intelectual e os métodos de estabelecer a causa em cada um dos seus atendidos. Para isso, temos que ter claro os grupos de causas e como se estabelece em cada caso a causa principal do agravo intelectual.

As causas não genéticas ou ambientais são identificadas mediante a avaliação das condições da saúde materna durante o período pré-natal, das condições do parto e nascimento e o exame clínico do atendido, o qual pode ser feito pelo pediatra da instituição. As causas comuns não genéticas, como vimos anteriormente, são condições que lesam o sistema nervoso central tais como condições que levam ao sofrimento fetal crônico ou agudo, dificultando a oxigenação do encéfalo, levando a injúria anóxica perinatal, que, ao que parece, ainda é a causa mais comum de deficiência intelectual no Brasil, principalmente dos casos de deficiência intelectual graves. No exame físico deste tipo de atendido, ficam evidentes a microcefalia (ou seja, a diminuição do perímetro cefálico), o desenvolvimento de quadros motores de paralisia cerebral, o aparecimento de crises convulsivas, a ausência de malformações associadas e o quadro de lesões típicas de anóxia nos exames de neuroimagem.

A prematuridade tem um mecanismo semelhante para levar uma criança a desenvolver quadros de deficiência intelectual, ou seja, também apresenta lesões de injúria anóxica. Porém, deve ser diferenciada da anóxia da criança a termo, já que é importante sabermos quantos dos nossos atendidos devem-se às condições do pré-natal que levam à prematuridade, visando estabelecer a prevenção desta condição em nossas comunidades.

É importante sabermos que quanto menor (por exemplo, os abaixo de 1000 g possuem uma chance de cerca de 80% de deficiência intelectual) for o recém-nascido, maiores são as chances de ele desenvolver quadros hemorrágicos e anóxicos no período peri-natal, mesmo que esteja em uma boa UTI infantil. Além dessas infecções congênitas, tais como a toxoplasmose (que parece ser a mais frequente em nossa região), a rubéola congênita, a citomegalovirose, são causas não genéticas importantes e podem ser diagnosticadas e controladas na gestação, sendo de relativa facilidade de diagnóstico pela microcefalia, cataratas, lesões de fundo de olho, surdez, lesões cardíacas, lesões cutâneas, etc.

Entre as infecções pós-natais, a meningite bacteriana é a principal a ser controlada. Em relação a agentes químicos se destacam as ações do álcool na gravidez (tanto a do álcool), como o uso indiscriminado do Misoprostol como agente abortivo.

Em relação às doenças genéticas, a principal encontrada nas Apaes é a síndrome de Down. Devemos indicar o estudo do cariótipo na Síndrome de Down principalmente para os casais jovens que ainda vão ter filhos, pois é preciso identificar

se a criança nasceu com síndrome de Down devido a um acidente genético (com risco de recorrência entre 1 e 2 %) ou se é um caso familiar por translocação balanceada presente em um dos pais (quando o risco teórico de recorrência na irmandade pode ser alto, de 33 a 100%). Uma família de Balneário Camboriú (SC) com quatro casos de síndrome de Down teve o cariótipo avaliado e, ao contrário do que esperava, o resultado do cariótipo foi trissomia 21 livre.

Este caso nos mostra que há famílias com predisposição genética para não disjunção e, portanto, principalmente nos casais jovens, devemos avaliar muito bem a possibilidade de recorrência em casos de novas gestações na família. Quando outros atendidos devem fazer estudo de cariótipo? Esta é uma questão que o geneticista é que deve indicar o cariótipo e ele o fará em todos as deficiências intelectuais leves e, nos graves somente aqueles em que os fatores ambientais foram excluídos e que possuam malformações ou dismorfias associadas. Outra grande orientação para acharmos os casos genéticos é um exame clínico-dismorfológico bem feito do atendido o qual deve ser realizado pelo geneticista.

Também o estudo da genealogia das famílias é outro grande recurso para o diagnóstico das doenças genéticas. Portanto, o geneticista deve ser disponibilizado para todas as Apaes do país. Entretanto, se não for possível, devemos ajudar os médicos das instituições a fazerem este exame.

CONSIDERAÇÕES

Em termos práticos, sugerimos para as Apaes:

- Criar um grupo de prevenção em cada Apae, que promova ações de prevenção primária no município, através da divulgação em nível municipal dos fatores de risco, principalmente o esclarecimento do perigo do álcool e drogas na gravidez, da auto-medicação, a necessidade do acompanhamento pré-natal pelas gestantes (e a melhora da sua qualidade) e de uma boa atenção peri e neonatal no município (a luta pela volta do parto normal);
- Organizar palestras sobre os fatores de risco na gravidez no calendário das escolas do município. Procurar os professores de ciências e organizar o ensino sobre fatores de risco para o desenvolvimento fetal; enfatizar o risco do álcool e das drogas. Por exemplo, desenvolver vídeos sobre fatores de risco para usar nas escolas secundárias do município;

- Realizar um levantamento de todas Apses todas as famílias que possuem mais de um membro afetado por deficiência intelectual e contactar geneticistas disponíveis para orientação de diagnóstico e prevenção. Estas famílias são as mais importantes para o seguimento reprodutivo. Para isto, deve-se organizar grupo de aconselhamento na instituição;
- Procurar junto aos médicos da Instituição a organizar os grupos diagnósticos, procurando ir definindo quais casos são devidos a agentes ambientais (por exemplo, para um pediatra ou neurologista é relativamente fácil estabelecer quem foi afetado por anóxia, prematuridade ou infecções). Neste grupo um exame de neuroimagem auxilia muito o diagnóstico;
- Para os casos mais difíceis, os sindrômicos, fazer fotos evidenciando as características físicas e entrando em contacto com geneticistas disponíveis na região ou mesmo utilizando hoje as consultas *online*, para detalhamento dos diagnósticos e indicação dos exames necessários;
- Oferecer aconselhamento genético e seguimento reprodutivos para os grupos de alto risco genético de recorrência;
- Atuar nas equipes de pré-natal do município conscientizando sobre a questão do controle da qualidade do pré-natal e parto e organizando a aplicação de um instrumento de detecção do uso nocivo do álcool na gestação (T-ACE ou AUDIT). Uma vez detectada uma gestante em uso nocivo, colocá-la urgente em contacto com a equipe de saúde mental do município;
- Organizar junto ao Posto de Saúde da Família do município a detecção casa a casa de pessoas com deficiência do município e repassar ao Posto de Saúde da Família (PSF) as famílias em risco genético alto para deficientes, para seguimento reprodutivo e médico da família.

Prof. Dr. João Monteiro de Pina-Neto²

Este capítulo se destaca como um dos mais importantes deste Documento Norteador. Aqui será explicada a base do exame clínico de uma criança com deficiência, o qual será exposto de forma a independizar a equipe de prevenção primária das Apaes para o estabelecimento do diagnóstico clínico e etiológico de cada um dos atendidos nestas instituições, para que a equipe conheça mais a situação de saúde dos seus atendidos e possa rever os planos terapêuticos, agora com maior embasamento sobre cada diagnóstico e poder ajudar de forma mais efetiva o desenvolvimento global pessoa com deficiência.

Fluxograma Clínico

Quando atendemos uma pessoa com deficiência, visamos o estabelecimento do diagnóstico clínico e etiológico de forma mais rígida possível, em uma sequência que envolve os seguintes procedimentos:

- Identificação do propósito (propósito é definido como o atendido, ou seja, o aluno da Apae através do qual estamos iniciando a avaliação): nome completo, data de nascimento e idade, sexo, etnia, naturalidade (é fundamental nas Apaes saber o município onde o atendido nasceu, pois neste município foi gerada a deficiência e é sobre ele que deveremos atuar na prevenção de outros casos) e procedência;
- Identificação dos pais:
B1 (é a sigla que usamos para pai): nome do pai, idade e local de nascimento;
C1 (é a sigla que usamos para mãe): nome da mãe, idade e local de nascimento.

Em seguida faz-se a pergunta explícita muito importante: (VOCÊS SÃO PARENTES, POR EXEMPLO, SÃO PRIMOS?) É fundamental saber se há parentesco — consanguinidade entre os pais. Se forem parentes, estabelecer exatamente o grau

² Genética Médica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

de parentesco, pois o casamento entre parentes favorecem as doenças genéticas do tipo autossômicas recessivas e multifatoriais. Os casamentos entre parentes mais prevalentes são entre primos e tio-sobrinha. Sendo primos, devemos estabelecer o grau: primos de 1º grau são os filhos de dois irmãos; primos de 2º grau são quando casam um primo de 1º grau com o filho de um primo de 1º grau, ou seja, casam-se pessoas de gerações diferentes os primos de 3º são os filhos de primos de 1º grau. Depois, pergunta-se a C1 (ou seja, à mãe) quantas gravidezes (Gn) ela teve no total e, em seguida, quantos foram de parto normal (Pn), quantos de cesariana (Cn) e quantos abortamentos (An). Então, define-se GnPnCnAn;

Em seguida, faz-se um levantamento e registra-se cada uma das gestações: 1ª gestação, nome, idade, sexo e estado de saúde – se está vivo e se está bem: se foi aborto registra-se de quanto tempo, se foi espontâneo ou não, se foi esclarecida a causa; se foi natimorto, de quanto tempo, se tinha ou não anomalias congênitas, se eram parecidas com as do propósito; 2ª e demais gestações esclarecendo caso a caso a situação de cada um dos filhos; se houver outro afetado registrar também a história da doença deste irmão e marcar para examinar. Se já houver ocorrido outros casamentos do pai ou da mãe com outras pessoas (o que está se transformando em fato muito frequente), deve-se registrar exatamente quem é filho de quem e todos os companheiros. Quando é finalizado a avaliação da irmandade se faz obrigatoriamente outra pergunta: "Há outro(s) caso(s) semelhante ao propósito que vocês conhecem na família?" Se houver, estabelecer o parentesco fazendo-se o registro através da construção do Heredograma Escrito. O heredograma desenhado só é realizado após o heredograma escrito, o desenho pode não caber no papel. Por incrível que pareça, a grande maioria dos casos de deficientes são únicos na família (80-85%) sendo o heredograma muito simples de ser obtido. Nas doenças neurológicas degenerativas genéticas e nas doenças hematológicas genéticas é muito comum grandes heredogramas com muitos afetados. Fogem desta regra as doenças de herança ligadas ao cromossomo X aonde frequentemente temos muitos afetados (por exemplo, deficiência intelectual ligada ao cromossomo X tipo do síndrome do X-Frágil); a herança ligada ao X é um mecanismo perverso de transmissão de deficiências em uma família.

Método de Construção do Heredograma Escrito

Usamos um sistema de letras para identificar as gerações e os graus de parentesco: a letra A é da irmandade do propósito, sendo A1 o propósito e os outros irmãos A2, A3, A4, etc na ordem de nascimento. Anota-se o nome, sexo, idade e condição de saúde de cada uma. Para a irmandade do pai usa-se a letra B, sendo o pai B1 e seus irmãos B1,

B2, B3 etc, na ordem de nascimento; os filhos de cada irmão do pai B2.1, B2.2 etc. Na irmandade da mãe usa-se a letra C, sendo C1 para a mãe e C2, C3, etc para os irmãos da mãe e seus filhos C 2.1, C2.2, etc. Para os avós paternos usa-se D1 para o avô paterno e E1 para a avó paterna. Para os avós maternos usa-se F1 para o avô materno e G1 para avó materna. Quando o propósito tem filhos, usa-se a letra H para seus filhos. Depois de se ter obtido o heredograma escrito, faz-se o heredograma desenhado usando-se os símbolos clássicos:

- **Antecedentes Pessoais:** Em seguida passa-se a obter os antecedentes pessoais do propósito. Estes são obtidos como antecedentes pré-natais, perinatais e pós-natais até a situação da doença que é o motivo da consulta ou seja, nesta fase é que se obtém a História da Moléstia Atual (HMA);
- **Antecedentes Pré-Natais:** Duração da gestação em meses ou semanas (ou seja, se houve ou não prematuridade); pergunta-se a situação de saúde da gestante durante a gravidez, se fez pré-natal, quando começou, quantas consultas, se houve algum sintoma de alguma doença como hipertensão, diabetes gestacional ou não, se teve ocorrência com sangramentos e contrações, uso de medicamentos quem receitou e porque, resultado dos exames, inclusive de ultrassom (muito importante, pois as malformações são hoje detectadas em 80% dos casos; se houve retardo de crescimento intrauterino, etc); início e intensidade dos movimentos fetais;
- **Antecedentes Perinatais:** Tipo de parto (normal, também chamado vaginal, ou cesariano); em caso de cesariano, especificar motivo e por quem foi indicado, ou se foi eletivo, se entrou em trabalho de parto e a duração do parto, local do parto (domiciliar ou hospitalar), qual o hospital, as condições de nascimento, se nasceu bem ou se houve anóxia, verificar na carteira de saúde a idade gestacional, o índice de apgar, o peso, a estatura, o perímetro cefálico e o perímetro torácico, se foi observada alguma anomalia congênita, qual e descrever, se a criança foi logo para o quarto ou se foi para incubadora ou UTI neonatal, se sugou o seio e havia engasgos ou refluxo, se fez fototerapia, o tempo de permanência na maternidade e as condições na alta;
- **Antecedentes Pós-Natais:** Ganho de peso, tipo de aleitamento, doenças e internações, evolução dos marcos motores (sustento cefálico, sentar sozinha, ficar de pé, andar), desenvolvimento da fala, fechamento

da fontanela, aparecimento dos dentes, se houve ou há hipotonia ou hipertonia, se há ou houve crises convulsivas, uso de medicações e descrever quais e resultados; descrever o início dos sintomas e sinais patológicos que levaram a criança ao médico (obter a HMA). Ter claro quem encaminhou para relatórios posteriores.

Exame Físico

Este é dividido em 3 etapas:

- **D1 – O Exame Clínico Geral:** São realizados todos os procedimentos de semiologia médica necessários principalmente à ausculta cardíaca (sopros cardíacos?), a palpação abdominal (visceromegalias?), etc;
- **D2-O Exame Neurológico:** Em crianças com atrasos de desenvolvimento, usar os exames neurológicos evolutivos do 1º ano, entre 2 e 7 anos, ou do adulto. Definir se há: hipotonia e se esta tem maior probabilidade de ser de origem central ou periférica, hipertonia, incoordenação motora (ataxias), movimentos anormais, estereotípias, sinais piramidais, extrapiramidais, cerebelares, de sistema nervoso periférico. Devemos estabelecer se é claro o Atraso Neuropsicomotor (ANPM), o qual é o diagnóstico para crianças até 3 anos de idade. Acima desta idade devemos questionar aos profissionais da psicologia se há **deficiência intelectual**, o que é avaliado através da aplicação de testes ou escalas de desenvolvimento. Como padrão, usamos o exame neurológico evolutivo de 1º ano de Aron Diamant (EDUSP) e o exame neurológico evolutivo de 2 a 7 anos de Lefevre (Ed. Sarvier). Como diferenciar hipotonia de frouxidão ligamentar? Provas de frouxidão: polegar contra a mão, dedos contra a mão, extensão dos cotovelos, extensão dos joelhos e pé contra perna; provas de hipotonia: sinal do cachecol, ângulo poplíteo, sustentar criança com mão no abdômen e ver posição da cabeça e pernas. Para distinguir hipotonia central e periférica, observar principalmente se há manutenção da força muscular, por exemplo, se a criança mantém membros contra a gravidade e a presença ou ausência de reflexos tendíneos;

- **D3 – Exame Dismorfológico (Dismorfologia Clínica):** Exame essencial a ser realizado na pessoa com deficiência intelectual. Resulta da aplicação do exame da anatomia externa do propósito, determinando a presença ou não de dismorfias ou variantes patológicas da anatomia, principalmente do crânio, face, membros e genitália externa. As dismorfias são anomalias congênitas anatômicas (estruturais), geralmente associadas às mais diversas síndromes malformativas envolvidas com as deficiências intelectuais, sendo o seu delineamento uma arte que deve ser desenvolvida por todos os que estudam as deficiências intelectuais, pois ajudam decisivamente no delineamento das inúmeras síndromes descritas associadas com deficiência intelectual.

Devemos conhecer os dados antropométricos de cada paciente que é avaliado. Principais dados antropométricos: estatura (sentada e total); peso e perímetro cefálico (são os principais). Devemos usar tabelas de referência, sendo que usamos mais as tabelas americanas, que são produzidos utilizando a metodologia correta com brancos e negros, o que a aproxima mais da realidade brasileira. Estes dados antropométricos devem ser complementados à medida do necessário com outras medidas, por exemplo, quando se quer saber a exata forma do crânio os Diâmetros Anteroposteriores (DAP) e Diâmetro Transverso (DT), fazendo-se depois a relação DT/DAP, quando há suspeita de hipertelorismo ocular ou telecanto, as distâncias intercantais interna e externa; quando há suspeita de braquidactilia, o tamanho da mão e do dedo médio, orelhas grandes medir a orelha, micropênis medir o pênis com régua, etc.

Exame Morfológico do Crânio

Elementos Anatômicos Importantes:

- Ossos, suturas e fontanelas;
- Couro cabeludo;
- Cabelos;
- Tamanho;
- Modo de medir: mede-se o perímetro cefálico com fita métrica – pontos de referência: glabella e inion. Expressar em valores absolutos e relativos (pela idade altura do paciente);
- Alterações: macrocefalia e microcefalia.

Forma do Crânio:

- Modo de determinação: compasso – craniômetro ou pelvímetro – há tabela com fita métrica, por exemplo, no livro de Diament da EDUSP;
- Medidas: diâmetro anteroposterior (DAP – glabella até inion); diâmetro transverso (DT – bossas parietais);
- Cálculo do Índice Cefálico (IC);
- $DT/DAP \times 100$ valores de normalidade: 76 – 80.9 %.

Formas Normais – seguem os biotipos:

- Longilíneo – Dolicocefalia;
- Normolíneo – Mesocefalia;
- Brevilíneo – Braquicefalia.

Alterações (Formas Anormais):

- Braquicefalia Anormal - $IC > 81\%$;
- Dolicocefalia Anormal - $IC < 76\%$; a escafocefalia é um sub-tipo da dolico anormal, com forma de casco de navio;
- Achatamento Occipital - É diferente da braquicefalia; redução da convexidade;
- Proeminência Occipital - Aumento da curvatura.

Alterações da forma devido a crânio-sinostoses:

- Plagiocefalia;
- Dolicocefalia;
- Escafocefalia;
- Braquicefalia;
- Trigonocefalia;
- Turricefalia (alto, com redução Diâmetro Anteroposterior e Diâmetro Transverso) – Acrocefalia (cone); Oxicefalia (fechamento de todas as suturas com microcefalia); Crânio em Trevo.

Exame do couro cabeludo/cabelos

Exame dos redemoinhos:

- Padrão Normal: São no sentido horário; refletem forças do crescimento cerebral; maioria possui um redemoinho, sendo parietal, lateral á linha média, próximo do vórtex; 50% D, 30% E e 14% na linha média; 10% direção anti-horária. Condições que se desenvolvem entre 10-16 semanas podem alterar o padrão. Exemplo: Microcefalia severa desloca da região parietal para occipital. Posições anômalas (parietal, pósteroinferior, etc) podem refletir deficiência intelectual grave;
- Linha dos Cabelos: Anterior (frontal alto); Bico de viúva. Posterior: baixa implantação (geralmente em tridente e associado a pescoço curto, ou alado ou com sobra de pele).

Exame da Face

Origem embriológica da face: a face provem de 3 processos:

- A origem embriológica da face envolve 3 processos. Primeiramente, o processo fronto-nasal forma a face média. O segundo e terceiro processo, que provêm dos arcos branquiais, formam as faces laterais.

Medidas mais usadas na face:

- Distância Intercantal Interna (DII) e Externa (DIE); estabelecem hipertelorismo ocular e telecanto;
- Fenda palpebral (estabelece blefarofimose);
- Tamanho da orelha.

Outras:

- Tamanho da boca; altura da face; altura frontal; tamanho do fitro; largura da face.

Elementos Anatômicos da Face:

- Fronte e sombrancelhas;
- Órbitas, olhos e malar;

- Nariz: raiz, dorso, ponta, columela, base, narinas, asas genianas;
- Boca, filtro e mento;
- Lábios, palato e dentes;
- Orelhas: tamanho, posição e elementos: baixo relevo (escafa, concha), alto (hélix, anti-hélix, trago, anti-trago e lóbulo).

Forma da Face

- Larga: distância bizigomática e bigonial; grotesca;
- Longa: altura – nasion ao gnation; achatada; estreita; envelhecimento precoce; redonda; face pequena; face quadrada; triangular;
- Termos não anatômicos: hipomímica ou pouco expressiva; hipotônica; miopática.

Exame das Regiões da Face:

- Fronte: Aspecto (larga, estreita, proeminente, aplanada, com pregas verticais, bossas acentuadas, metópica: deprimida ou proeminente-palpável); padrões alterados da implantação anterior dos cabelos refletem desenvolvimento alterado Hipertelorismo: bico de viúva; criptofalmia: projeção anormal dos olhos; anotia/microtia: projeção para a face lateral;
- Supercílio: proeminente, deprimido;
- Sobrancelhas: forma (arquedas, grossas, horizontais, esparsas, expandidas lateralmente; sinofre);
- Periorbital (ablefaron, anquiblefaro, blefarofimose, criptofalmo, ectropion-entropion, epicanto, epicanto inverso, hipo ou hipertelorismo, telecanto ou distopia canthorum, enoftalmo ou exoftalmo, órbitas fundas);
- Cílios (ausentes, longos, esparsos);
- Pálpebras (cleft; lagofalmo; ptose, coloboma). Carúncula (ausente, fechado, ectópico). Fendas Palpebrais (para cima/para baixo; longa, blefarofimose);
- Olhos (proptose; coloboma de íris; estrabismo; nistagmo; anoftalmia ou microftalmia).

Exame do nariz e filtro:

- Aspecto geral: Longo/curto; largo/estrito; proeminente; bulboso; bífido;
- Raiz: Alta/baixa; larga/estreita;
- Dorso ou Ponte Nasal: Larga/estrito; longo/curto; concavo/convexo;
- Base Nasal: Estreita/larga; antiveritada/horizontal/deprimida;
- Ponta: Larga/estreita; bífida; desviada; deprimida;
- Asa: Espessa/fina; antevertida/lateralizada;
- Columela: Grossa/fina; saliente para baixo; inserção alta/baixa;
- Narinas: Antivertidas/horizontais/descendentes; formas;
- Filtro: Bem marcado/liso; forma (ovóide, trapezóide); longo/curto; largo/estrito; em tenda;
- SAF: Características Faciais - blefarofimose, filtro longo e pouco marcado, orelhas com *rail road*, lábios superiores finos.

Exame dos lábios, boca e região oral:

- Boca: Tamanho (macrostomia; microstomia);
- Forma: Arco de cupido (ausente/proeminente); mordida aberta ou cruzada;
- Comissuras: Para cima/para baixo; *pit* comissural;
- Lábios: Sulco nasolabial proeminente/apagado;
- Lábios grossos (evertidos) finos em tenda;
- Frênuolos: Acessório/anquiloglossia;
- Gengivas: Hipertrofia gengival; Alvéolos: sinequia oral;
- Palato: Mole, duro, úvula, principalmente se há fendas ou úvula bífida;
- Dentes: Macro e microdontia/erupção atrasada/má-implantação/diastema/incisivo único/oligodontia/supranumerários/fusionados/ dentes neonatais;
- Língua: Grande/bífida/lobulada/fissurada/lisa; glossoptose;
- SAF: Características dos Labios em relação à raça ou etnia (há figuras que mostram gradações da ação do álcool na gestação).

Exame das orelhas:

- Posição: Baixo implantadas; rotação posterior; proeminentes;
- Tamanho: Anotia/microtia/macrotia;
- Formas: Em xícara (*cupped*)/amarrotada(*crumpled*)/satírica em concha (*shell*)/*stahl ear/lop ear*/criptotia;
- Hélix: Fendido; sobredobrado/pouco marcado; achatado parte vertical (*crimped*); cabeça (*crus*) ausente, proeminente/serpiginoso;
- Anti-hélix: Ausente/proeminente/prateleira(*shelf*)/angulado/pregas extras;
- Trago: Proeminente/bífido/duplicado/apagado;
- Anti-trago: Bífido/proeminente/evertido/apagado;
- Lóbulo: Ausente/preso/fendido/para cima/grande/sulcado;
- Concha: Pregas extras;
- *Pit e Tag*: Pré-auricular; auricular;
- SAF: Alterações das orelhas (*Rail Road*).

Exame dos membros:

- Exame das proporções;
- Medidas: Altura/envergadura relação = segmento superior(SS) - Segmento Inferior (SI) Relação SS/SI = Mão = Dedo médio = Relação = em %;
- Proporção tronco-membros: Membros curtos, membros longos, tronco curto;
- Proporção entre segmentos dos membros: rizomelia, mesomelia, acromelia, focomelia, hemimelia, amelia, mãos e pés pequenos ou grandes, braquidactilia, aracnodactilia (critérios = sinal do punho e dos polegares), encurtamento de metacarpianos/tarsianos, hipoplasia de falanges, afilamento ou alargamento de falanges;
- Classificação das Hemimelias: Longitudinal/transversal; terminal/segmentar;
- Manobras para detecção de Aracnodactilia: Abarcar o punho com o polegar e o 5º dedo; Flexionar o polegar sobre a palma da mão e depois flexionar os outros dedos sobre o polegar.

Exame da mobilidade articular (ATIVA E PASSIVA):

- Cintura escapular;
- Cotovelos: Extensão/flexão;
- Punhos: Extensão/flexão;
- Prono-supinação;
- Dedos: Extensão/flexão;
- Camptodactilia;
- Artrogripose;
- Cintura pélvica;
- Luxação de quadril;
- Joelhos: Extensão/flexão;
- Pés: Extensão/flexão/rotação;
- Artelhos: Extensão/flexão;
- Presença ou não de pterígios;
- Exame para frouxidão ligamentar;
- Extensão dos cotovelos;
- Extensão do 1º e 5º dedos em direção aos punhos;
- Extensão dos dedos em direção ao dorso da mão;
- Flexão dos pés em direção à perna;
- Extensão dos joelhos: Fazer diferencial entre frouxidão e hipotonia (manobras de hipotonia = cachecol, sustento do pescoço, landau, ângulo poplíteo).

Exame das mãos:

- Atitude: Normal; desvio radial; desvio cubital;
- Regiões Palmares: Hipotenar e tenar (relevo e posição);
- Pregas de Flexão: Dupla de transição única de Sidney, profundas, ausentes;

- Regiões do Dorso: Encurtamento dos metacarpianos; retificação do bordo cubital; estreitamento do dorso;
- Dedos: Número: Polidactilia pré-axial ou pós-axial (A/B), adactilia, oligodactilia, ausência parcial de dedos;
- Pregas de Flexão: Normal, ausentes, não paralelas;
- Desvios de eixo: Radial, cubital, clinodactilia;
- Separação/fusão: Sindactilia cutânea ou óssea; completa ou parcial;
- Falanges: Encurtadas (braquitelefalangia), alongadas (dedos longos), afinadas, dedos sobrepostos, clinodactilia, camptodactilia, adactilia, dedoscônicos, alargamento distal (baqueta), em tridente, *sandal gap*, macrodactilia;
- Unhas: Bífidas, côncava, hiperconvexa, fusionadas, estreitas, pit, unha em cume, curtas, fendidas, pequenas, espessas ou hiperceratóticas, delgadas;
- SAF: Características das mãos – *Hockey stick*.

Exame dos pés:

- Atitude: Normal, equinovaro, calcâneoalvo, metatarso aducto;
- Região Dorsal: Metatarsiano curto, pés longos, pés largos, pés estreitos, sindactilia óssea dos metatarsianos, ausência parcial dos pés (tarso completo ou parcial), pés em fenda;
- Curvatura plantar: Pés cavus, pés planos;
- Desvios de eixo: Desvio tibial, desvio fibular, metatarso aductus;
- Separação/fusão: Sindactilia cutânea ou óssea, completa ou parcial;
- Artelhos: Número – polidactilia pré-axial (A/B) ou pós-axial; ectrodactilia; aumento do intervalo entre 1º e 2º artelhos;
- Falanges: Alargamento de hálux, ausência de hálux, ausência de falanges, artelho em martelo (*hammertoe*), longos, curtos, finos, espaçados, cônicos, falanges distais curtas;
- Unhas: Idem;
- Outras Anomalias: *Pads* digitais, constrição digital por bandas, apodia, mãos e pés em fenda, aqueiria, calcâneo proeminente associado a planta convexa (*rocker bottom*), polegar aduzido ou cortical, polegar de caroneiro, polegar trifalângico.

Análise do fenótipo

- De diagnóstico clínico, ou seja, qual é a doença que o paciente possui. Este é o momento mais importante do processo.

Para isto precisamos das seguintes definições:

- **Anomalia Congênita:** Toda alteração presente ao nascimento, seja anatômica, funcional, bioquímica ou comportamental;
- **Malformação Congênita:** Defeito estrutural (anatômico) primário (por defeito do primórdio do órgão), ou seja, o defeito já está presente inerentemente;
- **Deformação Congênita:** Defeito estrutural que surge por ação de forças externas mecânicas que agem no órgão. O primórdio do órgão é normal;
- **Disrupção Congênita:** Defeito estrutural que surge por ação de agentes externos (teratógenos) que destroem o desenvolvimento normal dos tecidos. O primórdio do órgão é normal;
- **Displasia Congênita:** Defeito estrutural que surge de alterações primárias na histogênese, produzindo alterações na estrutura dos tecidos. O primórdio do órgão já é anormal;

Objetivo: Estabelecimento do Diagnóstico Clínico;

- A partir da história e exame físico define-se os dados positivos;
- Precisamos definir se é: uma anomalia congênita isolada?;
- Duas anomalias congênitas: Geralmente uma principal e outra associada?;
- **SEQUÊNCIA:** Quando temos uma anomalia congênita primária e outras anomalias derivadas (ou secundárias) embriologicamente dela;
- **SÍNDROMES:** Quando temos duas ou mais anomalias congênitas primárias com ou sem anomalias secundárias derivadas, formando um padrão sindrômico;

- **ESPECTRO:** Quando um padrão de associação de anomalias primárias não constitui uma síndrome e nem uma sequência e tem amplo envolvimento de diferentes sistemas;
- **ASSOCIAÇÃO:** Associação de anomalias com frequência estatística significativa (estocástico), em que não se conhece a base embriológica (patogênica) ou etiológica.

Classificação das Sequências:

- Malformativas;
- Deformativas.

Classificação das Síndromes:

- De exame físico;
- Patogênicas;
- Etiológicas: genéticas e não genéticas.

PRINCIPAIS SEQUÊNCIAS MALFORMATIVAS, DEFORMATIVAS, ESPECTROS E ASSOCIAÇÕES

Principais Sequências Malformativas:

- Sequência mal formativa do Defeito de Fechamento do Tubo Neural (DFTN): A anomalia primária é o não fechamento do tubo neural, caracterizadas no polo superior pela anencefalia ou encefalocele e no polo posterior pela espinha bífida e as 2 as a hidrocefalia, os pés tortos, a incontinência urinária;
- Sequência mal formativa da HOLOPROSENCEFALIA: Holo = único. Prosencéfalo = cérebro anterior, defeito da não indução do prosencéfalo pelo mesoderma pré-cordial com holoprosencefalia (alobar, semilobar ou lobar), acompanhado de malformações da face média (hipotelorismo, ausência de osso nasal, lábio leporino central, ausência de dente incisivo superior);

- Sequência Fronto-Nasal: Defeito primário do processo fronto-nasal, com hipertelorismo ocular, nariz bífido, fenda labial e/ou palatina;
- Sequência Facio-Aurículo-Vertebral: Defeito 1º dos arcos branquiais, alterando a face lateral com mal formação das orelhas, surdez de condução, micrognatia, lábio ou palato fendidos, alterações de vértebras cervicais;
- Sequência da Displasia Caudal: Defeitos derivados do mesoderma caudal, com alterações dos ossos do sacro e bacia, havendo hipoplasias ou aplasias destes ossos. São muito relacionadas ao diabetes mellitus ou gestacional.

Principais Sequências Deformativas:

- Sequência da Apresentação Pélvica: Com o feto sentado se desenvolvem deformações decorrentes da pressão exercida pelo útero sobre o crânio (cabeça alongada - *breech skull*), estiramento das pernas e joelhos *recurvatum*, assimetrias de face, assimetrias de membros;
- Sequência da Apresentação de Face: Achatamento acentuado da face com achatamento nasal, nariz de boxer, micrognatia;
- Sequência da Malformação Uterina: Deformação decorrente da compressão do feto;
- Sequência do Oligoâmnio ou de Potter: Deformidades decorrentes da compressão do feto: face assimétrica, nariz de boxer, orelhas deformadas, hipoplasia pulmonar por falta do líquido amniótico para desenvolver os pulmões, deformações de mãos e pés. Esta sequência pode ser decorrente da ruptura precoce do amnion por tentativa de aborto.

Principais Associações Malformativas:

- VACTERL: V = Malformações vertebrais; A = Malformações anais; C= Malformações cardíacas; TE – Malformações traqueoesofágicas; R = Malformações renais; Limb = Malformações de membros;
- MURCS = Defeitos derivados de malformações dos ducto de muller – vagina em fundo cego com ausência de colo e corpo do útero, ausência de trompas;

- Nesta fase se definem, então, os **dados positivos** do paciente e faz-se a análise do fenótipo, ou seja, se é uma malformação isolada, se é uma sequência malformativa, deformativa ou disruptiva ou se é uma **síndrome malformativa**. Se for uma síndrome malformativa, escolhem-se as **entradas**, ou seja, as malformações primárias, e utiliza-se estas em um Programa de Diagnóstico de Síndromes Malformativas para estabelecer-se as **hipóteses diagnósticas**, procedendo-se em seguida o **diagnóstico diferencial** e solicitando os **exames complementares** necessários para definir-se tanto o diagnóstico clínico como o etiológico. Nós usamos rotineiramente o programa *online possum/ossum*, uma marca procedente da Austrália, havendo necessidade de assinatura para uso *online*. Na área da deficiência intelectual, usamos muito os exames de imagens do sistema nervoso central, o cariótipo com bandeamento G, os testes moleculares, principalmente para a síndrome do X-Frágil, os exames metabólicos para erros inatos do metabolismo e os novos exames da genética tais como o MLPA (mais barato para a detecção de microdeleções/duplicações) ou o *CGH-array* e, por último, o Exoma ou Genoma (estes últimos exames em situações específicas pelo seu alto custo).

Prof. Dr. João Monteiro de Pina-Neto³

Conceito de Teratologia

Estudo dos fatores que alteram o crescimento e o desenvolvimento pré-natal, entretanto, refere-se mais ao estudo dos fatores não genéticos. Não é memorizar uma lista de, “teratógenos” simplesmente. Os efeitos teratogênicos abrangem anomalias estruturais ou funcionais, incluindo atrasos de crescimento intrauterino, distúrbios comportamentais e/ou de aprendizado. É uma ciência surgida na década dos anos 50 do século passado em virtude da tragédia da Talidomida e da Pandemia da Rubéola.

Conceito de Teratogenicidade

A capacidade de um determinado agente físico, químico ou biológico de alterar o desenvolvimento embrionário ou fetal, sendo definido, segundo sua natureza, dose, via de exposição e tempo gestacional. Também é uma função da suscetibilidade genética da mãe e/ou feto.

Diferença entre Teratógenos e Mutagênicos

Consideramos um teratógeno o agente capaz de alterar o desenvolvimento pré-natal por atuar nos tecidos embrionários ou fetais, não atingindo ou não alterando o DNA fetal. Desencadeia alterações somáticas, as quais não são herdadas pelos filhos dos afetados. Os mutagênicos são agentes que alteram o DNA, produzindo mutações e, portanto, produzindo doenças genéticas, sendo passível de transmissão para os filhos do afetado.

Agências e Serviços de Informação em Teratógenos

TERIS: ([//depts.washington.edu/~terisweb/teris/index.html](http://depts.washington.edu/~terisweb/teris/index.html))

REPROTOX: ([www. Reprotox.org](http://www.Reprotox.org))

SIAT's: (www.gravidez-segura.org.br)

³ Genética Médica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

No Brasil, sendo o principal Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Infelizmente, a maioria dos mecanismos patogênicos permanece não conhecida, barreiras na saúde pública persistem e a meta da prevenção primária permanece substancialmente não realizada (Friedman e Hanson, 2009).

Caracterização do Processo Teratogênico

Age produzindo morte celular, alteração do processo de crescimento ou diferenciação tecidual, destruindo estruturas normais (disrupção).

Indicadores de teratogenicidade: infertilidade ou perda fetal; retardo de crescimento intrauterino; alterações da morfogênese (disrupções); alterações no funcionamento do sistema nervoso central. Geralmente afeta múltiplos órgãos/sistemas. Não há especificidade teratogênica, alteração tecidual, mas há sempre um certo padrão distintivo de desenvolvimento anormal.

Fatores Relacionados com a Ação dos Teratógenos

Um fator crítico para a teratogênese é o estágio do desenvolvimento do embrião ao tempo da exposição: o período mais crítico é entre duas e oito semanas após a concepção. O quadro clínico completo da talidomida só ocorre se esta atua entre o 27º e o 44º dia após a concepção; os inibidores da enzima conversora da angiotensina só produzem insuficiência renal e oligoâmnio no final da gestação; os agentes infecciosos podem produzir necrose e disrupção tecidual em qualquer fase; agentes que produzem compressão fetal podem produzir deformações no 3º trimestre.

A dose é outro fator crítico para a teratogênese. Os efeitos teratogênicos só ocorrem quando se atinge a dose disparadora. Este efeito da dose é importante em tentativas de suicídio, abuso de drogas, exposições ocupacionais e uso crônico.

Outro fator crítico é a via de exposição. Por exemplo, o azul de metileno quando usado em amniocentese genética em gêmeos tem risco de 20% para atresia intestinal e não tem por via oral ou tópica.

Mais um fator crítico é o genótipo materno e/ou fetal que podem afetar a sensibilidade celular, transporte placentário, metabolismo, ligação com receptores, distribuição tecidual. Por exemplo, Gêmeos Monozigóticos (MZ) e Dizigóticos (DZ) expostos igualmente ao álcool tiveram concordância de Síndrome Alcoólica Fetal 5 em 5 em Monozigóticos e somente 7 em 11 em Dizigóticos; em 2 pares de Dizigóticos um tinha Síndrome Alcoólica Fetal e o outro efeitos do álcool somente; em 2 outros pares um só efeitos do álcool e o outro normal (Streisguhte e Dehaene, 1993).

Principais Categorias de Agentes Teratogênicos

Agentes Infeciosos

Produzem inflamação e morte celular, levando a disrupções dos tecidos fetais, produzindo morte, ou atraso de crescimento intraútero, anomalias congênitas e, quando no sistema nervoso central, microcefalia, calcificações, epilepsia, alterações motoras e do tônus (liberação piramidal), auditivas (surdez neurosensorial), visuais (corioretinite, catarata e microftalmia) e deficiência mental (paralisia cerebral). É comum prematuridade e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG). Pode haver sinais de SEPSIS tais como pneumonite, hepatite com hepatoesplenomegalia e icterícia, alteração da coagulação como petéquias e púrpura, *rash* cutâneo e certos tipos de cardiopatias congênitas tais como estenoses vasculares e alteração do fluxo sanguíneo. São os únicos teratógenos que se podem diagnosticar especificamente por exames sorológicos (por exemplo, TORCH), culturas, reação em cadeia da polimerase (PCR).

Principais Infecções Congênitas

Rubéola Congênita

A prevenção é possível pela **vacinação** e é contraindicada em mulheres grávidas. Porém a vacinação inadvertida não aumentou o risco de embriopatia. O diagnóstico imunológico ou molecular pode ser feito no 2º trimestre de gravidez, mas não distingue entre casos com a embriopatia daqueles assintomáticos ao nascimento. O ultrassom fetal pode detectar principalmente o atraso de crescimento, alterações cardíacas e sinais de infecção como hidropsia e alterações viscerais ou placentárias. A embriopatia tem sinais e sintomas muito variáveis, sendo que 40-85% das crianças de mães com sorologia comprovada no 1º trimestre apresentam sinais/sintomas. Principais sinais: microcefalia, catarata, cardiopatia e surdez congênita.

Citomegalovírus

É talvez a infecção congênita mais relacionada à deficiência intelectual, alterações do sistema nervoso central e surdez nos Estados Unidos (EUA) (Stagno, 2001). Não há vacina e a infecção natural não protege completamente de infecção subsequente a mãe ou o feto, mas o risco de infecção fetal sintomática é maior em mulheres que desenvolvem infecção primária nos seis primeiros meses de gestação.

Cerca de 0,2 a 2,2% dos recém-nascidos são infectados, mas somente 10% destes são sintomáticos. Entre os assintomáticos, cerca de 10% a 15% desenvolvem atraso neuromotor, surdez, deficiência intelectual, alterações motoras e da coordenação, distúrbio comportamental e coriorretinite.

O ultrassom fetal pode detectar sinais de infecção. Os testes invasivos devem ser usados, mas não distinguem entre sintomáticos e assintomáticos.

Vírus Varicella-Zoster

O risco da infecção congênita é de 2% ou menos dependendo da idade gestacional, sendo mais suscetível entre 13-20 semanas, sendo o risco maior para varicela do que zoster materno (Enders *et al.*, 1994).

São comuns anomalias cutâneas tais como escaras, vesículas, hipoplasia cutânea, hipoplasia falangeal e de membros. O ultrassom pode detectar algumas anomalias, mas não há método de confirmação por exames invasivos. É recomendada a imunização passiva com imunoglobulina até 96 horas da exposição de grávida soronegativa ao zoster ou varicela. Não previne a transmissão fetal se a grávida já está sintomática; também não está comprovado que o aciclovir previna a infecção fetal. A vacinação para varicela é contraindicada na gestação. A varicela confere boa imunidade, mas este vírus pode ser reativado e produzir zoster.

Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

As taxas de transmissão vertical variam entre 14% a 25% quando não há tratamento materno instituído (Rodriguez *et al.* 1997). O tratamento materno reduz em 2/3 o risco de transmissão vertical. Não há evidências de risco teratogênico para o tratamento.

A infecção congênita pode ter dois cursos clínicos nas crianças não tratadas: uma parte tem curso crônico, que lembra a AIDS no adulto, porém de 10-25% se tornam sintomáticos no 1º ano com progressão e morte rápida. Não são comuns malformações.

Parvovírus B19

Causa na criança o eritema infeccioso. No adulto um *rash* cutâneo ou artropatia, mas frequentemente é assintomático. Infecção congênita pode levar a anemia severa, hidropsia e morte, porém, a hidropsia pode ter resolução espontânea. O risco da infecção congênita é de 25-50% dos casos de infecção materna primária; o risco de perda fetal é de 2-9%. Sintomas pós-natais são raros, sendo os mais relatados persistência da anemia, miocardite, miosite, artrogripose, não sendo comum malformações ou alterações do sistema nervoso central. Tem sido útil a transfusão sanguínea intra-útero.

Teste sorológico materno para IgM é útil. É útil o estudo de Reação em Cadeia da Polimerase para detecção do DNA viral em métodos invasivos.

Vírus do Herpes Simples

Infecção congênita é rara, mas se ocorre os efeitos são devastadores, pois pode levar a aborto, morte neonatal ou deficiência intelectual (hidrocefalia/corioretinite). Existe também a infecção adquirida durante o parto.

Sífilis Congênita

A frequência da infecção congênita é de 40 - 50% em mães não tratadas, porém, se adquirida nos períodos finais da gestação, somente 10%. Tratamento materno e do recém-nascido com penicilina é fundamental. Pode causar nati ou neomortalidade, ou prematuridade com clínica precoce (hidropsia, placenta grande, sinais de infecção hematogênica, erupções vesiculares cutâneas e mucosas, osteíte, nefrose, alterações do sistema nervoso central com hidrocefalia, alterações oculares com corioretinite e uveíte) ou clínica mais tardia (após os 2 anos, dentes de Hutchinson, queratite, surdez neurosensorial, bossas frontais, nariz em sela, deficiência intelectual, hidrocefalia, convulsões, atrofia óptica, paralisia de nervos cranianos).

Toxoplasmose Congênita

O maior risco é para infecção materna primária na gravidez. O risco de manifestações clínicas severas é estimado de 10-40%, se a infecção primária ocorre entre 10-24 semanas de gestação; se adquirida no 2º ou 3º trimestre, é mais leve ou sub-clínico, mas deve ser tratada já que pode desencadear corioretinite ou alterações

neurológicas mais tarde. O diagnóstico da infecção materna é sorológico. Tratamento materno é recomendado. A prevenção deve ser feita evitando comer ou manusear (usar luvas) carne crua (vermelha) ou ovos não cozidos e evitar contacto com fezes de gatos.

Agentes Físicos

Radiações Ionizantes e Efeitos Teratogênicos

A dose limite é considerada acima de 1 rad. Os efeitos fetais são retardo de crescimento intrauterino, microcefalia e microftalmia. Os maiores riscos estão associados ao uso terapêutico das radiações, mas a exposição deve ser evitada na gravidez.

Há risco um pouco maior de fetos expostos desenvolverem leucemia pós-natal. Exemplo: Risco seria de 1/3000 passa a ser 1/2000 em baixas doses de exposição.

Hipertermia

Alguns estudos sugerem relação com defeitos do fechamento de tubo neural.

É indicado controlar aquecimento (ou febre) corporal da gestante e, se for significativo, está indicado exame ultrasonográfico morfológico ou dosagem de alfafetoproteína.

Fatores Mecânicos

Crescimento e movimentos fetais podem ser restringidos por forças mecânicas que podem levar a deformações.

Principais Fatores Mecânicos: Malformações Uterinas; Miomas grandes; Oligoâmnio; Bandas Fibrosas Intra-Amnióticas; Gestações Múltiplas.

Principais Deformações: Plagiocefalia, pés tortos posicionais, luxação de quadril, artrogripose, sequência de Potter. Podem ser indicadas a biópsia de vilo corial antes da 11ª semana e amniocentese antes da 14ª semana de gravidez.

Agentes Químicos

A ocorrência de deficiências é facilitada por gravidezes não planejadas, pela automedicação, por doenças crônicas que requerem o uso contínuo de medicação e pelo abuso de drogas lícitas e ilícitas.

Os mecanismos de ação estão começando a ser entendidos e envolvem alteração do crescimento celular, a apoptose e outros processos morfogênicos; alguns causam morte celular, sendo agentes de disrupções teciduais.

Compostos de Mercúrio Orgânico

Está bem documentada a lesão no sistema nervoso central de feto de mães que ingeriram peixes contaminados com metil-mercúrio na bacia de Minimata no Japão após acidente com cargueiro e pão provindo de trigo tratado com fungicida no Iraque.

As crianças desenvolvem encefalopatia estática tipo paralisia cerebral com microcefalia. Os adultos podem ter sintomas mais tarde tipo demência, mas são menos sensíveis. Malformações não fazem parte do quadro.

Álcool Etílico

Foi reconhecido somente nos anos 70 pelos estudos de Smith e Jones (1973) e hoje é considerado um dos maiores problemas de saúde pública.

A frequência e a severidade das lesões fetais é dose-dependente. É admitido que dois *drinks* por dia em uso crônico ou um episódio de cinco ou mais *drinks* no início da gravidez está associados a lesão fetal em uma porcentagem significativa de recém-nascidos expostos. Cerca de 6% das crianças de mulheres com uso excessivo de álcool desenvolvem SAF, embora o risco seja maior para mulheres que já tem outro afetado. A frequência dos Efeitos Fetais do Álcool (EFA) (neurocognitivos e comportamentais) varia muito nos estudos. É indicado a **abstinência** para mulheres grávidas ou querendo engravidar.

Estudo do perfil biopsicosocial das mulheres grávidas do município de Batatais que foram consideradas positivas no teste T-ACE aplicado durante o pré-natal e das crianças nascidas.

Orientador: João Monteiro de Pina Neto.

Colaboradores: Henrique Ceretta⁴.

Aluna: Thaís Silva Mucciaroni⁵.

Abuso de álcool na gestação

O uso de álcool por gestantes é um problema sério de saúde pública a ser enfrentado.

De 8 a 30% das gestantes de 5 municípios do estado de São Paulo (Batatais, Serrana, Altinópolis, Nuporanga e Cajuru) fazem uso abusivo de álcool.

Os riscos relacionados ao uso do álcool envolve embriotoxicidade e teratogenicidade. (Jones e Smith, 1973). Está relacionado a duas patologias, sendo a mais grave a síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e a menos grave os efeitos Fetais do Álcool (EFA).

Categorias de consumo de risco:

Consumo alto: acima de 45 doses mensais ou 48 - 60g etanol/dia. Pode levar à SAF, sendo 4-15% de afetados.

Consumo moderado: não mais que 45 doses mensais ou 24 - 48g/dia. Cerca de 27% com EFA; não apresenta boa correlação com malformações.

Consumo pesado (+ 90 g): em período curto entre 11 e 16 semanas de gravidez. Pode ter relação com anomalias neurológicas (crises convulsivas e epilepsia). É considerado consumo de risco a ingestão diária acima de 2 doses. O consumo de no mínimo 4 doses aumenta o risco de **MORTE NEONATAL**; o uso de cigarro aumenta mais o risco; um consumo mínimo não tem estudos conclusivos (Prescrire Int, 2012).

Uma dose equivale a 14 g de álcool absoluto, 360 ml de cerveja, 120 ml de vinho ou 36 ml de licor. Os efeitos dependem da quantidade, duração e estágio de desenvolvimento do embrião.

A SAF tem sido descrita somente no uso regular/diário de altas doses.

4 (Estatístico-CEMEQ-FAEPAHCRP)

5 (aluna de Fisioterapia-FMRP)

Diferenças de Suscetibilidade Genética:

há alta concordância em gêmeos Monozigótico e maior discordância entre Dizigótico. Então nem todo o feto reage igual ao efeito tóxico.

Existe também diferenças entre etnias, sendo os negros americanos sete vezes mais suscetíveis do que caucasianos.

A exposição intra-útero é fator de risco para dependência a álcool, drogas e nicotina quando avaliados entre 18-45 anos. Também há risco aumentado para iniciação precoce ao uso de álcool.

Os períodos críticos do desenvolvimento do sistema nervoso central podem ser elencados da seguinte forma: Fechamento Completo do Tubo Neural = até 4^a semana; Formação das vesículas cerebrais = 5^a/6^a semanas; Início desenvolvimento do córtex cerebral = 8^a/9^a semanas; continua durante toda a gestação e continua na vida pós-natal; Córtex cerebelar = 2^o/3^o trimestre; Pós-natal até 7 anos = continua formação das camadas da córtex, crescimento neuronal, formação sináptica e mielinização.

O álcool pode provocar lesões cerebrais durante toda a gravidez e infância. Entretanto, se o consumo for interrompido até a 12^a semana, a criança nascerá normal, pois o córtex é mais suscetível após o período organogênético, ou seja, mais após o 1^o trimestre.

Mecanismos da Teratogenicidade

Stress Oxidativo: formação de radicais livres. Distúrbio na síntese das prostaglandinas.

Aumento da morte neuronal. Alterações Endócrinas = elevação do cortisol. Alteração da expressão gênica (genes envolvidos com a adesão celular).

Efeitos do Álcool na Gestação

(Desordens do Espectro Alcoólico Fetal ou FASD).

1^o SAF ou Síndrome Alcoólica Fetal:

Retardo de crescimento intrauterino e pós-natal; Dismorfismo facial característico: microcefalia, frontal baixo com implantação baixa de cabelos, raiz nasal em sela, fenda palpebral pequena (blefarofimose), hipotelorismo, labio superior fino e filtro pouco marcado, *rail-road* nas orelhas.

Mal Formação do Sistema Nervoso Central: microcefalia, defeito de fechamento do tubo neural (DFTN), holoprosencefalia, esquizencefalia, displasias corticais, hipoplasia ou agenesia de corpo caloso e do vermis cerebelar.

O risco para SAF em mulheres de alto consumo varia entre 4 a 15%.

2º EFA: Efeitos Fetais do Álcool

Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Exemplo: em 24 fetos expostos 10 desenvolveram TDAH, 2 com Asperger e 1 deficiência intelectual (13 afetados). Sinais Autísticos ou Asperger. Adultos expostos IU apresentam sinais psicóticos (paranóia, agressividade, personalidade anti-social).

Risco para EFA em consumo moderado é de 27%. O espectro mínimo pode ser pessoas aparentemente normais que apresentam déficit de atenção e/ou hiperatividade, déficit de aprendizado e, na adolescência transtornos de personalidade como adição a drogas, condutas antissociais. Adultos com psicoses principalmente afetivas.

Frequências

SAF Completa = USA – 0.5-3/1000 recém-nascidos

Canadá - 0.5-1.90/1000

Reino Unido - 0.21

EFA – 9-10/1000; 50-80% somente EFA

Apas no Brasil? Altinópolis (SP) e Serrana (SP) = 2.5% de SAF. Em Limeira (SP) também 2.5%.

Como estamos avaliando as causas de deficiência intelectual em municípios e na relevância do trabalho de Fabbri, Laprega e Furtado (2001) adaptando um instrumento de aferição do uso de Etanol na Gravidez na MATER, que revelou uso nocivo de 20% nos motivamos para avaliar em outros municípios.

T-ACE = Escala padronizada para rastreamento de consumo.

Suas questões foram estruturadas para detecção do consumo alcoólico de risco que pode ocasionar o desenvolvimento da SAF nos conceitos humanos.

T-ACE:

1. T (*Tolerance*) - Tolerância;
2. A (*Annoyed*) - Aborrecimento com relação às críticas de familiares e terceiros sobre o modo de beber;
3. C (*Cut Down*) - Percepção da necessidade de redução de consumo;
4. E (*Eyeopener*) - Persistência do consumo, através de forte desejo e compulsão para beber durante a manhã.

Perguntas do T-ACE:

1. A senhora tem bom apetite?
2. O que costuma comer nas refeições principais?
3. Qual a bebida de sua preferência?
4. Que quantidade você precisa beber para se sentir desinibida ou mais alegre? Dá pontos de 0 a 4 – 1 a 4 drinks/dia
5. Tem facilidade para fazer amizades?
6. Relaciona-se bem com os familiares?
7. Alguém tem lhe incomodado por criticar seu modo de beber? 0 não 1 sim
8. Tem trabalhado na gravidez?
9. Que atividades você faz para descansar/relaxar?
10. Você tem percebido que deve diminuir seu consumo de bebida? 0 não 1 sim
11. A senhora dorme bem à noite?
12. A que horas costuma acordar?
13. Você costuma tomar alguma bebida logo pela manhã? 0 não 1 sim maior que 2 T-ACE+.

Objetivo do projeto

Avaliar a situação atual das mulheres que foram detectadas como possuindo uso abusivo de álcool na sua gestação através da aplicação do T-ACE pela enfermeira do pré-natal do município. Através da reaplicação do T-ACE, verificar se elas continuam a apresentar uso abusivo de álcool e caracterizar melhor a situação social e o grau de dependência que possuam em relação ao álcool e, a necessidade de maior ação da equipe de saúde mental com estas pessoas. Estudar as crianças nascidas do ponto de vista clínico.

Materiais e Métodos

Nos anos de 2003, 2004 e 2005 as enfermeiras do pré-natal realizaram a aplicação do T-ACE nas gestantes de Batatais (SP).

Objetivo inicial: chamar 103 mulheres T-ACE positivas e 103 T-ACE negativas (controles) na Apae de Batatais - SP para reaplicarmos o T-ACE e realizarmos uma entrevista de complementação do T-ACE e aplicação de escalas psicológicas.

Entrevista:

- Termo de consentimento livre e esclarecido;
- Formulário de consentimento para pesquisa por entrevista;
- 22 questões: Variáveis biológicas, psicológicas e sociais;
- Reaplicação do T-ACE;
- Avaliação do padrão de consumo;
- Uso nocivo;
- 6 questões: como está a criança?.

Avaliação clínico-genética dos filhos das entrevistadas realizada pelo orientador do projeto, através de um protocolo clínico específico para SAF. Análise estatística das variáveis pelo teste de *Odds Ratio* através de modelo de regressão logística (Hosmer e Lemeshow, 2000), dado que a variável resposta era binária (T-ACE + ou -). O ajuste do modelo foi feito pelo *software* SAS versão 9.

Resultados:

Número de mulheres contatadas: 165;

Número de mulheres entrevistadas: 96;

Número de mulheres que não compareceram: 69;

Entre as que não compareceram: - faleceu: 1; - perdeu o bebê: 1; - não encontradas: 45; - faltaram: 22.

Resultados - Entre as entrevistadas:

- T-ACE + total: 50;
- T-ACE + que se confirmaram: 38;
- T-ACE + que não se confirmaram: 12;
- T-ACE – total: 46;
- T-ACE – que se confirmaram: 34;
- T-ACE – que não se confirmaram: 12.

Resultados - Variáveis Estudadas com significância (5%)

1- Idade x T-ACE:

Os grupos de idade 20-29 anos mostraram aumento de 4 vezes superior para T-ACE +; o mesmo ocorreu entre 30-39 anos.

2- Emprego da mãe x T-ACE:

Aumento de 2 a 3 vezes maior para quem tem emprego e T-ACE +.

3- Emprego do pai x T-ACE:

Aumento de 3 vezes maior para quem não tem emprego e T-ACE +.

4- Relação Marital com o pai x T-ACE:

Aumento de 9 vezes para casais que não vivem juntos e T-ACE + e de 2 a 3 vezes nos amasiados.

5- Uso de outras substâncias psicoativas x T-ACE:

Aumento de 3 a 4 vezes de T-ACE + em quem já usou outras drogas.

Variáveis em que não houve significância:

- Cor da pele;
- Escolaridade da mãe;
- Renda familiar;
- Religião;
- Escolaridade do pai da criança;
- Gestação planejada ou não;
- Origem da família – se são migrantes ou não;
- Relação do pai da criança com álcool;
- Considerações sobre o tamanho amostral;
- Em virtude do tamanho amostral ser relativamente pequeno, os intervalos de distribuição da variáveis foram na maioria amplos;
- Em virtude do tamanho amostral não puderam ser feitas análises comparativas entre as variáveis, sendo somente possível a análise isolada destas.

Avaliação Clínica:

- Uso de protocolo clínico;
- Antecedentes pessoais e familiares;
- Exame clínico geral;
- Exame Dismorfológico: Antropometria completa (atraso de crescimento, Microcefalia; Face: Ptose; Tamanho das Fendas Palpebrais; Aspecto do Filtro e do Lábio Superior; Orelhas (*Rail road*); Mãos: Pregas de flexão (*Hockey Stick*);
- Exame Neurológico Evolutivo baseado em Lefevre *et al.* De 2 a 7 anos;
- Exames Complementares: Ecocardiograma; Ultrassom Renal; Neuroimagem (RMC).

Pacientes Avaliados

Avaliação Normal:

- T-ACE negativo – negativo = 25 normais;
- T-ACE negativo – positivo = 07 normais; total de 32 T-ACE negativos normais;
- T-ACE positivo – positivo = 30 normais;
- T-ACE positivo – negativo = 10 normais; total de 42 T-ACE positivos normais.

Com Avaliação Alteradas ou Duvidosas

T-ACE positivos:

- Suspeita forte de SAF (SAF Completa) – 3 casos;
- Distúrbios Comportamentais – 5 casos;
- Microcefalia + dismorfias - 2 casos;
- Baixa estatura isolada – 1 caso;
- Dismorfias Típicas + Tendência para Microcefalia – 1 caso.

T-ACE negativos

Há 10 casos com diferentes alterações, algumas de natureza clara (exemplo: Surdez com exames de Toxo +), outras talvez culturo-familiar (ANPM e mãe com deficiência intelectual), outra uma provável síndrome dismórfica, outra com dismorfias de SAF apesar de negativa e outras algumas medidas duvidosas. Devem ainda ser reavaliadas.

Prevenção e Tratamento:

- Educação nas escolas, por exemplo: vídeo de Limeira (SP);
- Programas para grupos de risco = informação pré-gestacional reduz a exposição;
- Uso de antioxidantes para diminuir efeitos – folatos, vitaminas A e C, carotenos, etc;

- Evitar leite materno se mãe consome álcool de forma pesada. Aguardar de 2 a 3 horas caso consuma um *drink*;
- Usar biomarcadores em mecônio, pois detectam 5 vezes mais rápido que T-ACE.

Fumo de Tabaco

Interfere no crescimento fetal, com diminuição do peso, comprimento e perímetro cefálico no recém-nascido. É relacionado á dose e reversível no pós-natal. O fumo pesado também está relacionado a abortamento, nati ou neomortalidade e prematuridade. Também leve diminuição intelectual e hiperatividade. É difícil o estudo por causa da associação comum, principalmente com álcool. É indicada a suspensão ou diminuição.

Cocaína

Os estudos são controversos e difíceis de serem realizados pela associação frequente com outras drogas. Parece clara a relação com eventos de disrupções vasculares, principalmente no sistema nervoso central, e outros como atresia intestinal, gastrosquise, redução de membros. Também está relacionado a hipertensão materna na gravidez e placenta prévia.

Talidomida

Mais de 10.000 crianças foram lesadas por esta droga entre 1958 e 1963. Efeitos foram detectados por W. Lenz e W. McBride. O período mais suscetível é entre 20-35 dias da concepção.

Promove um quadro clínico típico com **FOCOMELIA**, outras reduções de membros, anomalias das orelhas, oculares e cardiovasculares (conotruncais). Hoje está voltando à prática médica principalmente no eritema nodoso da Hanseníase e alguns neoplasmas.

Antagonistas do Ácido Fólico (Aminopterina e Metotrexato)

São usados como antineoplásicos, para artrite reumatóide e para induzir aborto. Produzem embriopatia característica. Podem induzir aborto, retardo de crescimento, nati ou neomortalidade e malformações congênitas típicas. São dose dependentes.

Trimetopim: Está associado a um aumento de 2 a 5 vezes de Defeitos de Fechamento do Tubo Neural (DFTN), mal formação cardiovascular, fendas orais, defeitos do trato urinário.

Anticoagulantes tipo Warfarin (Coumadin)

Produzem uma embriopatia típica, geralmente devidos ao uso em mulheres com próteses de valvas cardíacas (frequência estimada em 6%). É comum hipoplasia nasal severa, atresia de coanas, microcefalia, atrofia óptica, atraso de maturação óssea com epífises em pontos, atraso de crescimento e neuromotor (às vezes deficiência intelectual). Lembra condrodysplasia punctata. O período de maior sensibilidade é entre 6 e 9 semanas. É comum também aborto em uso precoce na gravidez e hemorragias no final da gravidez.

Antibióticos

Trimetropim (já abordado)

Tetraciclina: Coloração amarronzada dos dentes da 1ª dentição.

Aminoglicosídeos (Streptomicina): Surdez neurosensorial e, às vezes, disfunções vestibulares.

Fluconazol: Usado em mães tratadas no 1º trimestre da gravidez para meningite coccidiomicótica. Padrão malformativo típico que envolve alterações do calvário, braquicefalia, palato fendido, artrogripose e mal formação cardíaca.

Anticonvulsivantes

Hidantoínatos: Produzem uma síndrome malformativa em cerca de 40% dos recém-nascidos de mulheres epiléticas tratadas e acarretam diferentes graus de anomalias, sendo cerca de 10% mais afetados pela síndrome dos hidantoínatos: déficit de crescimento, microcefalia, deficiência intelectual, atraso de fala, hipoplasia de face média, palato fendido, mal formação cardíaca e hipoplasia de falanges e unhas.

Ácido Valpróico: O risco de espinha bífida é aumentado em cerca de 2% em mulheres que tomam ácido valpróico no 1º trimestre da gravidez. Não há aumento de anencefalia. Também foi descrita uma síndrome do ácido valpróico caracterizada por trigonocefalia, hipoplasia da face média, nariz em sela, palato e lábio em fenda, mal formação cardíaca, defeitos radiais.

Carbamazepina: Também há uma síndrome relacionada semelhante à clínica dos hidantoínatos; há uma frequência de 1% de espinha bífida.

Primidona: Provoca efeito semelhante a carbamazepina.

Trimetadiona: Provoca efeito semelhante a carbamazepina.

Hormônios

Dietilbestrol (DES): Usado nos anos 50 como estrógeno, na gravidez produziu nas filhas malformações de útero e vagina (1/3 a 1/2 das expostas); também gravidez ectópica, aborto e prematuridade. Nos filhos produziu cistos de epidídimo, hipoplasia testicular e criptorquia.

Clomifeno: Induz gestação múltipla.

Retinóides e Vitamina A: Embriopatia Retinóide tem sido descrita no uso da Isotretinoína no 1º trimestre de gravidez: microcefalia, assimetria facial, microftalmia, palato fendido, micrognatia e microtia ou anotia; anomalias do sistema nervoso central tais como hidrocefalia e mal formação cardíacas conotruncais. Os que sobrevivem têm deficiência intelectual, cegueira central e paralisia do nervo facial. O período mais sensível é entre 2 e 5 semanas após concepção. Tanto o etretinato como o retinol possuem efeito acumulativo de semanas a meses, levando a um período de risco mesmo após o uso. O maior perigo é o uso sistêmico.

Lítio: Tem risco aumentado para cardiopatia tipo Anomalia de Ebstein, embora seja pequeno.

Misoprostol: É análogo da prostaglandina e é teratogênico quando usado como óvulo para induzir abortos; as mal formações induzidas são a síndrome de Moebius, redução transversal de membros, artrogripose, holoprosencefalia e hidrocefalia.

Fatores Metabólicos Maternos

1 - Déficit Nutricional de Ácido Fólico: Suplementação dietética com ácido fólico (0,4 mg/dia) pode reduzir o risco geral de defeitos congênitos de 20% ou mais; os DFTN podem reduzir em até 85%. Pessoas em risco para DFTN devem tomar doses mais altas (4 mg/dia). É indicada a suplementação de alimentos com ácido fólico.

2 - Diabetes mellitus: A mulher com diabetes tipo 1 ou insulino-dependente tem risco aumentado 2 a 3 vezes na gravidez para anomalias congênitas nos filhos, sendo as mais comuns são malformações cardíacas e DFTN, portanto está indicado uso de ácido fólico; também pode regressão caudal, hipoplasia femoral focal e holoprosencefalia. Também há risco de macrossomia, hipoglicemia e complicações obstétricas. O diabetes tipo 2 também tem os mesmos riscos. Também têm sido relatado os mesmos riscos no diabetes gestacional.

3 - Fenilcetonúria: Os filhos de mulheres com fenilcetonúria não tratadas adequadamente têm risco de 75 a 90% de serem microcefálicos e com deficiência intelectual. Podem ter também malformações cardíacas e atraso de crescimento. O tratamento efetivo reduz o risco.

4 - Carência de Iodo: A falta de iodo na dieta leva ao desenvolvimento do bócio endêmico, sendo que as mulheres com esta patologia geram crianças afetadas pelo hipotireoidismo congênito. Esta patologia era altamente prevalente no Planalto Central do Brasil e tem sido erradicada em função da lei federal que tornou obrigatória a adição de iodo ao sal de cozinha.

Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica: É a privação de oxigênio associada à isquemia no período pré-natal ou intraparto. O cérebro é altamente sensível a **ASFIXIA**. Sinais marcadores:

Pré-natal: Sofrimento fetal agudo ou crônico.

Pós-natal: Apgar baixo, acidose metabólica, incapacidade de manter respiração espontânea.

Deve ser distinguido de outras lesões isquêmicas como infartos vasculares cerebrais.

Incidência: Desenvolvidos entre 2.9-9/mil recém-nascidos a termo; subdesenvolvidos= 9.7%; neonatos com menos de 1.000 g= 26.7%. Em recém-nascidos termo com aparente asfixia a frequência de EHI = 31%; a lesão renal é mais frequente. Fatores causais:

Pré-natais: Hipotensão ou hipertensão (pré-eclâmpsia), sangramento uterino, diabetes materno ou gestacional, retardo de crescimento uterino, infecções maternas, líquido meconial, uso de tocolíticos, gestação múltipla.

Intraparto: Traumas, vícios de apresentação com parto prolongado, distúrbios placentários agudos, prolapsos e circulares de cordão.

Pós-natais (mais importantes nos pré-termos): Apnéias recorrentes, Persistência do Canal Arterial, cardiopatias congênitas, doenças pulmonares graves (DMH), septicemia, ventilação mecânica, hiperbilirrubinemia.

Mecanismos que levam à NECROSE NEURONAL: Ativação do SNP e centralização circulatória; persistência da **ASFIXIA** perde esta capacidade com queda da perfusão cerebral; falta oxigênio baixa fosforilação oxidativa e aumento da glicólise é insuficiente, aumentando o lactato, levando a acidose e hipercapnia e esgotamento da glicose cerebral, com entrada celular de sódio e edema citotóxico, e entrada de cálcio que promove a ativação de proteases, lipases e endonucleases que contribuem para a necrose neuronal. A segunda ativação da cascata de eventos leva à apoptose.

Síndromes Clínicas da Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica (EHI): É válido para os recém-nascidos termo; para os pré-termos depende do grau de maturação neurológica que estavam no momento do agravo. É classificado em **LEVE, MODERADO e GRAVE**.

1 - EHI LEVE: Máxima nas primeiras 24hs. Respostas excessivas a estímulos com baixo limiar para o reflexo de Moro, que pode ser espontâneo (hiperexcitabilidade); normalmente é mantida consciência; não há crises convulsivas; reflexos normais e tônus passivo normal.

2 - EHI MODERADA: Letargia e diminuição dos movimentos espontâneos com hipotonia evidente, tendência a bradicardia e miose; pode haver melhora ou ser progressivo, com piora da consciência e aparecimento de convulsões (pior prognóstico).

3 - EHI GRAVE: Logo após o nascimento. Comatosos, com hipotonia grave e dificuldade respiratória com necessidade de ventilação mecânica. Convulsões iniciam-se nas primeiras 12 horas e podem ser freqüentes e prolongadas; os reflexos tendíneos e primitivos estão ausentes. Pode haver melhora em 12/24 horas, mas a maioria persiste comatoso e evolui para estado de mal epiléptico; entre 24 e 72 horas aparecem sinais de hipertensão intracraniana e comprometimento do tronco cerebral ou corticobulbares (oculomotores ou respiratórios, alteração da sucção e deglutição - paralisia pseudobulbar), evoluindo para óbito. Os que sobrevivem evoluem de hipotonia para hipertonia (mal prognóstico).

Prognóstico: Não há boa correlação entre cardiocografia e prognóstico. Há correlação com Apgar: entre 0 e 3 aos 10, 15 e 20 min, taxas de mortalidade de 18,48 e 59%; nos sobreviventes perímetro cefálico em 5,9 e 59%. EHI leve, bom prognóstico; EHI grave, prognóstico reservado. A presença de convulsões piora o prognóstico; há boa correlação com eletroencefalograma; não há boa correlação com ultrassom; há boa correlação entre áreas de baixa atenuação na tomografia computadorizada e ressonância magnética após 1ª semana. Aumento do volume de sangue cerebral detectado por exame de espectroscopia é um sensível indicador de um prognóstico ruim.

Prognóstico: Também neste exame, o aumento persistente de lactato (além de 4 semanas após a asfixia) é indicador de sequelas neurológicas.

SEQUELAS NEUROLÓGICAS do EHI

Deficiência Intelectual de grau variável.

Déficits Motores: Alto risco para tetraparesia espástica ou atônica; pode ser hemiparesia quando o infarto é no território da artéria cerebral média, uni ou bilateral; pode ser diplegia espástica (relacionada à leucomalacia periventricular, mais comum em prematuros).

Distúrbios Convulsivos: Paralisia bulbar e pseudobulbar; pode causar também déficit de atenção/hiperatividade; pode causar corioatetose (lesão núcleos da base e tálamo).

No período perinatal, a fraqueza dos músculos proximais dos membros superiores em recém-nascidos a termo é sinal de lesão parassagital (corticais e subcorticais).

Exames Complementares: São necessários, pois os dados de história e exame neurológico são inespecíficos e podem estar presentes em outras condições como meningite e distúrbios metabólicos.

Eletroencefalograma (EEG): Quando há lentificação associada a padrões de surto-supressão ou isoeletrico, indica alta gravidade e 95% evolui para óbito ou sequelas; quando é somente atividade lenta, os riscos caem para 64%; EEG normal indica bom prognóstico mesmo quando a clínica não é boa; exame antes das 48 horas de vida tem alta sensibilidade (94,7%) e especificidade mais baixa (68,4%); a persistência de EEG alterado por semanas indica sequelas.

Ultrassom transfontanelar: Subjetivo e é difícil diferenciar as lesões da asfixia da hemorragia; é melhor para identificar as lesões da substância branca periventricular e sua evolução (aumento de ecogenicidade; com 1-3 semanas aparecem áreas císticas anecoicas de leucomalacia periventricular, corresponde a focos de necrose); com 2 meses há dilatação ventricular.

TC: Detecta hipodensidade extensa e bilateral e, após semanas, atrofia cortical com espaços subaracnóides proeminentes com redução dos giros cerebrais e hipodensidade periventricular, correspondendo à leucomalacia periventricular e dilatação ventricular (sinais de necrose neuronal difusa); nos prematuros a TC é mais difícil de interpretar devido alto conteúdo de água (é melhor o ultrassom transfontanelar, inclusive para evolução). Em fase tardia pode haver calcificações talâmicas.

Ressonância Magnética: É mais usada fora do período neonatal; detecta melhor lesões perisagitais e lesões pequenas.

Marcadores bioquímicos: Hipoglicemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperamonemia e acidose metabólica com aumento de lactato são típicos.

Liquor: Pode diferenciar EHI de meningite com sepse.

Esta revisão dos fatores não genéticos relacionados ao desenvolvimento da deficiência intelectual fornece embasamentos para a detecção destas patologias nas Instituições de deficiência intelectual, visando uma ação mais concreta nossa junto às secretarias de saúde, aos Programas de Saúde das Famílias, às equipes das Apaes e instituições congêneres, para promovermos ações conjuntas para o controle mais efetivo destas condições em nossas populações, tarefa esta que os países desenvolvidos já realizaram e continuam a realizar procurando proteger seus cidadãos. É inadmissível um país como o Brasil possuir uma incidência 3 vezes superior de deficiência intelectual de causas não genéticas totalmente controláveis e não se conscientizar destes fatos e tomar as providências cabíveis e aqui sugeridas.

Prof. Dr. João Monteiro de Pina-Neto⁶

DEFICIÊNCIA INTELECTUAL DE ORIGEM CROMOSSÔMICA: ESTUDOS CITOGENÉTICOS NAS APAES

Estudamos exaustivamente quatro Apaes com as técnicas da Citogenética Clássica, demonstrando ser este o principal exame genético necessário em nossas Apaes pelo custo relativamente baixo e o grande número de doenças detectadas com um simples cariótipo com bandeamento G. Os dados que serão apresentados neste texto provêm dos estudos de citogenética clássica realizados em nosso laboratório e que foram objeto da dissertação de Mestrado da aluna Ludmila Serafim Abreu.

Figura 6 – Avaliação e seleção dos indivíduos

AVALIAÇÃO E SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS

APAES	AVALIADOS	SELECIONADOS	
		n°	%
BATATAIS	305	174	57,9
ALTINÓPOLIS	107	54	50,5
SERRANA	93	37	39,8
LIMEIRA	405	364	89,8
TOTAL	910	629	69,1

- DM GRAVE: QI < 50
- DM LEVE: QI ENTRE 50 – 70
- ADNPM: DM nos primeiros anos de vida

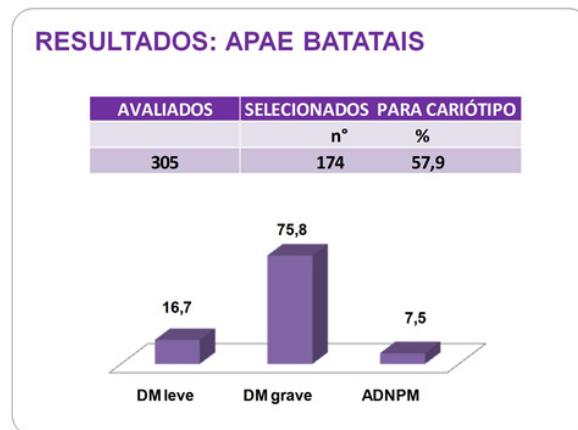
Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Como indica a figura 6 mostra a população de alunos das quatro Apaes estudadas foi de 910 pessoas com deficiência intelectual e foram realizados cariótipos em 629 (69,1%), sendo pois um estudo amplo e as frequências das cromossomopatias detectadas altamente representativas e, portanto, as conclusões de frequências obtidas são bem confiáveis. É verdade que as porcentagens de alunos selecionados

⁶ Genética Médica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMR-P-USP).

para o exame de cariótipo foi muito variável entre as Instituições desde 39,8% na Apae de Serrana (a mais baixa) até 89,8% na Apae de Limeira (SP), onde o critério de seleção para o exame foi menos rígido.

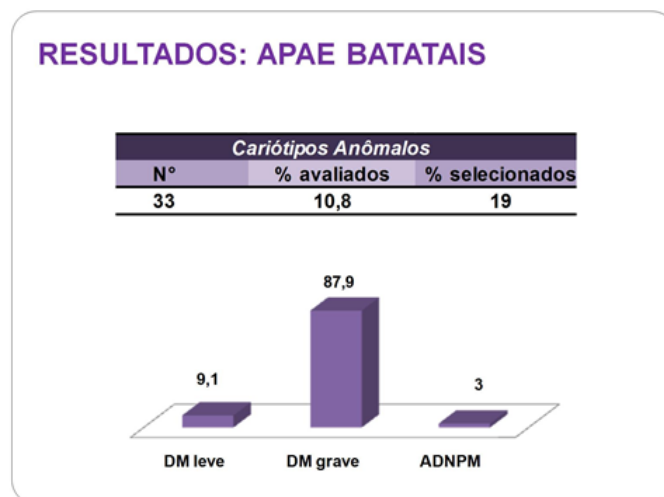
Figura 7 – Resultados: Apae Batatais (SP)



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Verifica-se que em Batatais um grande número de casos com deficiência intelectual grave foi selecionado para o exame de cariótipo (75,8%) e no deficiência mental leve a porcentagem de exames de cariótipos solicitados foi pequena (16,7%).

Figura 8 – Avaliação e seleção dos indivíduos



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Verifica-se que um total de 33 casos de cromossomopatias foram detectados na Apae de Batatais (SP) sendo uma frequência de 10,8% dos avaliados, a mais baixa entre as Apaes estudadas.

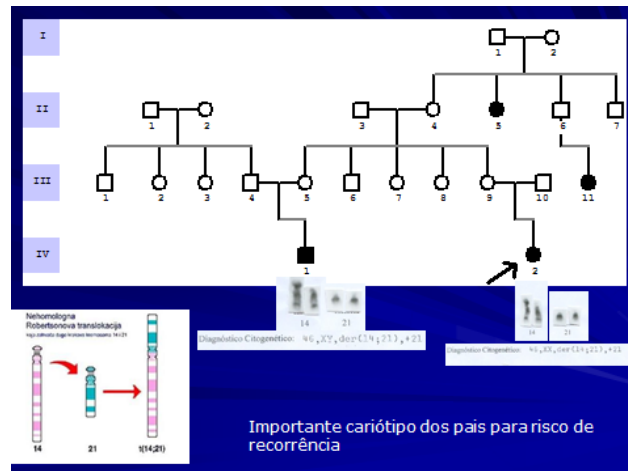
Figura 9 – Resultados: Apae Batatais (SP)

RESULTADOS: APAE BATATAIS			
<i>Alterações Cromossômica</i>	<i>Cariótipo</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Numéricas		31	94
Autossômicas		27	81,8
Síndrome Down		23	69,7
Trissomia Livre	47,XX,+21 ou 47,XY,+21	23	69,7
Outras		4	12,1
	47,XX,+der(14;3)(q22;q29)		
	46,XX/47,XX,+8		
	46,XX/46,XX,+frag		
	46,XX/47,XX,+9/47,XX,+mar		
Sexuais		4	12,1
	46,XX/47,XXX		
	45,X/46,XX		
	47,XYY		
	48,XXYY		
Estruturais		1	3
Autossômicas		1	3
Anel		1	3
	46,XY,r(7)/45,XY,-7/46,XY,+frag		
Outras		1	3
	46,XX/46,XY	1	3
Total		33	100

Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

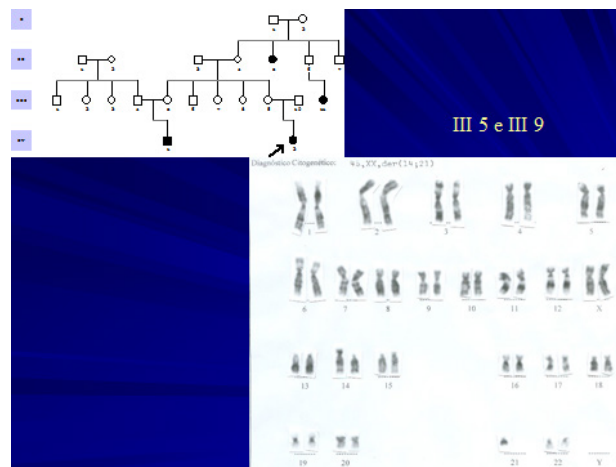
Entre as 33 cromossomopatias detectadas na Apae de Batatais (SP), 31 foram cromossomopatias numéricas, sendo 27 de cromossomos autossômicos e 4 de cromossomos sexuais; das 27 aneuploidias autossômicas, 23 foram o cariótipo da trissomia 21 da síndrome de Down (que predomina em todas as Apaes avaliadas); as outras aneuploidias autossômicas são representadas por trissomias raras como a trissomia 8, cromossomos marcadores ou fragmentos não identificados ou cromossomos derivados de segregações 3:1. Entre as estruturais detectadas, tivemos um anel do cromossomo 7 e uma translocação familiar T (14q;21q) de síndrome de Down com vários afetados na família.

Figura 10 – Importância do cariótipo dos pais para enunciar o risco de recorrência.



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

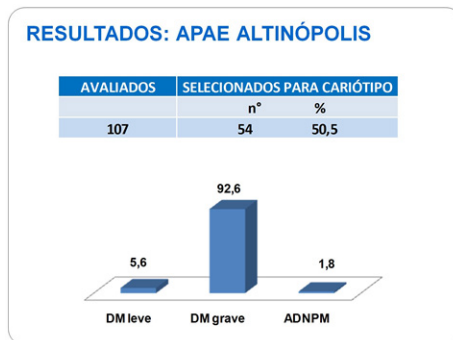
Figura 11 – Importância do cariótipo dos pais para enunciar o risco de recorrência.



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Translocação equilibrada 14q; 21q em vários membros desta família detectada na Apae de Batatais (SP) e o resultado da segregação de quatro afetados com a síndrome de Down na família e com várias pessoas com riscos aumentados para esta síndrome em função da translocação.

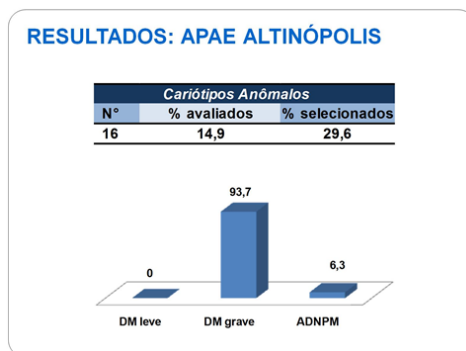
Figura 12 – Resultados: Apae de Altinópolis (SP)



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Na Apae de Altinópolis (SP) realizamos o estudo do cariótipo em 54 alunos (50,5%) dos afetados por deficiência intelectual, sendo a grande maioria de deficiência intelectual grave (92,6%) e poucos de deficiência intelectual leve (5,6%) ou ANPM (1,8%).

Figura 13 – Resultados: Apae Altinópolis (SP)



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Na Apae de Altinópolis, detectamos 16 cromossomopatias clássicas (14,9%) sendo a maioria das deficiências intelectuais graves (93,7%), 6,3% nos ANPM e 0% nas deficiências intelectuais leves.

Figura 14 – Resultados: Apae Altinópolis (SP)

RESULTADOS: APAE ALTINÓPOLIS			
<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>Cariótipo</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Numéricas		13	81
Autossômicas		13	81,3
Síndrome Down		13	
Trissomia Livre	47,XX,+21 ou 47,XY,+21	13	
Estruturais		3	19
Autossômicas		3	18,7
Duplicação		1	6,2
	46,XX, dup(3)(q25q29)	1	
Derivação		2	12,5
	46,XX,der(22)t(18;22)(p11.3;q	2	
Total		16	100

Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

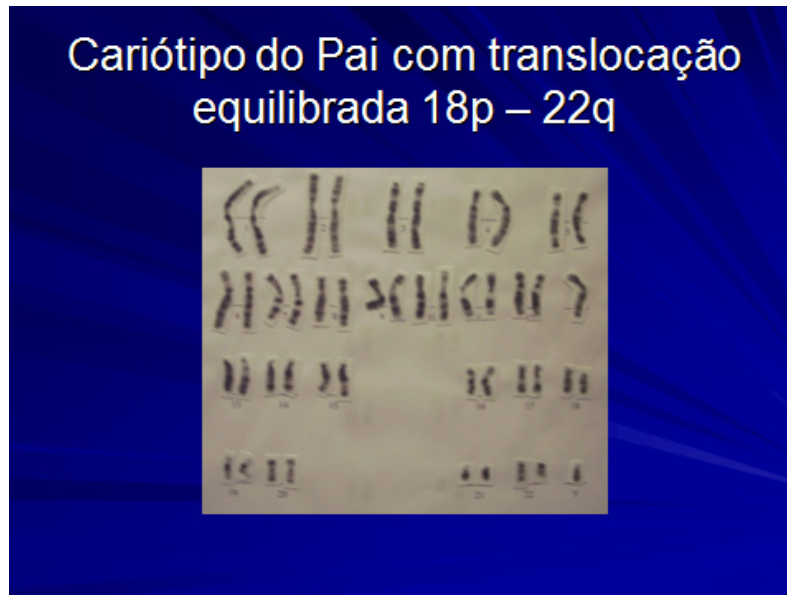
Entre os 16 casos de cromossomopatias detectadas, 13 foram de aneuploidias ou cromossomopatias numéricas. As 13 foram trissomias 21 da síndrome de Down. Foram detectadas 3 anomalias cromossômicas estruturais, sendo uma duplicação do braço longo do cromossomo 3 e uma translocação de origem paterna entre os braços curto do cromossomo 18 e o braço longo do cromossomo 22, sendo as irmãs afetadas pela trissomia parcial do braço curto do cromossomo 18 e o pai portador da translocação equilibrada e com risco alto de novos casos desta trissomia ou de monossomias do braço curto do 18.

Figura 15 – Trissomia Parcial 18p



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

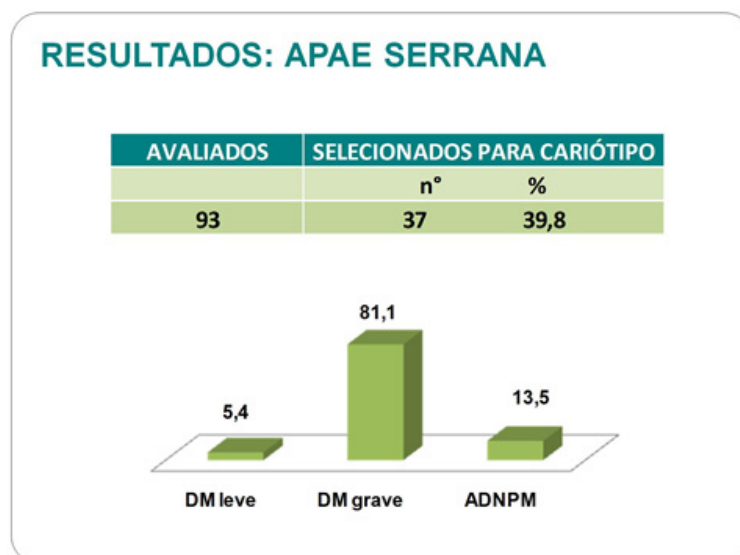
Figura 16 – Cariótipo do Pai com Translocação Equilibrada 18p-22q



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Família com 2 afetadas pela trissomia parcial 18p em função de translocação equilibrada paterna 18p e 22q. Este pai possui alto risco de gerar filhos com deficiência intelectual.

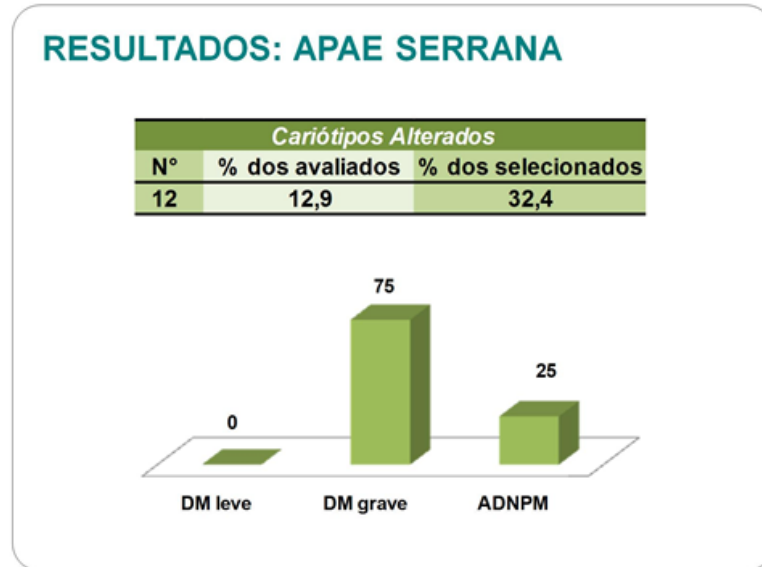
Figura 17 – Resultados: Apae Serrana (SP)



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Na Apae de Serrana (SP) foram realizados 37 cariótipos entre os 93 alunos da instituição (39,8%), sendo a maioria realizado em deficiência intelectual grave (81,1%), 13,5% nas alterações do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e 5,4% nas deficiências intelectuais leves.

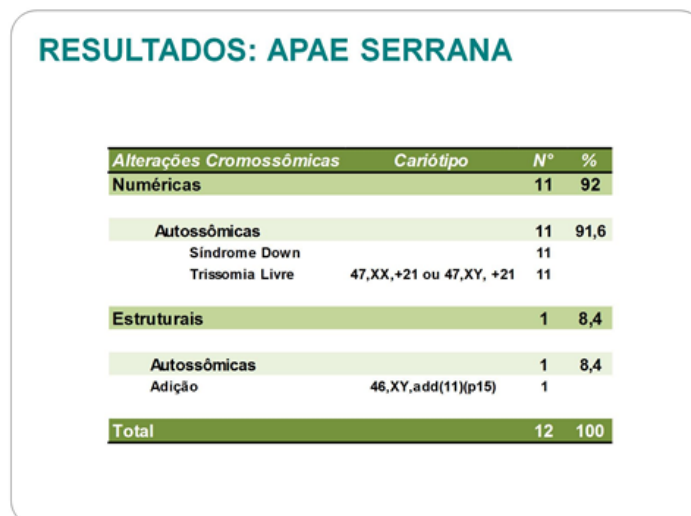
Figura 18 – Resultados: Apae Serrana (SP)



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Foram detectadas 12 cromossomopatias na Apae de Serrana - SP (12,9%) sendo 75% nas deficiências intelectuais graves e 25% nas alterações do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM); nas deficiências intelectuais leves não detectamos nenhum caso de cromossomopatias.

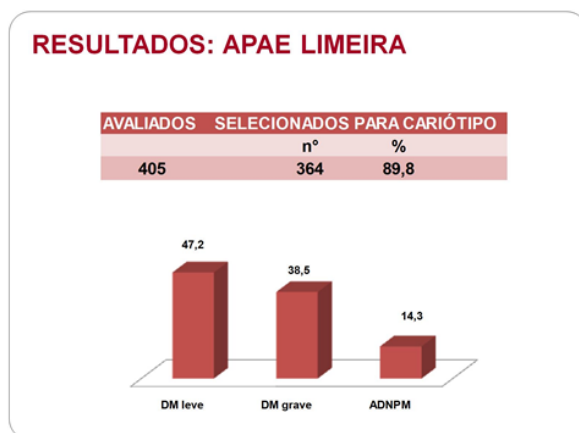
Figura 19 – Resultados: Apae Serrana (SP)



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Entre as 12 cromossomopatias detectadas em Serrana, 11 (92%) foram cromossomopatias numéricas, sendo todas trissomias 21 da síndrome de Down. Encontramos somente 1 anomalia estrutural: uma adição não identificada no braço longo do cromossomo 11 de origem não familiar.

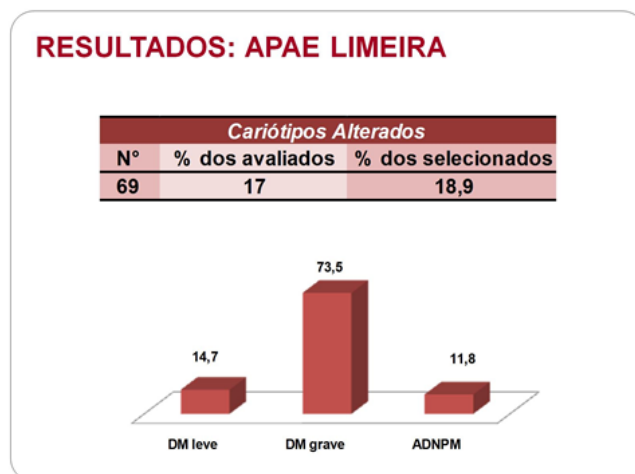
Figura 20 – Resultados: Apae Limeira (SP)



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Na Apae de Limeira (SP) os critérios de indicação do exame citogenético foram menos rígidos, tendo sido realizados 364 exames entre os 405 alunos (89,8%), sendo a maioria realizados em deficiência intelectual leve (47,2%), depois em deficiência intelectual grave (38,5%) e 14,3% nas alterações do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM).

Figura 21 – Resultados: Apae Limeira (SP)



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Na Apae de Limeira (SP) foram detectadas 69 cromossomopatias, sendo 73,5% em deficiência intelectual grave, 14,7% em deficiência intelectual leve e 11,8% nas alterações do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM).

Figura 22– Resultados: Apae Limeira (SP)

RESULTADOS: APAE LIMEIRA

Alterações Cromossômicas	Cariótipo	Nº	%
Númericas		62	89,8
Autossômicas		52	75,4
Síndrome Down		50	72,5
Outras	47,XX,-del(12)(q11;q13) 46,XY;47,XY,+8	2	2,9
Sexuais		10	14,5
	47,XXX 47,XXY 47,XYY 48,XXXXY 45,X046,X,inv(Y) 45,X046,XY 45,X046,XX 46,XX047,XXX 45,X046,XX047,XXX	2	
Estruturais		7	10,2
Autossômicas		7	10,2
Deleção	46,XX,del(18)(q21) 46,XY,del(9)(p22)	2	
Adição	46,XX,add(8)(q27) 46,XX,add(1)(q44)	2	
Inserção	46,XY,ins(1)(q11;q12)	1	
Inversão	46,XY,inv(2)(p11;q12)	1	
Anel	46,XY,r(18)	1	
Total		69	100

Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Entre as 69 cromossomopatias detectadas 62 (89,8%) foram anomalias numéricas, sendo 50 trissomias 21 (72,5%) e outras 2 mais raras (trissomia 8 e um cromossomo derivado de uma segregação 3:1 de uma translocação equilibrada familiar). As outras 10 aneuploidias detectadas foram de cromossomos sexuais. Entre as 7 anomalias estruturais foram detectadas deleções, adições, inserções, inversões e anel do cromossomo 18.

Figura 23 – Resultados dos Cariótipos nas Apaes de Batatais, Altinópolis, Serrana e Limeira do Estado de São Paulo

RESULTADOS: APAES BATATAIS, ALTINÓPOLIS, SERRANA E LIMEIRA

❖ **Incluindo pacientes com Síndrome de Down**

APAEs	CARIÓTIPOS ALTERADOS	% AVALIADOS	% SELECIONADOS
BATATAIS	33	10,8	18,9
ALTINÓPOLIS	16	14,9	29,6
SERRANA	12	12,9	32,4
LIMEIRA	69	17	18,9
TOTAL	130	14,3	20,7

Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

A frequência de cromossomopatias variou entre 10,8% na Apae de Batatais (SP), 12,9 % na Apae de Serrana (SP), 14,9% na Apae de Altinópolis (SP) e 17% na Apae de Limeira (SP) com uma média de 14,3% de cromossomopatias como responsáveis pelas deficiências intelectuais nestas Instituições.

Figura 24 – Carótipos Alterados nas Apaes de Batatais, Altinópolis, Serrana e Limeira do Estado de São Paulo

RESULTADOS: APAES BATATAIS, ALTINÓPOLIS, SERRANA E LIMEIRA

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS	Batatais		Altinópolis		Serrana		Limeira		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NUMÉRICAS	31	26,5	13	11,1	11	9,4	62	53	117	
Autossômicas	27	26,2	13	12,6	11	10,7	52	50,5	103	
Síndrome de Down	23	23,7	13	13,5	11	11,3	50	51,5	97	
Outras	4	66,6	0	0	0	0	2	33,4	6	
Sexuais	4	28,6	0	0	0	0	10	71,4	14	
ESTRUTURAIS	1	8,3	3	25	1	8,3	7	58,4	12	
Autossômicas	1	8,3	3	25	1	8,3	7	58,4	12	
OUTRAS	1	10	0	0	0	0	0	0	1	
TOTAL	33	25,4	16	12,3	12	9,2	69	53,1	130	

Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Foram detectadas um total de 130 cromossomopatias nestas quatro Apaes sendo 117 numéricas e 12 estruturais; entre as numéricas houve um grande predomínio da trissomia 21 (97 casos), 103 autossômicas e 14 de cromossomos sexuais. Foram detectadas um total de 12 cromossomopatias estruturais sendo todas autossômicas.

Figura 25 – Conclusões

CONCLUSÕES

- ✓ Alterações cromossômicas contribuem significativamente para a etiologia da DM;
- ✓ Alterações numéricas autossômicas tiveram maior incidência, sendo a mais frequente a trissomia do cromossomo 21;
- ✓ Necessidade de maiores medidas preventivas para evitar e/ou diminuir a ocorrência de indivíduos com Síndrome de Down;
- ✓ Alterações numéricas autossômicas foram mais frequentes entre indivíduos afetados por DM grave;
- ✓ A maioria das alterações numéricas sexuais foi encontrada em indivíduos afetados por DM leve;

Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Figura 26 – Conclusões

CONCLUSÕES

- ✓ A maioria das alterações cromossômicas foram observadas em indivíduos afetados por DM grave, demonstrando que essas são mais frequentes nesse grupo;
- ✓ A frequência de alterações cromossômicas em indivíduos com DM leve demonstra a importância da realização de exames citogenéticos nesse grupo;
- ✓ Os resultados encontrados na APAE de Limeira revelam a importância de selecionar indivíduos com DM grave para a realização de cariótipo e incluir todos os casos de DM leve para estudo citogenético;
- ✓ Necessário o aumento do número de metáfases analisadas, de 20 para 100, nos casos de indivíduos com DM em que o fenótipo sugere alguma cromossomopatia e que apresentaram cariótipo normal, e entre eles, principalmente os casos com DM leve.

Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Os riscos de recorrência (RR) das cromossomopatias detectadas nas famílias são dependentes do tipo de cromossomopatias, se numéricas ou se estruturais. Nas numéricas (a grande maioria) os riscos são dependentes da idade materna, sendo de 1% nas famílias em que a mãe tem idade abaixo de 30 anos e de 2% nas famílias em que as mães têm idade acima de 30 anos. Estes riscos são válidos para todas as famílias detectadas com trissomias, tais como as trissomias 21 e outras. Nas estruturais o risco depende do resultado dos cariótipos dos pais: se o cariótipo dos pais é normal, o risco é desprezível (anomalias novas) e se um dos pais possui uma anomalia equilibrada, como os casos apresentados, anteriormente os riscos são aumentados, o que é demonstrado pela repetição de cromossomopatias que ocorreu nestas famílias.

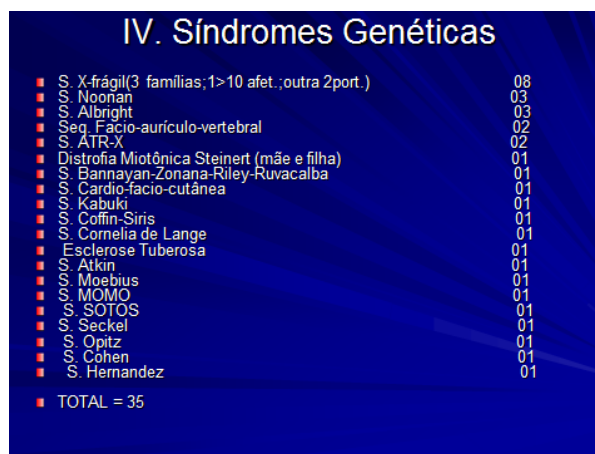
DOENÇAS GENÉTICAS MONOGÊNICAS AUTOSSÔMICAS

Outro grupo de doenças genéticas que encontramos nas Apaes são as determinadas por heranças genéticas monogênicas autossômicas, ou seja, as que são determinadas por heranças autossômicas dominantes ou recessivas. Neste grupo temos casos de afetados por malformações específicas do sistema nervoso central ou por síndrome de genéticas específicas.

Por exemplo, na Apae de Serrana (SP) foram descritas 6 doenças autossômicas recessivas e na Apae de Altinópolis (SP) também foram descritas 6 doenças autossômicas recessivas (4 Fenilcetonurias, 2 síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 1 síndrome de Seckel, 1 síndrome de Carpenter, 1 síndrome de Cohen, 2 casos de síndrome de Usher). Foi detectada uma microcefalia primária autossômica dominante.

Na Apae de Limeira (SP) foram encontradas as seguintes doenças genéticas monogênicas, num total de 35 casos:

Figura 27 – Síndromes Genéticas



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Os riscos de recorrência quando é uma doença autossômica recessiva são sempre 25%, quando é uma doença dominante depende dos pais serem ou não afetados; quando são afetados o risco é 50% e quando não são afetados o risco é desprezível, sendo uma mutação nova.

As Deficiências Mentais Ligadas ao cromossomo X (DMLX)

É observado que em todas as Instituições de Deficientes Intelectuais há um excesso de homens afetados em relação a mulheres, da ordem de 30% a mais de homens. Desde Penrose (1938), sabe-se que há este excesso de homens (30%; 1.3:1) entre os afetados por deficiência mental.

Nas Instituições de pessoas com deficiência intelectual é comum os heredogramas de somente homens afetados devidos à hemizigosidade dos genes recessivos do cromossomo X.

Só a síndrome do X-Frágil representa 2 - 6% da deficiência intelectual e 30 -40% da deficiência mental ligada ao cromossomo X (DMLX).

A prevalência das DMLX é estimada em 1.66/1.000 homens ou aproximadamente 14% de todas as deficiências intelectuais (Glass, 1991; Stevenson, 2000). Ou 1/600 homens (Hebst and Miller, 1980). Turner (1996) estima que 20-25% dos homens com deficiência mental são afetados por DMLX, ou seja, 1 em cada 4/5 homens com deficiência intelectual o gene é ligado ao X, com alto risco de recorrência. É estimado que 2/3 da DMLX é não síndrômica (Fishburn *et al.*, 1983).

A prevalência da não síndrômica (MRX) é estimada entre 0.9-1.4/1000 homens, ou seja, 1/500 homens (Kerr *et al.*, 1991).

A separação entre formas síndrômicas e não síndrômicas tem problemas porque há genes cujas mutações podem levar a formas síndrômicas e não síndrômicas, sendo um pouco artificial esta separação (exemplo: síndrome de Rett).

As deficiências ligadas ao X constituem uma condição muito heterogênea. Estima-se que aproximadamente 5,5% dos genes conhecidos se localizem no cromossomo X, mas que aproximadamente 27% dos genes envolvidos com deficiência intelectual sejam ligados ao X. Há localizações preferenciais (*clusters*): Xq28; Xp11 e Xp22.1-2.1-31 – aproximadamente 30% estão em Xp11.2-11.3.

Hoje se classifica as Deficiências Mentais Ligadas ao X (DMLX) em três grupos:

1 - SÍNDROME DO X-FRÁGIL ou FRAXA: A qual é individualmente a forma mais frequente – prevalência estimada em 1/4000 em homens e 1/7000 em mulheres ou 0.22/1000 homens (TURNER, 1996);

2 - DMLX FORMAS SINDRÔMICAS (DMLXS): Nas quais a deficiência intelectual é associada a alterações físicas e/ou neurológicas características, que constituem síndromes identificáveis. Porém, como são individualmente raras, apesar do grande número de síndromes, elas são no conjunto responsáveis por uma pequena parte da DMLX (Kerr *et al.*, 1991);

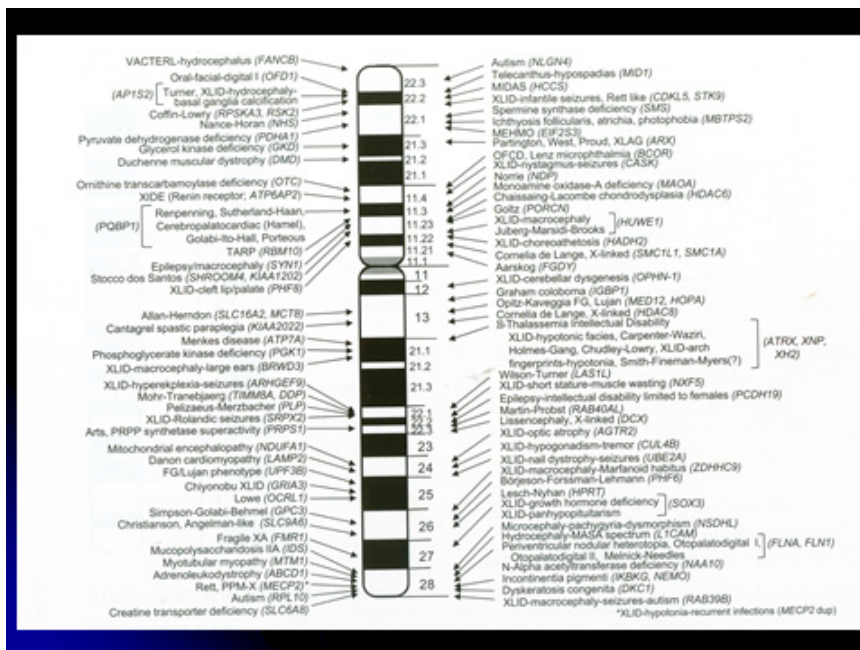
3 - DMLX FORMAS NÃO SINDRÔMICAS (DMLXNS): Nas quais a deficiência intelectual é o único achado clínico, sendo definidas como condições genéticas heterogêneas, não progressivas, que afetam o desenvolvimento cognitivo, não havendo mais nenhuma alteração neurológica, bioquímica ou física.

A prevalência destas formas é calculada em 0.9 – 1.4/1000 homens, ou seja, 1 caso em cada 500 homens (Kerr et al, 1991), o que representa três vezes a prevalência da síndrome do X-Frágil. Embora em conjunto sejam muito comuns, individualmente são raras, sendo a mais comum a síndrome do FRAXE.

Nestas grandes famílias de DMLX não sindrômicas já foram detectadas mulheres afetadas, provavelmente por inativação preferencial do cromossomo X ou por dominância parcial do defeito molecular.

As síndromes de DMLX representam hoje 143 entidades – a melhor fonte de estudo é o livro de Stevenson, Schwartz, Schroer (2014).

Figura 28 – Principais genes ligados ao cromossomo X



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Principais genes ligados ao X relacionados com síndromes específicas.

DMLX não sindrômicas

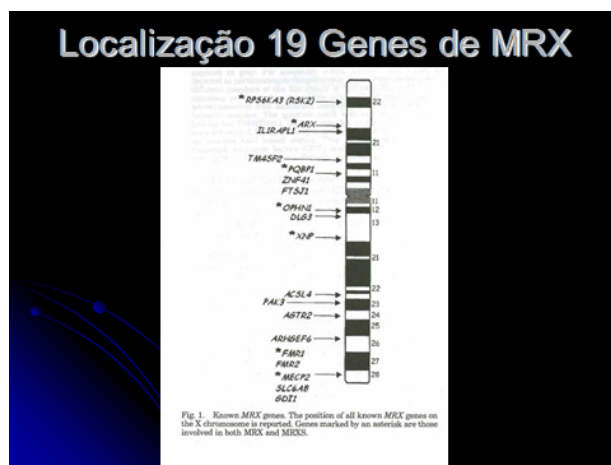
São deficiências mentais leves e/ou moderadas, sem outras manifestações clínicas, familiares, que podem ter mulheres afetadas, mas estas sempre menos afetadas que os homens. Temos encontrado muitas famílias nas Apaes. Por exemplo: Apae de

Batatais (SP) temos 16 heredogramas em 430 deficientes; Apae de Altinópolis (SP) e Serrana (SP) temos 9 heredogramas em 200 pessoas com deficiência.

Genes relacionadas a formas síndrômicas e não síndrômicas: MECP2 – síndrome de Rett e não síndrômica; Xq28; ATR-X - deficiência mental associada a talassemia e não síndrômica; Xq13.2; SLC6A8 – deficiência do transporte da creatina e não síndrômica; Xq28; RSK2 – Coffin-Lowry e não síndrômica; Xp22.1; OPHN1 – Ataxia Cerebelar e não síndrômica; Xq12; ARX - síndrome de West e não síndrômica; Xp22.1 PQBP1– síndrome de Sutherland-Haan e não síndrômica; Xp11.23; MCT8 - síndrome de Allan-Herndon-Dudley e não síndrômica; Xq13.2; FGD1- síndrome de Aarskog-Scott e não síndrômica; Xp11.22; JARID1C-; Xp11.22.

É claro agora que o mesmo gene pode produzir deficiência intelectual não síndrômico em um paciente ou deficiência intelectual síndrômico em outro paciente, mesmo da mesma família.

Figura 29 – Localização de 19 genes de retardo mental ligada ao cromossomo X



Fonte: Abreu e Pina-Neto, 2015.

Esses são os 19 primeiros genes de deficiência intelectual não síndrômicas localizados no cromossomo X.

Entretanto, esta classificação tem problemas porque nem sempre a separação entre formas síndrômicas de formas não síndrômicas é evidente. Esta questão é até histórica já que mesmo a síndrome do FRAXA ou deficiência mental tipo X-Frágil foi inicialmente descrita como uma forma não específica de deficiência mental ligada

ao cromossomo X, mas depois dos estudos de correlação genótipo-fenótipo foram descritas características clínicas e comportamentais características, o que levou a separação desta síndrome das formas não sindrômicas.

Após os estudos de correlação genótipo-fenótipo das famílias com deficiência mental ligada ao cromossomo X não sindrômica, tem sido demonstrado que elas podem apresentar características de formas sindrômicas e, por outro lado, pacientes de formas sindrômicas podem apresentar formas leves que os aproximam de formas não sindrômicas, mostrando uma falta de limites clínicos nítidos entre as formas sindrômicas e não sindrômicas.

Assim, o delineamento clínico das várias síndromes deve ser muito cuidadoso, sendo necessário um re-estudo clínico após a identificação do gene (Frints *et al*, 2002).

A prevalência de todas as formas de deficiência mental ligada ao cromossomo X é estimada em 1.66/1000 homens, ou aproximadamente 14% de todas as deficiências mentais (Glass, 1991; Turner et al, 1996; Stevenson, 2000).

Baseados em estudos clínicos Turner (1996), estima-se que 20 a 25% dos homens com deficiência mental são portadores de DMLX, ou seja, em cada 4 homens com deficiência mental, um deles possui um gene ligado ao X, com alto risco de recorrência na irmandade.

A DEFICIÊNCIA MENTAL LIGADA AO X TIPO X-FRÁGIL OU FRAXA

Esta é, após a síndrome de Down, a doença genética mais comum envolvida com a deficiência intelectual, sendo a causa gênica mais frequente das deficiências intelectuais genéticas. Por outro lado, por apresentar um mecanismo genético com riscos de 25% para a prole do indivíduo que apresenta a pré-mutação, é uma doença que precisa de diagnóstico o mais precoce possível e que a família realmente entenda a sua origem e mecanismos, para que medidas reais de prevenção primária e secundária sejam estabelecidas em cada família. Quando isso não ocorre, o que é a situação mais comum que vivemos em países como o Brasil, as famílias passam a ter vários membros deficientes intelectuais graves. Esta é a doença genética mais importante em relação ao controle da deficiência intelectual nas populações humanas.

O GENE FMR1

Está localizado na região Xq27.3 e sua estrutura é formada por 17 éxons com extensão de 38 kb; a repetição polimórfica CGG é localizada na região 5'- UTR do éxon 1, sendo incluída no transcrito do gene. Este gene é transcrito durante toda a

embriogênese, com alto nível de expressão nos neurônios hipocâmpais e dos gânglios basais (nas sinapses, dendritos e corpos neuronais, mas não nos axônios) e nas espermatogônias.

Este gene é altamente conservado entre diferentes espécies (por exemplo: a identidade de nucleotídeos entre homem e camundongo é de 95% e de aminoácidos na proteína é de 97%). Foi o primeiro a ser descoberto com o mecanismo de mutações dinâmicas resultantes da instabilidade e consequente expansão de trinucleotídeos: pacientes com a síndrome do X-Frágil possuem no exon 1 um segmento de repetições CGG expandido (maior que 200 repetições) e metilado anormalmente (hipermetilado), o que leva a que o gene não seja transcrito para Acido Ribonucleico Mensageiro (RNAm), causando a falta da proteína FMRP.

Três classes principais de alelos são observados no gene FMR1 de acordo com o tamanho da expansão de CGG: alelo selvagem ou normal (de 5 a 50 repetições CGG); alelo pré-mutação (50-200 repetições) e alelo da mutação completa (> 200 repetições); se considera que há uma quarta classe de alelo, chamado de alelo da zona cinza ou protomutação, entre 40 a 55 repetições – são transmitidos silenciosos de geração em geração criando um *pool* de alelos em risco de expansão na população e que podem eventualmente se tornar pré-mutação; parece claro que a mutação completa é gerada por um processo de múltiplos passos – até hoje nunca foi observada a conversão direta de um alelo normal ou selvagem para mutação completa – todas as mães de afetados eram portadoras da pré-mutação ou da mutação completa (OOSTRA E CHIURAZZI, 2001).

A análise de sequenciamento do gene FMR1 selvagem mostrou que a sequência repetida CGG é comumente interrompida por trincas 3' AGG que aparentemente possuem um efeito estabilizador, já que a perda desta interrupção leva à expansão do tamanho da repetição CGG, criando a instabilidade e promovendo o mecanismo principal da expansão que seria um pareamento anormal das fitas de DNA durante a duplicação e acentuação da expansão. A expansão cria uma grande instabilidade intragênica, que, após reparos inapropriados, pode resultar em uma variedade de tamanho de fragmentos expandidos, o que é o observado nos pacientes que são mosaicos para diferentes tamanhos de expansão CGG (OOSTRA E CHIURAZZI, 2001).

A expansão de pré-mutação para mutação completa só ocorre durante a transmissão materna, ou seja, na oogênese (MALTER *et al*, 1997), não havendo expansão pós-zigótica (Mouton *et al*) e na espermatogênese. Pelo contrário, há redução da expansão, já que fetos masculinos afetados de 15 semanas apresentam a mutação completa nas espermatogônias e o gene FMR1 não se expressa, mas

depois em períodos mais tardios do desenvolvimento fetal já há expressão do gene, em testículos de pacientes com 2 anos de idade já expressam o gene FMR1 em 30 a 50% das células, enquanto no testículo de adultos só é encontrada a pré-mutação, sendo que todos os espermatozoides expressam o gene FMR1; haveria, portanto, um processo de seleção contra a mutação completa na espermatogênese (Malter et al, 1997) e o afetado, se reproduzisse, não transmitiria a doença.

A metilação e inativação do promotor do gene FMR1 ocorrem após a fertilização e durante a embriogênese precoce todas as citosinas do segmento repetido e na ilha CPG da parte *upstream* são completamente metiladas (STOGER *et al*, 1997). A metilação é um fenômeno essencial para o silenciamento do gene mutante expandido: foram descritos homens com nível mental normal, com uma mutação completa não metilada, confirmando que a expansão do trinucleotídeo por si só não é suficiente para inativar o gene (SMEETS *et al*, 1995; de VRIES *et al*, 1996).

A PROTEÍNA FMRP

O RNAm possui 4.4 kb e codifica uma proteína de no máximo 632 aminoácidos, com massa molecular de 70-80 kda e que possui 20 diferentes transcritos (isoformas), porém somente 4 a 5 destes e suas correspondentes proteínas são detectadas nos tecidos; é encontrada predominantemente no citoplasma.

A principal característica desta proteína é sua capacidade de ligação com o Ácido Ribonucleico (RNA), tendo *in vitro* uma seletividade de ligação com RNAm expressos no cérebro, que se associa com os poliribossomos e com o processo de transporte de RNAm ou com a tradução na síntese protéica (BARDONI E MANDEL, 2002).

A produção ativa da proteína do gene FMR1 tem sido demonstrada próximo das sinapses em resposta a ativação de neurotransmissores. Estudos histopatológicos do cérebro de pacientes com X-Frágil e do mutante *knockout* FMR1 mostraram dendritos anormais. Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a FMRP é localizada na sinapse neuronal e que a sua perda altera a plasticidade da sinapse. Como a plasticidade da sinapse tem sido implicada no aprendizado e memória, o estudo da função da proteína FMRP pode auxiliar o entendimento destes processos em geral (O' DONNELL E WARREN, 2002). Estudos histoquímicos confirmam que o fenótipo molecular da síndrome do X Frágil é determinado em essência pelo déficit não compensado da proteína FMRP (Kaufmann et al, 2002).

Nós encontramos 3 famílias da síndrome do X-Frágil na Apae de Limeira (SP) e uma família na Apae de Balneário Camboriú (SC).

ERROS INATOS DO METABOLISMO (EIM)

Outro grupo de doenças genéticas que se pode encontrar nas Apaes são as doenças genéticas metabólicas ou Erros Inatos do Metabolismo. Como se constata nos estudos que temos feitos nas Apaes brasileiras, muitos poucos casos de Erros Inatos do Metabolismo são encontrados nestas instituições. Ao que parece, estas doenças são geralmente muito graves, sendo os afetados acometidos por problemas neonatais graves e, como não são diagnosticados em nosso país, falecem precocemente e, portanto, são de baixa prevalência nas entidades que cuidam de crianças deficientes.

Nos estudos das Apaes de Altinópolis e Serrana de São Paulo encontramos 4 casos de Fenilcetonúria, sendo 2 casos de adultos afetados por esta doença com quadro de deficiência intelectual grave e que nasceram no tempo em que não havia o Teste do Pezinho disponível na rede, e 2 casos em crianças procedentes do nordeste do país e que não foram submetidas ao Teste do Pezinho quando nasceram em seus municípios.

Na Apae de Limeira (SP) encontramos um caso de Mucopolissacaridose tipo I somente, apesar de termos realizado pesquisa extensa destas patologias naquela entidade.

Conceito: São doenças genéticas causadas por defeito **Enzimático** que levam a bloqueio de uma via metabólica. Este bloqueio leva a acúmulo do substrato da enzima, a deficiência do produto da reação ou desvio do substrato para uma via metabólica alternativo. São também incluídos neste grupo de doenças defeito de síntese de proteínas estruturais envolvidas com transporte de substâncias.

Esquema do Bloqueio

Substrato A---}--enzima----- Produto B
(acumula) (falta)

Rota alternativa ----- Produto C
(acumula) (tóxico)

Frequência

Correspondem a 1/5000 recém-nascidos vivos. Hoje, em triagem neonatal usando espectrometria de massa, correspondem a 1/3.803 recém-nascidos vivos.

Há várias maneiras de classificá-los

Classificação patogênica de Sinclair (1982):

- Erros Inatos do Metabolismo envolvendo distúrbios do transporte de moléculas: afetam o transporte RENAL e/ou INTESTINAL de moléculas orgânicas ou inorgânicas. Geralmente desencadeadas pela dieta. Exemplos: Alactasias; doença da Hartnup;
- Erros Inatos do Metabolismo envolvendo distúrbios do armazenamento, degradação e secreção de grandes moléculas: os substratos por falta de degradação acumulam intracelularmente. Exemplo: doenças Lisossômicas de Depósito;
- Erros Inatos do Metabolismo envolvendo distúrbios de síntese (incompleta ou parcial). Exemplo: Hiperplasia de Supra-renal;
- Erros Inatos do Metabolismo envolvendo distúrbios do metabolismo intermediário (pequenas moléculas), ou seja, alteram passos metabólicos; Exemplo: Hiperfenilalaninemias, Tirosinemia, Homocistinúria, Porfirias, etc.

Classificação Clínica de Saudubray & Chapentier

Grupo 1 - Defeito de síntese ou catabolismo de grandes moléculas ou moléculas complexas: apresentam sinais clínicos permanentes e progressivos. Exemplo: Doenças Lisossomiais e Peroxissomiais.

Grupo 2 - Defeito no metabolismo intermediário: apresentam clínica de intoxicação aguda e crônica. Exemplo: Doenças das pequenas moléculas tipo aminoacidopatias, acidemias orgânicas, do ciclo da uréia, intolerância a açúcares.

Grupo 3 - Defeito da produção/utilização de energia; ocorrem no metabolismo intermediário de fígado, músculos e cérebro. Exemplo: Glicogenoses; Hiperlactemias; doenças Mitocondriais e defeitos da Beta-Oxidação de Ácidos Graxos.

Manifestações Clínicas

No Grupo 1: São doenças de depósito de macromoléculas, sendo sintomas/sinais permanentes, progressivos, independentes de eventos intercorrentes como infecções e dieta alimentar; podem estar presentes ao nascimento, mas a maioria se manifesta nos primeiros meses ou anos de vida.

São as doenças lisossômicas: (Mucopolissacaridoses, Esfingolipidoses, Mucolipidoses ou Glicoproteinoses) e as peroximiais (síndrome de Zellweger, Adrenoleucodistrofia, doença de Refsum).

Sinais/sintomas: Relacionados em qualquer idade: hidropsia fetal, hepato/esplenomegalia, hipotonia, convulsões, facies grotesca, limitação articular, deficiência auditiva, alterações de pele, alterações oculares, sinais dismórficos, involuções neurológicas, etc.

No Grupo 2

A. Sub-grupo da Intoxicações Agudas, Precoces e Recorrentes (crises de descompensação metabólica):

Sintomas/Sinais: Vômitos, desidratação, cetose, letargia, icterícia, hiperamoniemia/hipo ou hiperglicemia, coma, odor anormal – acidose metabólica; alcalose respiratória; insuficiência hepática; hepatomegalia; complicações tromboembólicas;

Doenças: Acidúrias orgânicas e defeitos do ciclo da uréia. São relacionadas à dieta (entrada de produto nocivo a saúde, como proteínas ou açúcares) e com fatores que agravam como infecções.

B. Subgrupo das Intoxicações crônicas:

Sintomas/Sinais: ADNPM; retardo de crescimento; distúrbio comportamental; hipotonia, hipertonia; macro, microcefalia; epilepsia de difícil controle; alterações oculares.

Doenças: Aminoacidopatias; Intolerância aos açúcares.

No Grupo 3: São Erros Inatos do Metabolismo relacionados a alterações do metabolismo intermediário do fígado, músculo, miocárdio ou cérebro com deficiência de produção ou utilização de energia; incluem as glicogenoses, deficiência da gliconeogênese, hiperlacticemias, deficiência da oxidação dos ácidos graxos e doenças mitocondriais.

Os sintomas são diversos incluindo: Hipotonia, hipoglicemia, aumento de ácido láctico, convulsões, hepatomegalia, cardiomiopatia, déficit de crescimento, etc.

Diagnóstico Laboratorial de Erros Inatos do Metabolismo: Indicação para pacientes de alto risco (pela sintomatologia).

Os exames são realizados em sangue e urina. Iniciam pelos testes de **triagem**, os quais são **qualitativos** e simples.

Principais Testes de Triagem em Urina:

- Reação de Benedict: Açúcares redutores; alteração do metabolismo de glicídeos;
- Dinitrofenil-hidrazina: Cetoácidos; algumas acidoses orgânicas;
- p-Nitroanilina: Ácido metilmalônico; acidúria metilmalônica;
- Cianeto-nitroprussiato: Cistina, homocistina; cistinúria, homocistinúria;
- Millon: Metabólitos da tirosina; tirosinemia;
- Nitrosoaftol: Tirosina e derivados; tirosinemia;
- Cloreto férrico: Ácido Fenilpirúvico; fenilcetonúria;
- Azul de toluidina: Mucopolissacarídeos; MPS;
- Brometo de cetil-trimetil-amônio (CTMA): Mucopolissacarídeos; mucopolissacarídeos (MPS);
- Reação de Erlich: Porfiria.

Coletar 5 a 19 ml de urina e manter congelada entre -20 e -70 graus Celsius.

Diagnóstico Laboratorial: Se algum teste for alterado, deve-se dar prosseguimento à investigação.

Benedict +: Indica açúcares redutores; deve ser feita cromatografia em camada delgada de glicídeos – se identificar galactose, está indicada a dosagem enzimática de galactose-1-P uridil transferase (galactosemia); se der fructose (fructosemia).

Dinitrofenilhidrazina e p-nitroanilina +: Fazer cromatografia gasosa de ácidos orgânicos para definir acidúrias orgânicas.

Cianetonitroprussiato, Millon, nitrosoaftol, cloreto férrico +: Indicam fazer cromatografia de aminoácidos em camada delgada ou papel (é semiquantitativo) ou fazer um aminoácidoograma (quantitativo) por analisador automático, que é o método de separação de compostos químicos em solução ou troca iônica.

PRINCIPAIS ERROS INATOS DO METABOLISMO

AMINOACIDOPATIAS:

- Fenilcetonúria e Hiperfenilalaninemias: São os distúrbios da hidroxilação da fenilalanina; aumento acima de 2 mg/dl ou 120 um; são 4 tipos (interpretação do Teste do Pezinho);
- Transitória (imaturidade temporária da enzima hepática; comum em prematuros);
- Benigna (também temporária, mas demora mais; deve ser feito teste de sobrecarga para confirmar valores acima de 6 mg);
- Fenilcetonúria Clássica (valores acima de 4-6 mg/dl) – é causada pela deficiência da fenilalaninahidroxilase que atua na conversão da fenilalanina em tirosina, levando a acúmulo de fenilalanina e derivados (ácido fenilpirúvico e fenilcetonas – tóxicos). É autossômica recessiva (gene em 12q 22-24); frequente no Brasil de 1/12000 recém-nascidos vivos. Quadro Clínico: a partir do 6º mês – hipotonia, ADNPM, convulsões, irritabilidade, pele e pêlos claro, sensibilidade a luz solar levando a eczema cutâneo, deficiência mental grave. Triagem neonatal: pelo menos 2 dias em dieta normal. Tratamento: Restrição dietética;
- Forma Refratária ao Tratamento: defeitos genéticos na síntese ou metabolismo do co-fator BH4; são associados à deficiência mental grave, convulsões e parksonismo; reduz também os neurotransmissores, havendo necessidade de repor L-dopa, carbidopa, triptofano e BH4;
- Homocistinúria: Resulta de bloqueio do metabolismo deste aminoácido, que é intermediário na biossíntese da metionina e cistationina, o que leva a aumento da metionina no sangue e homocistina na urina; a enzima deficiente é a cistationina beta-sintase; fazem parte do tecido conjuntivo e, portanto, a clínica envolve este tecido: deficiência mental, e alterações esqueléticas e oculares semelhantes a síndrome de Marfan. 50% respondem ao tratamento com vitamina B6 (piridoxina).

Erros Inatos do Metabolismo dos Carboidratos

- Galactosemia: É causada pela deficiência da galactose-1 fosfato uridil transferase (GALT); é autossômica recessiva (gene 9p13); frequência 1/44000;
- Clínica: Nas duas primeiras semanas com dieta geral – insuficiência hepática com icterícia, catarata; síndrome de Fanconi; anemia hemolítica; sepsis por E. Coli; tratamento dietético, o qual não previne o DMA;
- Diagnóstico: Galactosúria na cromatografia e dosagem enzimática pelo menos 3 meses depois da última transfusão de sangue.

Erros Inatos do Metabolismo do acúmulo de MPS

São doenças da falta de enzimas lisossômicas que degradam os mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (gags); frequência 1:10000-25000.

Classificação:

- MPS I: def. Alfa-L-iduronidase; AR; 3 subtipos (Hurler – grave; Hurler-Scheie – moderada; Scheie – leve); acumula ds/hs;
- MPS II: deficiência do Iduronato-L-sulfatase (Hunter;LXR); acumula ds/hs;
- MPS III: 4 subtipos (A,B,C,D – Sanfilippo AR; uma enzima cada);
- MPS IV: 2 subtipos (A,B – Mórquio AR); uma enzima cada;
- MPS VI: deficiência N-acetilgalactosamina 4 sulfatase; Maroteaux-Lamy (AR);
- MPS VII: deficiência Beta-glicuronidase. SLY (AR).

Transtornos do Espectro Autista (TEA) e Genética

Grupo heterogêneo de alterações do desenvolvimento neuropsicológico caracterizadas por deficits na comunicação social e do desenvolvimento da linguagem (é uma desordem da **comunicação**) acompanhadas por importante restrição de interesses e/ou comportamentos estereotipados e repetitivos, com início antes dos 3 anos de idade. Representam um **espectro contínuo** antes do que **categorias clínicas** bem definidas, com **heterogeneidade clínica extrema**.

DSM-IV 4ª. Edição

Corresponde às desordens invasivas do desenvolvimento:

- Autismo;
- Síndrome de Asperger (Autismo com linguagem preservada);
- Síndrome de Rett;
- PDD-NOS (Autismo Atípico).

Características clínicas do Autismo Infantil (KANNER, 1943):

- Graves problemas de contacto inter-pessoal;
- Atua como se fosse surda, porém reage positivamente à música;
- Resiste a novas aprendizagens e mudanças de ambiente (mesmice);
- Não demonstra medo em situações de real perigo;
- Expressa-se por gestos;
- Rejeita carinho. Apresenta birras sem motivos e é hiperativa;
- Não faz contacto ocular;

- Apego excessivo a objetos familiares; gosta de rodar objetos;
- Estereotipias e Isolamento.

Hoje é definido como alteração de 3 aspectos comportamentais: Déficit social, bloqueio da linguagem e comunicação e comportamento repetitivo e estereotipado. É considerado que 10-25% apresentam crises convulsivas e 70% apresentam deficiência intelectual.

Epidemiologia (Incidência):

- Antes de 1985: 2-5/10000 recém-nascidos;
- Após 2000: 20-60/10000 recém-nascidos; ou 1/110. Aumento de registro de 556%.

Por quê

- Uso de critério diagnóstico mais amplo e aumento da atenção dos médicos;
- Aumento real por ação de fatores ambientais e epigenéticos agindo sobre predisponentes genéticos.

Etiologia:

- É extremamente heterogênea e complexa;
- Razão sexual = 4/3 homens: 1 mulher. Genes Ligado ao cromossomo X? *Imprinting?*;
- Concordância em gêmeos: Para Autismo Clássico = 60% monozigótico (MZ) e 0% dizigótico (DZ) e para TEA 92% monozigótico e 0 a 10% dizigótico;
- Herdabilidade = > 90% (estudos em gêmeos);

- Risco de recorrência para irmãos em autismo não sindrômico = 5-6%;
- Estudos de ligação, de genes candidatos e de associação genômica revelaram numerosos genes de suscetibilidade, principalmente nos cromossomos 1q, 2q,5p, 5q, 6q, 7q, 13q, 15q, 17q, 22q, Xp e Xq. Nos estudos genômicos de associação (GWAS), Wang *et al* (2009), descreveram uma forte associação com a região 5p14.1 (detectado com a técnica de Polimorfismo de Nucleotídeo Único) sendo o pico em um único marcador (rs4307059), flanqueando outros 5 marcadores com alta associação (não é artefato).

Para melhor estudo deve ser dividido em:

- AUTISMO “SINDRÔMICO” (ou com doença de base definida, não necessariamente dismórfico). Representa entre 10-20%;
- AUTISMO NÃO SINDRÔMICO, PURO ou IDIOPÁTICO.

O Autismo é exclusivamente biológico?

Duas décadas de estudos de neuroimagem no autismo demonstram alterações cerebrais, em regiões específicas: LOBOS FRONTAIS (aumento, + região dorsolateral e medial com alteração da conectividade); CORPO CALOSO (redução global); VERMIS CEREBELAR (alguns estudos hipoplasia, outros hiperplasia); AMIGDALA (estudos inconsistentes; teriam na verdade relação com idade e gravidade). Estes achados afastam teorias psicológicas.

Estudos de Neuro-imagem em GÊMEOS

Ainda são limitados com problemas de amostragem (tamanho, idade, etc).

Mitchell *et al.*(2009) estudaram 14 pares monozigóticos (66% de concordância; idade entre 5-14 anos; controles sadios pareados). Os gêmeos mostram diminuição do volume cerebral global em relação aos controles, mas não significativa. O volume da córtex pré-frontal dorsolateral dos autistas é aumentado e a porção anterior e joelho do corpo caloso é diminuída significativamente em relação aos controles, mas não entre gêmeos. A amígdala e o hipocampo não diferiram entre os grupos estudados.

Os lobos VI e VII do cerebelo tendem a ser menores nos autistas e mesmo entre os gêmeos. Estas diferenças da córtex pré-frontal, do corpo caloso e do cerebelo mostraram correlação **POSITIVA** com a gravidade das manifestações autísticas.

Autismo Sindrômico

É o autismo associado com malformações e/ou dismorfias (para outros inclui o metabólico também). Representa cerca de 10-20% dos casos. Diferentemente do autismo primário, puro ou idiopático, não tem preferência por sexo.

Causas ou Classificação etiológica:

- **Doenças Gênicas ou Genômicas:** Por exemplo: Neurofibromatose, Esclerose Tuberosa, Fenilcetonúria, síndrome de Angelman, síndrome do X-Frágil, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Down, Mucopolissacaridose tipo III, Duplicação da região 15q11-13 materna, Deleções de 2q37, 7q31, 22q11 e 22q11.2;
- **Eventos ambientais:** Rubéola e Citomegalovírose congênicas; Exposição pré-natal ao ácido valpróico ou Talidomida.

Estudo da AMA-RP (MOLFETTA, FÉLIX, PINA-NETO – 1997):

Amostra: 17 meninos entre 6 e 19 anos;

Método: Exame clínico-genético, neuroimagem, cariótipo e teste citogenético X-Frágil;

Resultados: 14 sem alterações orgânicas;

03 síndromes: Macrocefalia; síndrome de Algelman; síndrome de Baraitser;

Teste citogenético para X-Frágil negativo em todos;

Ausência de consanguinidade paterna e história familiar negativa.

Formas de Autismo Sindrômico

1. Metabólico

Principais Erros Inatos do Metabolismo Associados:

- Fenilcetonúria não tratada: Efeitos tóxicos = redução da mielina, perda neuronal e das conexões;
- Déficit de adenil-succinase: Efeitos tóxicos de acúmulo de purinas = alteração da neurotransmissão;
- Deficiência de creatina: Efeitos tóxicos da guanidinacetato;
- Deficiência de ácido fólico;
- Clínica: São quadros graves de intoxicação aguda de início precoce.

2. Doenças Monogênicas

- **Síndrome do X-Frágil:** Alteração da plasticidade das sinapses excitatórias e nas conexões e dendritos imaturos neocorticais;
- **Esclerose Tuberosa:** Alteração do desenvolvimento interneuronal nas áreas frontais e parietais com alteração dos circuitos (disrupção das sinapses gabaérgicas); principalmente nas mutações do gene TSC1 (9q34 – hamartina).

Síndrome de Rett – Aspectos Clínicos

É caracterizada por início pós-natal, afetando majoritariamente meninas (há raros casos de meninos), e ser progressiva, evoluindo em quatro estágios.

Critério diagnóstico:

- Desenvolvimento psicomotor normal até 6-18 meses;
- Microcefalia pós-natal (desaceleramento do crescimento do perímetro cefálico antes de 1 ano);
- Estereotipias de mãos: Geralmente esfregar mãos;
- Regressão psicomotora: Até 30 meses perda da fala, alheamento, perda de outras formas de comunicação;
- Distúrbios motores: Ataxia e dispraxias.

Estágios:

- Estagnação (entre 6 e 18 meses – início dos sintomas);
- Desintegração rápida (entre 12 e 24 meses – instalação franca da doença);
- Pseudoestacionário (entre 3 e 4 anos até 10 anos – pode evoluir lentamente);
- Deteriorização: Após os 10 anos.

Existem formas atípicas, principalmente em meninos. O eletroencefalograma é típico. Principal diferencial é a presença de síndrome de Angelman. Etiologia: Gene Mecp2 (ligado ao cromossomo X).

Doenças Cromossômicas: Entre autistas de baixo rendimento com dismorfias:

- Duplicação 15q11-13 (1-2%): Deve ser procurado nos autistas com epilepsia, ataxia, dismorfias faciais e deficiência mental. Seria alteração do gene GABRB3 - Inibidor de receptores de neurotransmissores;
- Cromossomo 7: 2 loci envolvidos com DEA – 7q22 com o gene RELN; 7q31 com o gene MET;
- Cromossomo 16 com o gene PRKCB1 no locus 16p11.2 (1%). Deleção do cromossomo 22 – gene SHANK3 (1%).

Todos levam à alteração da migração neuronal, do crescimento cerebral, organização cortical, alteração das sinapses e dos dendritos.

GENES ENVOLVIDOS AUTISMO PURO MONOGÊNICO

1. Genes NLGN3 e NLGN4 das NEUROLIGUININAS são moléculas de adesão localizadas na membrana pós-sináptica, interagem com a B-neuroxina pré-sináptica na conexão axonal e com proteínas pós-sinápticas tipo a SHANK3, também envolvidas no Autismo. Estes genes são localizados no cromossomo X (Xq13 – NLGN3; Xq22.33

– NLGN4). As mutações explicam em menos de 1% dos casos (7/861); em modelos animais há inibição da transmissão sináptica e alteração da interação social. No ser humano o quadro clínico é variável: Autismo leve a grave, Asperger, deficiência mental puro, PDD-NOS. Pode ter início abrupto ou insidioso, ou ser regressiva. Não apresenta quadro dismórfico. Não se justifica a busca extensiva em amostras pela baixa frequência e ausência de sinais típicos.

2. O gene SHANK3 é localizado no telômero de 22q13.3, que forma proteína pós-sináptica que se liga às neuroligininas. É relacionada à forma grave de autismo, sendo encontrada em 1,1% dos casos. A maioria dos casos descritos são de deleções provindas de translocações balanceadas paternas, apresentando irmãos com trissomias 22q13.

Genes e TEA

3. O gene Neurexin (NRXN1) está localizado em 2q32; a neurexina pré-sináptica induz a diferenciação pós-sináptica nos dendritos, interagindo com a neuroliginina; também a frequência é baixa (1,5%; 2/264); sendo o quadro de autismo leve a severo, com ou sem epilepsia ou dismorfismos faciais. Há pessoas com a mutação sem quadro clínico, então poderia ser um gene de suscetibilidade.

Genes e TEA

4. O gene PTEN é um gene supressor de tumor, localizado em 10q23, que influencia o ciclo celular e apoptose. As suas mutações (novas) estão relacionadas à MACROCEFALIA com autismo. Em alguns trabalhos 20% dos casos de autismo apresentam macrocefalia, podendo haver associada MACROSSOMIA e obesidade. Estes pacientes apresentam risco aumentado para desenvolverem diferentes tipos de cânceres na vida adulta. Outras síndromes genéticas estão relacionadas a mutações deste gene: síndrome de Cowden (80%); síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (60%); síndrome de Proteus (20%). Em todas há também risco aumentado de cânceres.

Genes e TEA

O gene **MECP2** é um repressor transcricional ao nível da cromatina. É localizado em Xq28, sendo responsável por mais de 95% dos casos da síndrome de Rett em mulheres (letal em homens). Certas mutações podem estar relacionadas á deficiência mental puro, variantes verbais da síndrome de Rett ou formas não sindrômicas de autismo em mulheres (0,8 a 1,3%). Wang *et al.* (2009), analisando em 4 *coortes* (3115 casos e 7031 controles), através de estudos de ligação e mapeamento com Polimorfismo de Nucleotídeo Único, encontraram forte associação com a região 5p14.1 (um único marcador com pico de associação no marcador rs4307059, flanqueado por outros cinco, mostrando que não é artefato). POURCAIN; WANG *et al.*, (2010).

Estudando mais de 7.000 indivíduos, demonstraram a associação deste marcador com fenótipos do espectro de problemas de comunicação social, sendo um preditor de conversação estereotipada, comunicação pobre e falta de contacto ocular, sugerindo que este marcador rs4307059 deva ser um *locus* relacionado a um carácter quantitativo de fenótipos de comunicação social. KERIN; [...] CAMPBELL, (2012).

Aplicaram estratégia para detecção de elementos genéticos funcionais (estudo de ests = sequências expressas = por bioinformática e arrays) em torno da região 5p14.1: foi identificado um pseudogene (MSNP1 com 94% de identidade ao gene MSN do cromossomo X). Este pseudogene produz um RNA não codificante funcional (MSNP1AS). Este transcrito antisense está aumentado 12,7 vezes no córtex temporal pós-mortem de induzir Transtorno do Espectro Autista; esta sobre-expressão causa diminuição da proteína MOESINA (pertencente à família de proteínas que ligam a membrana neuronal ao citoesqueleto de actina). Estudos mostram que a moesina age na fenda pré-sináptica.

Na manutenção do crescimento axonal e pós-sinápticas. Induz a formação das espinhas dendríticas.

Genes de Suscetibilidade e Autismo

São genes que podem estar lesados e, mesmo assim, não causarem alterações clínicas (a pessoa é considerada normal). Mas estas mutações aumentam o risco de desenvolvimento de Transtorno do Espectro Autista. Já foram identificados vários. Campbell *et al.* (2006) estudaram o gene MET da região 7q31 que codifica o receptor da tirosina quinase em 1231 casos de famílias com Transtorno do Espectro Autista. O MET é pleiotrópico, atuando no crescimento e maturação do neocórtex, função imune e reparo gastrointestinal. Demonstraram associação entre o alelo C em 204 famílias,

sendo que em famílias com maior número de casos a correlação é maior, sendo CC e CG 2,27 e 1,67 vezes, respectivamente, mais suscetíveis em relação a GG. Alelo C diminui a atividade do promotor do MET e altera transcrição. Em 2007 mostram diminuição da transcrição e da proteína do MET no córtex temporal de Transtorno do Espectro Autista. Além disso, estudos experimentais sugeriram um mecanismo para os genes de suscetibilidade, sendo que eles agiriam no desbalanceamento dos estímulos excitatórios e inibitórios do córtex.

Qual o modelo genético que está se definindo no Autismo?

Herança POLIGÊNICA ou OLIGOGÊNICA, com grande heterogeneidade genética, ou seja, a presença de múltiplos *loci* de suscetibilidade já detectados em 1q, 2q, 5q, 5p, 6q, 7q, 13q, 15q, 17q, 22q, Xp e Xq. Presença de genes de autismo sindrômico (FMR1, TSC1, TSC2, NF1 e MECP2) e formas raras de autismo não sindrômico, como NLGN3, NLGN4.

Existe um grupo de indivíduos vulneráveis que, se expostos intra-útero a ORGANOSFOSFORADOS (herbicidas e pesticidas), podem desenvolver Transtorno do Espectro Autista. O gene RELN de 7q22 está relacionado à vulnerabilidade genética ou epigenética a DEA.

Tal gene codifica a proteína REELINA que é fundamental na migração neuronal e nas conexões neurais. Variantes do gene que diminuem a REELINA levam a DEA. A REELINA age com atividade proteolítica na matriz extracelular para a migração neuronal e esta atividade é inibida pelo difluorofosfato idêntico aos organofosfatos usados na agricultura (pesticidas e inseticidas). Variantes do gene levariam os indivíduos a DEA. Também foram encontradas famílias com autismo e variantes funcionais do gene PON1 que codifica a PARAOXONASE, enzima de inativação dos organofosforados. Em relação à **vacinação** rubéola-caxumba-sarampo (MMR) e ao timerosal, está provado que não há relação com autismo (FONTE). O médico inglês que manipulou o resultado das pesquisas foi afastado da exercício da medicina.

Orientações para aconselhamento genético em Transtorno do Espectro Autista:

- Se um casal possui um filho com autismo não sindrômico o risco de recorrência é de aproximadamente 5-6%;
- Exame genético-clínico, cariótipo e teste para X-Frágil devem ser realizados em todos os casos de Transtorno do Espectro Autista;

- Em caso de cariótipo normal em Transtorno do Espectro Autista com características dismórficas e/ou sintomas neurológicos sem definição sindrômica, deve ser solicitado exame de *array* CGH;
- Podem ser implementados programas de triagem de mutações do gene SHANK3 em casos de Transtorno do Espectro Autista com grave déficit social e verbal;
- Todas as meninas com Transtorno do Espectro Autista e deficiência mental devem ser testadas para mutações no gene Mecp2;
- As mutações do gene PTEN devem ser avaliadas nos casos de macrocefalia com Transtorno do Espectro Autista.

Diagnóstico Clínico-Genético nas Anomalias do Sistema Nervoso Central (SNC)

Serão apresentados dois trabalhos de investigação clínica que evidenciam os problemas envolvidos com este diagnóstico.

ESTUDO DE NECRÓPSIAS PEDIÁTIICAS NO HCRP - Janeiro de 1994 a Dezembro de 2003:

Número total necrópsias = 2019;

Casos com anomalias congênitas = 712 (35,2%);

Natimortos = 564 (27,9%) - 84 AC = 11,8%;

Neomortos = 842 (41,7%) - 302 AC= 42,4%;

Pós-Neomorto = 428 (21,2%) - 20AC=33,7%;

1 a 15 anos = 185 (9,2%) - 86 AC = 12,0%.

CLASSES DIAGNÓSTICAS ENTRE AS ANOMALIAS CONGÊNITAS:

I. ISOLADAS = 253 = 35,3%;

II. DUAS ANOMALIAS = 37 = 5,2%;

III. SEQUÊNCIAS = 166 = 23,3%;

IV. SÍNDROMES = 147 = 20,6%;

- V. DISPLASIAS = 23 = 3,2%;
- VI. ASSOCIAÇÃO = 19 = 2,7%;
- VII. METABÓLICA = 33 = 4,6%;
- VII. SEM DIAGNÓSTICO = 24 = 3,8%.

SISTEMAS ENVOLVIDOS NAS ANOMALIAS ISOLADAS:

- 1. CARDIOVASCULAR = 141 = 55,7%;
- 2. SISTEMA NERVOSO = 42 = 16,6%;
- 3. SISTEMA DIGESTIVO = 29 = 11,5%;
- 4. SISTEMA RESPIRATÓRIO = 21 = 8,3%;
- 5. PAREDE ABDOMINAL = 12 = 4,7%;
- 6. OUTRAS = 8 = 3,2%.

ANOMALIAS ISOLADAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC):

- 1. HIDRANENCEFALIA = 15 = 35,7%;
- 2. HIDROCEFALIA = 14 = 33,3%;
- 3. MICROCEFALIA = 07 = 16,6%;
- 4. LISENCEFALIA = 03 = 7,1%;
- 5. AGENESIA DE HEMISF. CEREBELAR = 01 = 2,4%;
- 6. CISTO ARACNÓIDE = 01 = 2,4%;
- 7. PORENCEFALIA = 01 = 2,4%.

SEQUÊNCIAS ENVOLVENDO O SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC):

- 1. DEFEITO DO FECHAMENTO DO TUBO NEURAL = 58;
- 2. HOLOPROSENCEFALIA = 03;
- 3. DANDY-WALKER = 01;
- 4. DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA = 01;

SÍNDROMES ENVOLVENDO O SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC):

1. MECKEL-GRÜBER = 03;
2. HIDROLETAL = 05;
3. PSEUDOTRISSOMIA 13 = 05;
4. FRYNS = 04;
5. RITSCHER-SCHINZEL = 02;
6. VACTERL+HIDROCEFALIA = 01;
7. OUTRAS = 05.

SÍNDROMES CROMOSSÔMICAS E TERATOGÊNICAS

CROMOSSÔMICAS = 92, sendo 38 síndrome de Down, 23 Trissomias 18, 10 Trissomias 13, 1 Trissomia 9, 3 Triploidias, 1 síndrome de Turner.

TERATOGÊNICAS = 06, sendo 2 Diabetes, 1 Cocaína, 1 Hidantoína, 1 Carbamazepina, 1 Álcool.

CLASSIFICAÇÃO DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC):

1. DEFEITO DO TUBO NEURAL;
2. MACROCEFALIAS;
3. MICROCEFALIAS;
4. HOLOPROSENCEFALIAS;
5. DISPLASIAS CORTICAIS E DEFICIÊNCIA DA MIGRAÇÃO NEURONAL;
6. HIDROCEFALIAS;
7. ANOMALIAS CEREBELARES (Dandy-Walker);
8. ANOMALIAS MENÍNGEAS (Cistos);
9. ANOMALIAS VASCULARES.

ESTUDOS ULTRASSONOGRÁFICOS NO PERÍODO DE 1 ANO - HCRP:

Total de gestação = 1.372;

Número de Casos anômalos detectados = 42;

Número de Confirmados Pós-Natal = 40 (2 falsos-positivos);

Número de Casos de Anômalos nascidos = 44 (4 falso-negativos);

Sensibilidade=90.9%;

Especificidade = 99.8%.

Entre os 40 haviam 198 anomalias - Ultrassonografia detectou 162; 36 não foram detectadas; descreveu 15 que não existiam ANOMALIAS CONGÊNITAS = 40 CASOS ISOLADAS = 08 (SISTEMA NERVOSO CENTRAL =1 (Hidrocefalia); Cardiovas = 2; Parede Abdominal = 1; Respiratório = 1; Urinário = 3).

MÚLTIPLAS = 32 (Displasias = 06; Síndromes = 04; Sequências = 15, sendo DFTN = 08; Potter = 05; Prune-Belly = 02; Extrofia de Cloaca = 01; Associação = 01; Disrupções = 02; Cromossômicas = 01; Não definidas = 02).

Estudo das Microcefalias

Conceito: Há duas maneiras de definir:

Perímetro cefálico menor de 2 ou mais desvios padrões da média; esta definição incluiria 2% da população geral;

Perímetro cefálico menor de 3 desvios da média; incluiria somente 0,1% da população geral;

*Deve ser feito ajuste pelo perímetro cefálico dos pais.

Classificação das Microcefalias:

- Pode ser ISOLADA ou SINDRÔMICA;
- Pode ser PRIMÁRIA quando presente ao nascimento - pré-natal ou SECUNDÁRIA pós-natal; para outros autores PRIMÁRIAS significa de origem genética e SECUNDÁRIA derivada de insultos ambientais. Abuelo (2007) considera que estes termos não devam ser usados, sugerindo que a melhor classificação seja: PRÉ-NATAL ou CONGÊNITA, PÓS-NATAL ou GENÉTICA e AMBIENTAL.

Patogênese e Etiologia

Extremamente heterogênea. Os fatores determinantes podem agir pré, peri e pós-natalmente.

1. Causas Ambientais:

- Encefalopatia Hipóxico-isquêmica;
- Disrupções: Exemplo: Vasculares; morte de co-gêmeos, etc;
- Infecções intra-uterinas;
- Teratógenos (álcool, hidantoína, radiações, etc);
- Fenilcetonúria materna;
- Diabetes materna não controlada.

2. Causas Genéticas:

- ISOLADAS: Autosômica recessiva, Autosômica Dominante e Recessivo Ligada ao cromossomo X;
- SINDRÔMICAS: Cromossômicas, Microdeleções. Exemplo: (4p-, 5p-, Williams, Miller-Dieker, etc) e Monogênicas (mais de 470 síndromes).

Grau de Disfunção Cerebral

O déficit cognitivo se correlaciona com a etiologia: geralmente nas ambientais há grande comprometimento do nível mental; há maior comprometimento no perímetro cefálico abaixo de 3 desvios; também há maior comprometimento se houver alterações estruturais do sistema nervoso central (atrofia cerebral, displasia cortical, atraso de mielinização, hipoplasia de substância branca, etc), se houver crises convulsivas e sua natureza, etc. Nas microcefalias genéticas isoladas, o grau de comprometimento é leve. Nas genéticas sindrômicas depende da síndrome, podendo ser desde leve a grave.

MICROCEFALIAS GENÉTICAS ISOLADAS

São também chamadas Microcefalias Vera ou verdadeira, sendo definidas como as únicas manifestações, presentes ao nascimento, sem alterações pré-peri ou pós-natal, com desenvolvimento motor grosseiro normal e não progressivas. A arquitetura cerebral é normal, mas órgão (microencefalia). É comum frontal aplanado, face normal e as orelhas com aparência grande. Geralmente a deficiência mental é leve, mas pode ser grave. Pode variar o perímetro cefálico de 2 a 11 desvio padrão. Podem apresentar baixa estatura (MCPH1). É muito raro haver epilepsia, mas há um tipo de gene (ASPM) que desencadeia este quadro. É comum atraso de fala. São fáceis de lidar. É frequentemente uma condição autossômica recessiva (hoje chamada MCPH – microcefalia primária hereditária – MIM 251200). Achados no encéfalo em MCPH.

Tradicionalmente se considera que há macroencefalia, porém há heterogeneidade:

Na maioria dos casos há redução do volume do córtex cerebral e simplificação dos padrões dos giros corticais. Em alguns casos da forma MCPH2 (WDR62) e MCPH5 (ASPM), há defeitos da migração neuronal (paquigiria) e hipoplasia/agenesia de corpo caloso. Em alguns casos de MCPH2, há lissencefalia, esquizencefalia, polimicrogria e hipoplasia cerebelar.

Tipos genéticos ou moleculares da MCPH (são 7 *loci*/genes; MCPH1 a MCPH7); são da forma autossômica recessiva.

MCPH1 *loci* 8p23 genemcph1/microcefalina atua no reparo DNA e condensação cromossômica.

MCPH2 *loci* 19q13.2 genewdr62 atua na mitose da neurogenese.

MCPH3 *loci* 9q33.2 gene CDK5RAP2 atua na região microtúbulos.

MCPH4 *loci* 15q15-21 gene CEP152 atua na duplicação centriolar.

MCPH5 *loci* 1q3.3 gene ASPM atua na orientação do fuso de divisão.

MCPH6 *loci* 13q12.12 gene CENPJ atua no controle do tamanho do centríolo.

MCPH7 *loci* 1p33 gene STIL atua no controle do fuso e da progressão do ciclo celular.

Conclusões dos Estudos dos Genes das Microcefalias Genéticas Autossômica Recessiva

Quando se compara o cérebro humano com de outros mamíferos, chama a atenção o grande tamanho e que as habilidades cognitivas diminuem com a diminuição do tamanho, sendo exemplo disto as Microcefalias Autossômica Recessiva, em que o cérebro reduz 1/3 do tamanho com significativo declínio cognitivo.

As proteínas detectadas pelas Microcefalias Autossômica Recessiva estão envolvidas com a divisão celular (neurogênese), orientação apropriada do fuso de divisão, dinâmica dos microtúbulos, regulação do ciclo celular, no controle dos danos ao DNA celular, etc. Estudos funcionais confirmam a presença destas proteínas no centrosomo em pelo menos uma parte do ciclo celular, o que demonstra que o centrosomo é o ponto de integração da neurogênese. As causas mais comuns de Microcefalias Autossômica Recessiva são o gene ASPM (*LOCUS 5*) e o WDR62 (*LOCUS 2*).

HIDROCEFALIA CONGÊNITA - Aspectos Etiológicos

É um problema clínico-cirúrgico complexo e necessariamente de abordagem multidisciplinar.

Efusão (ou alargamento dos espaços subaracnóides) da Infância.

Definição: Aumento radiológico dos espaços subaracnóides usualmente bifrontal, das fissuras inter-hemisféricas e ventrículos normais ou um pouco aumentados em lactentes com macrocefalia.

É geralmente um achado ocasional em crianças com macrocefalia. Em 88 casos sem alteração Neurológicas 77.5% apresentaram esta alteração (MEDINA *et al.*, 2001). Tem que haver macrocefalia; poderia ser atrofia cortical que também tem aumento dos espaços (PACIORKOWSKI E GREENSTEIN, 2007).

Qual o significado? É sempre benigno?

É usualmente benigno e não associado com alteração do desenvolvimento neuro psicomotor ou doença neurológica. É sinônimo de Hidrocefalia Externa. Foi descrita por Dandy em 1918. Entretanto, há doenças genéticas que apresentam esta alteração.

Quais?

Mucopolissacaridoses I, II e III; Acondroplasia; síndrome de Sotos; Acidúria Glutárica tipo I. Os achados são iguais aos da forma benigna. Então, deve-se excluir estas doenças.

Bases Fisiológicas

Após os 2 anos de idade a capacidade de drenagem do Líquido Cefalorraquidiano aumenta de 2 a 4 vezes na criança normal e somente em torno de 3 anos as granulações de Pachioni estão maduras, havendo uma variação normal entre crianças. Esta seria a base desta variação normal:

- Avaliação diagnóstica;
- Ultrassonografia;
- Ressonância Magnética.

Não deve ser feito tomografia computadorizada – risco de câncer aumenta de 0.07%.

Crítérios para diagnóstico evolutivo:

Pode haver história familiar de macrocefalia. Desenvolvimento neuropsicomotor normal até no mínimo 18-24 meses de idade, com resolução da neuroimagem. Pode haver um atraso no motor grosso transitório pela dificuldade de manejar a cabeça.

Ausência de doença neurológica. Requer um seguimento por anos. Pode crescer com perímetro cefálico nos limites superiores.

Hidrocefalias Infantis - Epidemiologia⁷

Estudo de base populacional - 202 afetados, sendo 61 pré-termo e 141 termo.

Grupos - Pré-natal = 57% - etiologia variável - entre infecções principal foi TOXOPLASMOSE. Peri-natal = 19% - etiologia principal É PÓS-HEMORRÁGICA. Pré+peri = 4%. Pós-natal = 6%; Desconhecida = 13%.

Prognóstico - Pré-natal = alta mortalidade (21% até 2 anos) e alta morbidade (68% deficiência mental).

A questão dos prematuros extremos - alto risco = de 23 foram 12 com Hidrocefalia pós-hemorragica (52,2%). Prognóstico nos outros grupos é melhor = 3% de mortes e 30% de sequelas.

Origem Hidrocefalia nos 61 pré-termo = Pré-natal = 28%, pré e peri = 28% perinatal = 43% e pós = 1%. Pós-hemorragia clara = 31% - deficiência intelectual = 25% = 56%.

Hidrocefalia nos a Termo 68 casos reavaliados aos 6 anos. 28% com Paralisia Cerebral, 25% disfunções motoras menores e 22% Epilepsia.

Sobrevivência consideravelmente maior que na década de 50 (antes da DVP) - as taxas de deficiência intelectual e Epilepsia não variaram - então o prognóstico é mais dependente das lesões cerebrais associadas - depende mais da presença ou ausência de lesões primárias ou mal desenvolvimento.

Classificação Geral

Hidrocefalias Obstrutivas: Principal são as relacionadas a Estenose do Aqueducto (relacionadas a infecções congênitas, hemorragias, traumas, tumores ou 5% determinadas pelo espectro da *hligX*). Também relacionadas a mal formações ou lesões da Fossa Posterior (Dandy-Walker, Arnold-Chiari ou Tumores). Também há as formas de obstrução dos forâmens de Luska e Magendi.

Hidrocefalia Comunicante: São mais relacionadas com hemorragias subaracnóides dos prematuros. Incidência: Grande variação devido à problemas de amostragem.

A incidência varia entre 0,12 a 2,5/1000 recém-nascidos e natimortos (20 semanas até 1 ano) (FERNELL *et al*, 1986). 25-30% são associados a DFTN (Stevenson). 25% possuem cariótipo anormal. Malformações associadas em 70-80%, sendo 20-40% extracranianas (geralmente detectadas pós-natal). Características Clínicas: Poli-hidrânio ocorre em 30% dos casos. Apresentação pélvica é comum (33%). É frequente a morte fetal (24%) e neonatal (17%). Aborto em 25%. Há relação entre malformação associadas e mau prognóstico. É indicado cariótipo fetal (20-30% anormal). Melhor prognóstico para ventriculomegalia leve, sem malformações associada e cariótipo normal.

Formas Não Sindrômicas - Principais Grupos:

- Parte da sequência de defeito de fechamento do tubo neural;
- Hidrocefalia Isolada;
- Parte de malformação do sistema nervoso central: Malformação de Arnold-Chiari II, malformação de Dandy-Walker, Holoprosencefalia, Hidranencefalia, malformação da Veia de Galeno, Cistos Congênitos, etc.

Hidrocefalia Comunicante: Mais relacionada com pré-termo e hemorragia.

Hidrocefalia associada à defeito de fechamento do tubo neural: É de etiologia MULTIFATORIAL, sendo o risco de recorrência empírico, havendo necessidade de heredograma e suplementação com ácido fólico. Lorber (1984), em estudo longitudinal de 270 afetados encontraram em 453 irmãos 5 com hidrocefalia e 9 com defeito de fechamento do tubo neural. Sugerem aconselhamento genético semelhante, pois em muitos casos são parte do mesmo espectro.

Hidrocefalias Isoladas - Causas Não Genéticas

I. Infecções Intra-Uterinas

Deve ser realizada triagem para o grupo TORCH (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Varicela) - detectar grávidas soro negativas e monitorizar gestação. Sinais ultrasonográficos: hidrocefalia, leucomalácia periventricular, calcificações e hemorragias. Também investigar: Parvovírus B19, HIV, Coxsackie.

II. Hemorragias Intrauterinas

Exame ultrasonográfico detecta resíduos hemorragia intraventricular-subependimária e aracnoidite obliterativa, que leva a hidrocefalia - 5 casos em Jerusalém (ACHIRON *et al*, 1993) detectados 26-36 semanas - frequente associação complicações maternas - pré-eclampsia, retardo crescimento, alterações do fluxo artéria umbilical e cerebral; 2 evoluíram para óbito, 2 normais e 1 deficiência mental.

III - Tumores Intracranianos Fetais

São raros. CAVALHEIRO *et al* (2003), em estudo de 10 anos na Escola Paulista de Medicina, detectaram 18 casos, mais frequentes do plexo coróide e teratomas; também Meduloblastoma, pinealoma, sendo que em 11 havia hidrocefalia; 2 mortes intrauterina e 16 operados pós-natal, 12 ainda estão vivos, 9 são normais e 3 possuem deficiência intelectual leve a moderado.

CHARI *et al* (1993), relataram um caso de Hidrocefalia Antenatal Unilateral associada com Encefalocele Frontoetmoidal.

Hidrocefalias Isoladas - Causas Genéticas

Vasculopatias: Exemplo: síndrome de Fowler caracterizada por vasculopatia proliferativa em todo o sistema nervoso central associada à Hidrocefalia-Hidranencefalia, sendo translucência nucal positiva e presença de higroma cístico, acinesia fetal e artrogripose. É autossômica recessiva.

Hidrocefalia ligada ao cromossomo X: É a forma genética mais comum (OMIM 307000); incidência de aproximadamente 1/30000, sendo responsável por 5% das hidrocefalias antenatais e 25% em recém-nascidos meninos; clínica desde óbito uterino até deficiência intelectual grave, paraplegia espástica, polegar aduzido (50%), com ou sem estenose de aqueduto, disgenesia de corpo caloso, tronco cerebral pequeno e ausência do tracto piramidal (patognomônico).

Hidrocefalias e Estenose Aqueduto: De 22,5 a 42,9% são associadas com estenose aqueduto.

Causas mais comuns de estenose aqueduto - infecções intrauterinas, hemorragia intracerebral - a genética ligada ao X tem frequência de 4,5 - 14,2% - entre homens de 23-25%.

Risco de recorrência - para homem de caso índice homem = 12% e mulher = 2-6%. Caso índice mulher = 2% ou menos (forma autossômica recessiva rara).

Espectro MASA ou L1

Com o mapeamento do gene em Xq28 e sua clonagem, o estudo das mutações detectou um espectro clínico que vai desde a Paraplegia Espástica tipo 1, a síndrome de MASA (deficiência intelectual, afasia, polegar aduzido e marcha espástica) e a agenesia de corpo caloso ligada ao cromossomo X. O gene L1CAM é responsável pela proteína de adesão neuronal chamada L1, a qual é membro de uma superfamília de moléculas de adesão celular (CAM).

O Gene L1CAM consiste de 28 exons com 15 kb - mais de 40 mutações foram descritas de todos os tipos (*missence, nonsense, splicing, frameshift, deleção e duplicação*). As heterozigotas podem apresentar clínica desde polegar aduzido, deficiência intelectual leve ou quadro completo. Mutações novas são raras - então na grande maioria há risco alto de recorrência.

Hidrocefalia Autossômica Recessiva - há relato de algumas famílias, sendo que em parte delas havia consanguinidade; porém é ainda considerado duvidoso se há realmente esta forma; seria obstrução do forame de Magendie.

Hidrocefalias Síndrômicas

No *Possum* (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) há 406 síndromes com Hidrocefalia.

Cromossômicas - Há 51 cromossomopatias, sendo distribuídas em todos os cromossomos mais comuns - T.13 e 18, 3n, 9p.

Mendelianas: Exemplo: Walker-Warburg, Hidroletal, Meckel, Smith-Lemli-Opitz, Vacterl com Hidrocefalia, etc.

Etiologia HI+E.A - 35 casos Zerres (1999).

Genéticas Isoladas - 11,4%, sendo 1/2 Recessivo ligado ao X e 1/2 Autossômico Recessivo.

Pós-infecciosas = 20% (Rubéola, Toxo, Meningite).

Pós-Hemorragicas = 20%.

Tumores (Meduloblastoma/Pinealoma) = 8,6%.

MALFORMAÇÃO CEREBRAL (Holoprosencefalia) = 5,7%.

Cromossomopatias = 2,8%.

ERRO INATO DO MATABOLISMO = 2,8%.

Síndrome Hidrocefalia+VACTERL = 11,4%.

Síndrômicas = 11,4%.

Não Síndrômicas e não definidas = 5,7%.

Haverkamp *et al.* (1999), estudaram a etiologia de 35 casos de Hidrocefalia com Estenose de Aqueducto e encontraram etiologia genética em 40% dos casos. Encontra-se mutação do gene L1CAM em 2-7% dos casos de Hidrocefalia mas em 15% dos casos esporádicos. Embora haja relatos de formas autossômico recessivo, autossômico dominante e herança mitocondrial o único gene definido é o L1CAM. (VAN LANDINGHAM *et al.*, 2009).

Idade materna não está associada – contradiz estudo da República Tcheca aonde foi positivo acima de 37 anos. A falta completa de pré-natal está altamente associada a Hipertensão na gravidez e pré-eclampsia estão significativamente associadas. Cigarro não foi associado. Álcool foi altamente associado; faz parte do espectro da síndrome Alcooliza Fetal; O álcool altera o funcionamento do L1CAM.

Em 596 casos, havia 72 com outro caso na família (12.1%) – em animais as hidrocefalias são produzidas por genes ligado ao cromossomo X, autossômico dominante e autossômico recessivo.

Verhagen *et al* (2011), estudaram a etiologia da Hidrocefalia Congênita Primária entre 1985 e 2010 – 75 casos; 2 grupos: 64% Síndrômicos e 36% Não Síndrômicos; 11% eram familiares; causa desconhecida em 81% sendo todos os não síndrômicos; proporção sexual não síndrômicos = 2.6:1(homem-mulher), o que indica outros genes ligado ao cromossomo X; no grupo síndrômico 29% das causas foram identificadas = cromossomopatias, mutação L1CAM, síndrome de Marden-Walker, Walker-Warburg e Microsomia Hemifacial.

HOLOPROSENCEFALIA (HPE)

Aspectos Etiológicos e Genéticos.

Prevalência - 1:8-16.000 em recém-nascidos vivos; porém 1:250 concepções.

Origem Embriológica da HPE: Durante a 3ª semana o mesoderma pré-cordal migra para a região anterior ao notocórdio sendo o INDUTOR do desenvolvimento do cérebro anterior (prosencefalo) e da face média. A HPE resulta da falha desta indução especialmente do processo médio nasal (pré-maxila) e da septação e desenvolvimento do cérebro anterior.

Formas de HPE no sistema nervoso central.

ALOBAR: Ventrículo único; sem fissura interhemisférica; arrinencefalia; ausência corpo caloso.

SEMI-LOBAR (mais comum nos que sobrevivem): Ventrículo único, mas há hemisférios rudimentares e separação cortical parcial.

LOBAR: Ventrículos separados; mas há separação incompleta frontal.

NOVA FORMA: MIHV, variante interhemisférica ou sintelencefalia: parte posterior dos lobos frontal e parietal não são separados e corpo caloso pode ser hipoplásico.

Classificação pelos aspectos faciais⁸:

- **Ciclopia:** Olho único com graus variáveis de duplicidade de estruturas internas, arrinia, probóscida acima do olho. (ALOBAR);
- **Etmocefalia:** Olhos distintos com hipotelorismo extremo, arrinia e probóscida entre os olhos. (ALOBAR);
- **Cebocefalia:** Hipotelorismo associado com narina única (ALOBAR ou SEMI);
- **Agenesia Pré-Maxilar:** Hipotelorismo, LL medial e palatal, agenesia ossos nasais (SEMI ou LOBAR).

MICROFORMAS: Sistema nervoso central normal associado com anomalias da linha média facial (hipotelorismo, LL medial, incisivo central único, coloboma de íris e/ou nariz achatado, falta do frênulo do lábio superior). A gravidade na face correlaciona-se em 80% dos casos com a gravidade cerebral (A FACE PREDIZ O CÉREBRO).

Prognóstico: Risco de mortalidade e morbidade depende da gravidade da HPE. Hoje, com ultrassonografia morfológica sistemática e MRI no 3º trimestre os casos graves são detectados intra-uterinamente, o que nos países civilizados leva na maioria a interrupção da gestação com estudos etiológicos e aconselhamento genético. A maioria que nasce são as MICROFORMAS que têm o cérebro normal.

Estudos de 2 séries (83 crianças nos *EUA* e 47 em Rennes): cerca de 50% possuem a forma semilobar; USA: 15% tinham formas alobar, lobar ou MIH; na França 17,8% (ALOBAR), 27,3% (LOBAR) e 17% MIHV.

Nas formas graves a sobrevivência é pequena (primeiros anos). Os que sobrevivem a média de idade foi 4 anos e 15% com idades entre 10-19 anos (Carter Center, USA) e tinham visão e audição normal, boa memória, mas com deficiência intelectual. Nestes casos é fundamental o estudo neuroradiológico para orientar a neuroreabilitação – foi demonstrada correlação entre não septação dos tálamos e desenvolvimento da fala, mas não correlaciona com atenção visual, compreensão auditiva e capacidade social.

O prognóstico também depende da ETIOLOGIA sendo MUITO POBRE para casos com alterações CROMOSSÔMICAS, COM SOMENTE 2% SOBREVIVENDO ALÉM DE 2 ANOS.

Estudos Etiológicos: É fundamental a determinação se é:

- Sequência Malformativa da Holoprosencefalia, ou seja, presença das malformações cerebrais e faciais descritas e relacionadas por alteração do campo de desenvolvimento (mesoderma pré-cordal);
- Se há outras malformações/dismorfias em outras regiões não relacionadas: síndromes com Holoprosencefalia.

Etiologia – é extremamente heterogênea

1. Causas Ambientais ou Não Genéticas:

- Diabetes mellitus insulino - dependente na mãe (1% de risco para holoprosencefalia);
- Alcoolismo materno, o qual é maior se for associado a tabagismo. Exposição pré-natal a ácido retinóico, inibidores da síntese de colesterol. Infecções Congênitas: Citomegalovirus, toxoplasmose, rubéola.

2. Causas Genéticas das formas sindrômicas:

- Cromossômicas: cerca de 50% dos casos é comum Trissomia 13 (70%), Trissomia 18, Triploidia, 13q-, 18p-, del 7qter, 22q11 (velocardiofacial);
- Síndromes Monogênicas: CHARGE, Pallister Hall, Smith-Lemli-Opitz, Rubinstein-Taybi, Meckel, Pseudotrisomia 13, síndrome de Hidroletal, etc.

3. Genética da Formas Não Sindrômicas ou Isoladas de HOLOPROSENCEFALIA (HPE) (representam 68% dos casos):

- Modo de Transmissão: foi a primeira descrita como autossômica dominante com penetrância incompleta (82% para formas graves e 88% para todas) e expressão variável. Risco de Recorrência é calculado em 13-14%. Dados recentes sugerem uma herança mais complexa = MULTIGÊNICA com *MULTIHITS* (há vários loci envolvidos – pelo menos 13 loci autossômico dominante - que precisam de uma somatória de mutações em cascata e fatores desencadeadores);
- GENES das formas isoladas de HPE (foram descobertos em quebras e rearranjos cromossômicos): são as quatro (4) mais importantes, mas são muitos.

- **A) SHH (*Sonic hedgehog*):** Foi isolado da região HPE3 do cromossomo 7q36; é o principal gene da HPE humana (12,7% dos casos isolados); é expresso no notocórdio, assoalho do tubo neural, broto dos membros e intestino. A proteína SHH é uma molécula de assinalação intercelular; precisa de uma molécula de colesterol para a ação. As mutações representam 50% das mutações de ponto e 38% das grandes deleções. A transmissão é autossômico dominante com penetrância incompleta e expressividade variável.

B) ZIC2: É o 2º gene identificado; está no cromossomo 13q32 (HPE5) – tem papel importante na NEURULAÇÃO. Representa 9,2% dos casos de HPE e 31% do total das mutações de ponto e 38% das grandes deleções.

C) SIX3: HPE2 no cromossomo 2p21; é um gene que que controla o desenvolvimento de prosencéfalo e olhos; representa somente 3% das mutações de ponto e 1% das grandes deleções; é encontrado geralmente em fenótipos graves.

D) TGIF: É um gene que controla o desenvolvimento localizado em 18p11.3; mutações de ponto são encontradas em somente 1% e grandes deleções em outros 1% dos casos de HPE – HPE é encontrada em somente 10% dos casos de 18p-.

Estudo de Mutações destes genes

Merier *et al.* (2011), estudo em 645 casos de HPE e 699 parentes: 25% dos casos apresentaram mutações em 1 dos 4 genes principais; 70% das mutações em SHH, SIX3 e TGIF foram herdadas, enquanto 70% das mutações em ZIC2 ocorrem de novo; formas mais graves são associadas a mutações nos genes SIX3 e ZIC2, enquanto microformas foram mais associadas a mutações em SHH. 15% apresentam mutações em 2 genes. Aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal em HPE: Cada vez o aconselhamento genético é mais difícil pela complexidade devido a extrema variabilidade fenotípica, heterogeneidade genética, teoria multihits e alto risco de recorrência (13%) dos casos aparentemente esporádicos.

Fundamental: Diagnóstico pré-natal por ULTRASSONOGRÁFIA. Diagnóstico molecular ainda é problemático. O aconselhamento genético é baseado em risco empírico nos casos esporádicos.

As Origens, Objetivos e Bases Filosóficas

A questão de como as sociedades humanas lidaram/lidam com as características humanas indesejáveis tais como as deficiências mentais e as malformações congênitas passou até hoje pelo desenvolvimento de três modelos básicos: o **MODELO EUGENISTA**, o **MODELO PREVENTIVISTA** e o **MODELO PSICOLÓGICO**.

O **MODELO EUGENISTA** foi o primeiro a se desenvolver. Foi proposto inicialmente por Francis Galton, um matemático e estatístico inglês, primo em 1º grau de Charles Darwin, que em 1885 propôs o termo EUGENIA (derivado do grego bem-gerado) que quando POSITIVA seria o uso da ciência para a melhora das qualidades humanas desejáveis tais como inteligência, saúde física e mental, etc e, quando NEGATIVA, para diminuir as características indesejáveis tais como a criminalidade, a deficiência mental e os defeitos físicos, o alcoolismo e abuso de drogas, etc. Apesar de que as Leis de Mendel foram redescobertas em 1.900 e o trabalho pioneiro de Garrod sobre a herança de algumas doenças metabólicas seja de 1908, a Genética Humana das três primeiras décadas do século XX foi dominada pelo movimento eugenista representado principalmente por duas instituições (*The Eugenics Record Office, New York, e The Francis Galton Laboratory for National Eugenics, London*) que prejudicaram muito o desenvolvimento da Genética Humana como ciência, tendo se constituído em movimentos político-sociais que deram base à chamada Lei Eugênica do Estado Alemão (1933).

Estas leis eram baseadas em deduções simplistas dos princípios mendelianos, afirmando, por exemplo, que a criminalidade, a deficiência mental, etc. Eram determinadas por um alelo dominante e que bastaria o aprisionamento durante a vida reprodutiva ou a esterilização compulsória dos afetados para a eliminação destas taras em uma geração. Eles promoveram a constituição de bancos de esperma de laureados pelo Prêmio Nobel ensejando inseminações artificiais e até fazendas de criação de arianos jovens. Os resultados obtidos foram desastrosos, levando a uma grande reação da comunidade científica liderada por Penrose (1932), sendo a Eugenia

banida da Genética Humana. Em contraposição à Eugenia o biólogo americano Sheldon C. Reed propôs o termo *GENETIC COUNSELING* (o qual foi traduzido no Brasil como Aconselhamento Genético, embora *counseling* não signifique, de forma nenhuma, em dar conselhos) para o atendimento de famílias/pessoas com doenças genéticas e que este atendimento fosse baseado no princípio da **neutralidade** do profissional em relação as decisões dos clientes.

Princípios do Modelo Eugenista

Objetivo: Promover a Eugenia, ou seja, a melhora da raça humana.

Uso de Técnicas Diretivas e mesmo Coercitivas: É um modelo de Estado, transformado em leis, baseadas na “racionalidade e responsabilidade” do comportamento humano e na prioridade da defesa das prerrogativas sociais de proteção do “pool gênico” humano, antes do que das necessidades ou desejo dos indivíduos.

Grande ação social e política: Adoção de esterilização compulsória, abortamentos obrigatórios, políticas de restrição de casamentos, inclusive inter-raciais e de migração.

Hoje, a grande preocupação da comunidade científica é a da volta dos princípios da Eugenia, adotados que foram pela China na *Lei dos Cuidados de Saúde Maternos e Infantis* de 27 de outubro de 1994 que orienta: que os médicos recomendem um adiamento do casamento se um dos membros do casal apresenta uma doença mental ativa ou uma doença infecto-contagiosa; se um dos membros do casal apresenta uma doença genética séria o casal só deve casar se concordam em usar contracepção por longo período ou ser esterilizado; se é detectado um feto com doença hereditária ou deformidade grave o médico deve recomendar o aborto e a paciente deve seguir a recomendação. Houve novamente intensas críticas da comunidade científica internacional sobre esta NOVA EUGENIA. (ASHG statement, 1999; *Canadian College of Medical Geneticists*, 1997).

Mais impressionantes são os trabalhos de Mao e Wertz (1997) e Mao (1998) que avaliaram as opiniões de 255 geneticistas chineses e constataram que 89% concordam com estas leis, considerando as opiniões do Estado Chinês mais importantes que a Liberdade Individual e que 86% preferem o aconselhamento genético diretivo e mais de 50% concordam que a informação genética seja revelada mesmo sem a permissão dos pacientes ou consulentes, mesmo que seja para empregadores ou agências de seguro.

O Modelo Preventivista ou Médico

É a fase da medicalização do Aconselhamento Genético. A genética teve um desenvolvimento diferente de outras ciências básicas da Medicina, que se desenvolveram nas escolas médicas. A Genética desenvolveu-se inicialmente entre zoólogos e botânicos e foram eles que perceberam sua relevância para os seres humanos. Com ampliação das bases filosóficas da Medicina para incluir o conceito de prevenção (Medicina Preventiva) e com o declínio nos países desenvolvidos da prevalência de mortes por doenças infecciosas e o aumento relativo das doenças constitucionais, a Medicina tornou-se cada vez mais propícia para o desenvolvimento da Genética (PORTER, 1977) e os primeiros Departamentos de Genética Médica começaram a aparecer nas Escolas de Medicina, na década de 50.

Princípios do Modelo Preventivista ou Médico

Objetivos: Diminuir ou eliminar as doenças genéticas:

- Os serviços de genética passam a ser localizados em grandes centros médicos e a genética passa a ser uma disciplina clínica;
- A base do aconselhamento genético é o diagnóstico médico acurado;
- O médico passa a ser o legítimo provedor do aconselhamento genético;
- O médico usa no aconselhamento genético a relação médico-paciente tradicional e se baseia no princípio da **NEUTRALIDADE** (proposto por Reed), porém o médico tem dificuldade de lidar com este modelo já que está mais acostumado a usar os modelos tradicionais de relação médico-paciente: **a)** das doenças agudas: **ATIVIDADE-PASSIVIDADE** – em que o médico determina a conduta e o paciente se submete passivamente; **b)** das doenças crônicas: **LIDERANÇA-COOPERAÇÃO** em que o médico por sua liderança faz a receita e o paciente coopera usando a medicação.

O Modelo Psicológico, Psicoterapêutico ou Psico-Social

Há várias justificativas para o uso do modelo psicológico no aconselhamento genético, entre elas a de que os médicos percebem que as informações prestadas no aconselhamento genético não são neutras do ponto de vista psicológico, mas sim são ameaçadoras do ego e de que a ocorrência da doença genética em uma família desencadeia um processo de luto ou de sofrimento e de que as pessoas vão ter que lidar com os sentimentos desencadeados.

Por outro lado, os médicos também perceberam que outras situações psicológicas tais como **disfunções maritais e sexuais, tipos de personalidade, dificuldades inter-pessoais, convicções religiosas**, etc interferem no processo de aconselhamento genético. Este modelo reconhece que o processo de aconselhamento genético envolve muito mais do que decisões reprodutivas futuras, mas sim como lidar com o que ocorreu (WALKER, 2007), ou seja, como as pessoas devem ser ajudadas a se ajustar com a doença de seu familiar ou própria ou com os riscos de ocorrência/recorrência e que este é um complexo processo psicossocial de ajuste (“*COPING*”) à inúmeras variáveis tais como experiências prévias com a doença, personalidade, motivação, educação, valores, cultura, família e dinâmica interpessoal e familiar.

Este modelo usa os conhecimentos do **aconselhamento psicológico não diretivo** (baseado na Psicologia Centrada na Pessoa de Roger) e utilização da relação **conselheiro-consultante ou cliente de participação mútua** em que os consultantes são ajudados pelo conselheiro a ajudarem a si mesmos, ou seja, a serem pessoas psicologicamente ativas (KESSLER, 1979). Este modelo se baseia no conhecimento de vários processos psicológicos complexos tais como: no processo de desenvolvimento da empatia, no conhecimento dos processos de luto e sofrimento humano (suas fases e manejo), conhecimento sobre comunicação humana superficial e profunda (meta-mensagem), dos processos dos mecanismos de auto-defesa e de auto-imagem e, dos processos de decisão e suas relações com os tipos de personalidade (KESSLER, 1979). Este modelo possui muita dificuldade de ser implementado na prática, já que tanto os profissionais se sentem mais confortáveis de atender aos aspectos médicos e genéticos de seus pacientes. E os pacientes buscam o geneticista procurando informações acerca do diagnóstico, prognóstico, tratamento ou risco de recorrência do que ajuda sobre o impacto psicológico da condição genética, dos riscos ou dos resultados dos exames.

Na realidade, estas várias filosofias ou orientações não são mutuamente exclusivas (WALKER, 2007). O que não se pode aceitar e nem a moderna **genética humana** aceita são condutas **EUGÊNICAS**, de controle do Estado sobre a Liberdade Individual. A orientação geral é que se usem as técnicas de aconselhamento psicológico **NÃO DIRETIVAS**, ou seja, em que os consulentes sejam estimulados a serem psicologicamente ativos. Entretanto, há situações em que o conselheiro experiente sente que pode dar um certo reforço ao casal, sendo mais diretivo, usando de sua experiência e segurança em situações semelhantes vivenciadas.

Os trabalhos liderados por Dorothy Wertz (1988, 1998, 2002) têm mostrado que em todos os países do mundo tem havido maior aceitação por parte dos conselheiros genéticos da **AUTONOMIA** de seus pacientes e na aceitação do aconselhamento genético não diretivo, embora em alguns de seus trabalhos Wertz (1998) tenha constatado uma sobrevivência de práticas eugênicas, mesmo sem a coerção do Estado, o que segundo o Comitê de Genética Humana da Organização Mundial da Saúde (OMS) não se justifica (1969, 1998).

Aspectos Éticos Gerais no Aconselhamento Genético

(Segundo o que preconiza o documento elaborado pelo Programa de Genética Humana da OMS, editado em 1998 e do qual participaram 14 países).

Este documento teve por objetivo primário o de proteger as pessoas e famílias com doenças genéticas, visando assistir ou fornecer orientações aos governos e serviços de saúde dos estados membros para assegurar que a **INFORMAÇÃO GENÉTICA** e os **SERVIÇOS DE GENÉTICA** sejam introduzidos de forma mais ampla na prática médica dentro de **PRINCÍPIOS ÉTICOS ACEITÁVEIS**. O objetivo secundário foi o de afastar medos e reassegurar ao público que controles adequados existem para prevenir abusos na informação genética e evitar práticas inaceitáveis, reconhecendo que os avanços da **genética** têm potencial de melhorar significativamente a saúde das pessoas, quando aplicadas apropriadamente em nível individual, familiar e comunitário. Estas informações devem ser integradas de forma ética e com respeito à diversidade religiosa e cultural.

A Organização Mundial da Saúde neste documento declara sua opção pelo aconselhamento genético NÃO DIRETIVO o qual deve se basear em 2 elementos básicos:

- Provisão da Informação acurada, completa e sem tendenciosidade, para que os indivíduos possam tomar suas decisões;
- Estabelecer uma relação empática com alto grau de entendimento, para que as pessoas sejam efetivamente ajudadas a trabalharem para tomarem suas próprias decisões.

Princípios Éticos aplicados ao aconselhamento genético (OMS, 1998)

Respeito às pessoas e famílias, incluindo a verdade total, respeito pela decisão das pessoas e informação acurada e sem tendenciosidade (autonomia).

Preservação da integridade da família (autonomia, não malificiência).

Revelação completa para os indivíduos e famílias de todas as informações relevantes para a saúde (autonomia, não malificiência).

Proteção da privacidade dos indivíduos e famílias de intrusões não justificadas por parte de empregadores, seguradoras e escolas (não malificiência). Informação aos indivíduos sobre a obrigação ética que eles se encontram de informar os parentes de que podem estar em risco genético (não malificiência).

Informar aos indivíduos sobre a necessidade de que eles revelem o seu status de portadores a esposos/parceiros se uma criança está sendo desejada e as possibilidades de dano ao casamento das revelações (não malificiência).

Informar as pessoas de suas obrigações morais de revelar o status genético que possam afetar a segurança pública (não malificiência). Apresentação das informações de forma a mais não tendenciosa possível (autonomia). Uso de técnicas não diretivas, exceto nas questões de tratamento (autonomia, beneficiência).

Envolver as crianças e adolescentes o mais que for possível nas decisões afetando que lhes afetem (autonomia).

Obrigação dos serviços de seguimento dos afetados/famílias se apropriado e desejado (autonomia, beneficiência e não malificiência).

O CONCEITO ATUAL DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Este conceito foi desenvolvido em Seminário desenvolvido pela Fundação Nacional de Genética da América do Norte e publicado por Fraser em 1974 e que foi referendada pela Associação Americana de Genética Humana em 1975, tendo se tornado o conceito clássico de aconselhamento genético: É definido como um **PROCESSO de COMUNICAÇÃO** que cuida dos **PROBLEMAS HUMANOS** associados à **OCORRÊNCIA ou RECORRÊNCIA** de uma **DOENÇA GENÉTICA** em uma **FAMÍLIA**. Este processo envolve a tentativa feita por uma ou mais pessoas treinadas apropriadamente a ajudar os indivíduos ou famílias a:

- Compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, o provável curso da doença (prognóstico) e, as medidas (tratamentos) disponíveis;
- Avaliar como a hereditariedade contribui para a doença, e o risco de recorrência para determinados parentes;
- Entender quais as opções que possuem perante o risco de recorrência, em relação a vida reprodutiva da família;
- Escolher que ações são mais apropriadas para eles, em vista dos riscos e dos objetivos das famílias deles, e agir de acordo com as decisões;
- Obter o melhor ajustamento possível à doença de seu membro afetado e/ou ao risco de recorrência da doença.

Esta definição ressalta a natureza do aconselhamento genético como indo muito além do processo de diagnóstico médico da condição clínica e do estabelecimento dos riscos genéticos, e de que os Conselheiros Genéticos devem atuar como facilitadores de um processo complexo de entendimento do que está ocorrendo com a família e agindo para que os consulentes façam um processo de ajuste perante a nova situação a ser vivenciada pela família: a de ter um ou mais membros afetados por uma doença genética. As doenças genéticas são as **DOENÇAS da AFLIÇÃO** ou **TORMENTA**: Abortamentos, Nati e Neomortalidade, muitas vezes repetidas; Defeitos Congênitos de Natureza Física (malformações), Mentais (deficiência mental) ou Sensoriais (surdez e cegueiras congênitas), Psicoses, Cânceres Familiares ou doenças de determinados órgãos ou sistemas que geralmente levam a limitações na qualidade ou duração da vida. Portanto, a **DOENÇA GENÉTICA** é tudo que ninguém quer ter em si ou na sua

família e requerem uma grande dedicação dos profissionais, que geralmente devem atuar em **EQUIPES MULTI e INTERDISCIPLINARES**, para o correto manejo de toda a situação gerada por estas doenças na família e na sociedade.

SITUAÇÕES CLÍNICAS EM CRIANÇAS EM QUE HÁ NECESSIDADE DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O Pediatra é sem dúvida o médico que mais encontra em sua vida profissional pacientes e famílias necessitando de avaliação genética e deve estar sempre atento para esta necessidade, principalmente perante:

- Quadros de natimortalidade e neomortalidade, as quais devem sempre ter sua etiologia definida para sabermos se possuem probabilidades de recorrência na família. É necessária a indicação de **AUTÓPSIA** e um trabalho junto à família para que entendam esta necessidade. A autópsia precisa ser realizada por equipe treinada na identificação da real etiologia e preparada para o diagnóstico de doenças genéticas, sejam dismorfológicas ou metabólicas;
- Crianças com defeitos congênitos, principalmente quando a criança apresenta anomalias congênitas múltiplas;
- Crianças gravemente enfermas que apresentem suspeita de doenças genéticas metabólicas;
- Crianças com ambiguidade genital ou alterações do desenvolvimento sexual. Crianças com atraso neuropsicomotor ou deficiência mental de causa não definida ou claramente de etiologia genética. Crianças com déficit ou excesso de crescimento de causa não definida ou com suspeita de doenças genéticas;
- Crianças com doenças genéticas específicas de um sistema orgânico (Exemplo: Anemia falciforme; distrofias musculares; etc).

FASES DO PROCESSO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O processo do aconselhamento genético é integrado e deve ser contínuo, porém apresenta momentos que podem ser divididos em fases para uma melhor compreensão didática. Em nossa descrição iremos nos deter mais nos aspectos humanos do processo e não nos aspectos técnicos do diagnóstico ou dos detalhes dos cálculos dos riscos de recorrência.

Para melhor desenvolvimento do tema iremos nos concentrar mais na situação diretamente relacionada ao atendimento em Pediatria, ou seja, ao atendimento de casais que tiveram filhos nascidos com problemas genéticos graves e que é sem dúvida a situação mais vivenciada em atendimentos ambulatoriais de genética.

1ª Fase: Estabelecimento e/ou Confirmação do Diagnóstico

A Genética como atividade clínica na área da saúde no Brasil já está se aproximando dos 40 anos de existência e, portanto, tem se difundido pelas principais cidades do país e, está cada vez mais comum um paciente ser referido para uma consulta com um especialista ou para fazer um exame. Entretanto, sempre este tipo de encaminhamento ou mesmo procura espontânea desencadeará sentimentos de insegurança e medo. A consulta clássica da genética ocorre com os pais que são os clientes ou consulentes sobre problemas em seus filhos. O conselheiro genético deve inicialmente procurar avaliar qual o entendimento dos pais dos por quês do encaminhamento e qual a situação psicológica que os mesmos se encontram, para que realmente possa se desenvolver a **EMPATIA**, ou seja, que o conselheiro possa entender os sentimentos que envolvem aquelas pessoas em relação a possível alteração da normalidade.

Antes de tudo o conselheiro deve ter uma formação adequada e saber que:

- As doenças genéticas são diferentes das doenças não genéticas. São inatas (são parte do indivíduo, do *self*) e nunca irão embora e, na maioria tem prognóstico complexo;

- A ocorrência destas doenças em uma família leva, quando os pais ficam sabendo, a um processo de **SOFRIMENTO AGUDO** ou **LUTO** (IRVIN; KENNEL & KLAUS, 1971), o qual passa por várias fases (**CHOQUE, NEGAÇÃO, TRISTEZA e CÓLERA, EQUILÍBRIO e REORGANIZAÇÃO**) as quais se interpenetram e cujo ciclo de superação depende de muitos fatores e muito das ajudas profissionais e do modo como os profissionais lidam com seus clientes. Deve-se conhecer para identificar os vários discursos e seus significados e como interagir com estas pessoas;
- É importante esclarecer, o mais possível, todas as dúvidas iniciais demonstradas e todos os procedimentos que serão realizados, procurando dar mais segurança aos consulentes;
- É claro que na continuação da consulta entram todos os procedimentos clínicos usados na Medicina, sendo que a genética clínica possui uma metodologia clínica e de exames complementares muito particular, tais como o exame dismorfológico com medidas antropométricas, heredograma e exames laboratoriais específicos, que as vezes precisam também ser realizados nos pais ou em outros familiares e que precisam ser sempre muito bem explicados o porque de estarem sendo solicitados.

O aconselhamento genético no modelo médico ou preventivista se baseia no diagnóstico **ACURADO** o qual é a base para a continuidade do processo, porém, com o estágio atual do conhecimento e da tecnologia, muitas vezes o diagnóstico clínico e etiológico não é definido logo e fica dependendo da evolução do quadro, o que cria mais sentimentos de medo e angustia que precisam ser manejados pelo conselheiro.

2ª Fase: Cálculos dos Riscos Genéticos

Esta fase é mais teórica, fora do contacto familiar, em que os profissionais estabelecem baseados no **DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO** a causa da doença, por exemplo: **AMBIENTAL, GENÉTICA, MULTIFATORIAL** ou **DESCONHECIDA**. E, se for genética, se é **CROMOSSÔMICA** ou **GÊNICA** e, em cada uma destas os seus sub-tipos. Baseados neste diagnóstico etiológico se explica a ocorrência daquela criança afetada na família, o porque da doença, qual o mecanismo que a gerou e, qual o risco de que a doença possa vir a ser recorrente na família. Não entraremos nos detalhes dos processos de cálculos de risco, pois este é um assunto extenso e precisa de uma abordagem particularizada.

3ª Fase: Comunicação

Após o estabelecimento e/ou confirmação do diagnóstico **CLÍNICO** e **ETIOLÓGICO** e da determinação dos **RISCOS GENÉTICOS** entra-se na fase de interagir com a família para que ela entenda o que ocorreu, ou seja, **COMUNICAR** os **FATOS MÉDICOS** (diagnóstico, tratamento, prognóstico, causa da doença) sobre a criança ou paciente e, os **RISCOS GENÉTICOS**, ou seja, quais as **PROBABILIDADES** de que nasçam outros afetados na família.

Quando fazer o aconselhamento genético? Sou da opinião que os serviços de genética deveriam cada vez mais se deslocar para dentro das instituições e das equipes que atendem as pessoas com deficiência e, que o aconselhamento genético seja feito por toda a equipe e de forma **CONTÍNUA** e na progressão e necessidade que os fatos indicarem.

O que deve ser dito? Faz parte dos preceitos éticos dizer toda a verdade, porém a equipe deve ponderar sobre para quem e de que forma deve ser dito, pois como já dissemos estas informações são sempre **AMEAÇADORAS do EGO** e podem desencadear reações emocionais graves, que precisam ser bem avaliadas e manejadas.

Há muitos problemas que dificultam a comunicação tais como barreiras educacionais, lingüísticas e sociais, sentimentos de culpa, persistência de sentimentos de raiva e revolta contra profissionais, disfunções maritais, etc.

E a comunicação dos riscos? O conselheiro deve ter percebido se havia uma concepção prévia do risco e se era correta ou não; não deve usar as concepções de **RISCO ALTO** ou **RISCO BAIXO** na transmissão do risco e sim os **VALORES** exatos do risco, explorando os conhecimentos de probabilidades dos jogos de azar na explicação; mostrar sempre os dois lados do risco, ou seja, para a saúde (nascer uma criança normal) e para a doença; não é suficiente a explicação dos riscos mas sim deve-se explorar a **PERCEPÇÃO** dos consulentes do risco e o impacto que causou – o risco é sempre percebido de forma **BINÁRIA**: pode ou não acontecer, ou, posso ou não posso ter mais filhos. **NUNCA DIGA: VOCES NÃO DEVEM MAIS TER FILHOS. É ANTIÉTICO.**

4ª Fase: Decisão e Ação

Muitas decisões precisarão ser tomadas pela família a partir deste momento, mas o serão no decorrer da vida e da dinâmica familiar e, portanto, e por isto o aconselhamento genético deve ser **CONTÍNUO**.

Decisões de como cuidar da criança/afetado; sobre outros testes genéticos; sobre a vida reprodutiva do casal; sobre os relacionamentos e a manutenção da família e da saúde mental de seus membros; decisões reprodutivas e uso de métodos anticoncepcionais; sobre uso de diagnóstico pré-natal ou pré-implantacional; sobre interrupção ou não de gestações; etc.

Nesta fase o conselheiro precisa ajudar os clientes ou consulentes a:

- Serem ativos psicologicamente, fazendo-os se esforçarem para chegar as suas próprias decisões, assumindo os riscos das consequências. Exercitar o aconselhamento genético não diretivo em sua essência;
- Fornecer aos casais conhecimentos dos processos humanos de decisão: trabalhar com os sentimentos ambíguos (mostrar que são normais e que fazem parte do método de decisão que os seres humanos usam que é o de balancear os prós e os contras até tomar a decisão e que os sentimentos ambíguos vão acompanhar a pessoa até que ela se sinta segura dos resultados da decisão), os conflitos interpessoais, as dificuldades de tomada de decisão e suas relações com os tipos de personalidade (por exemplo: Os tipos obsessivos que fogem da decisão buscando se envolver com muitas outras atividades – fuga pelo trabalho; e os tipos histéricos, que fogem das decisões pelas fantasias). (KESSLER, 1979)

5ª Fase: Seguimento

Como preconizamos o aconselhamento genético deveria ser contínuo e realizado nas Instituições Educacionais para pessoas com necessidades especiais e, portanto, os profissionais acompanhariam mais efetivamente a vida da família e não se perderia o contacto com as famílias, o que frequentemente acontece hoje, o que aliás leva ao fato que estamos constando: a geração de afetados/crianças das décadas de 70/80 atendidas nos serviços de genética brasileiros estão adultos e muitos são deficientes mentais e estão tendo filhos sem nenhum acompanhamento e vários estão tendo filhos afetados.

Não que isto seja o nosso resquício eugênico, porém as informações foram esquecidas e a vida da família continua e sem orientação. Portanto, os serviços de Genética precisam investir mais na atuação ao nível primário e não só terciário, e criar

condições de um mais efetivo seguimento da vida das famílias, pelo menos daquelas com riscos de recorrência mais significativos. Esmer (2004) avaliando os seguimentos nos serviços dos EUA concluem que é muito difícil manter o seguimento nestes pacientes e que novas estratégias devem ser planejadas para resolver esta situação. Outros profissionais da saúde estão se dedicando ao aconselhamento genético como profissionais da Enfermagem e uma nova profissão criada em alguns países, os **CONSELHEIROS GENÉTICOS**. Vários trabalhos estão sendo relatados de melhoras da ação do aconselhamento genético em nível primário (WESTWOOD *et al.*, 2006) e mesmo terciário, o que é uma real necessidade. No Brasil foi fundada recentemente uma sociedade de enfermagem em genética e esperamos que se evolua o mais rápido possível para criarmos a profissão de **CONSELHEIROS GENÉTICOS**.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Principalmente nas décadas de 70 e 80 foram realizados muitos trabalhos procurando estudar e conhecer quais seriam os resultados do processo de aconselhamento genético em diferentes serviços no mundo. Estes trabalhos sempre esbarraram em questões metodológicas e sempre foram muito criticados em suas conclusões. Hoje, estes trabalhos têm ressurgido principalmente ligados as novas áreas de implantação do aconselhamento genético, que são a área da Genética do Câncer e da Genética das Doenças de Início Tardio, com os chamados Testes Preditivos.

Pina-Neto e Petean (1999) publicaram um extenso trabalho de avaliação do processo de aconselhamento genético em Hospital Público brasileiro, o qual demonstrou resultados que são muito semelhantes aos que foram realizados em outros locais e países:

- A grande maioria das famílias atendidas nos serviços de genética (74%) são encaminhadas e não sabem que tipo de serviço vão receber;
- O nível de entendimento das informações (ou recordação) é baixo, com 48,7% das pessoas consideradas com entendimento inadequado; o conhecimento sobre os riscos de recorrência, com a pessoa sabendo dizer a probabilidade numérica no grupo considerado de entendimento adequado foi de 34,9%, sendo que a maioria que sabia o risco sabia como alto ou baixo;

- Houve uma clara correlação entre grau de entendimento das informações e o nível sócio-econômico; um grande número de casais decidiram não ter filhos independentemente dos riscos de recorrência (64,4%), entretanto os casais em risco alto decidiram mais frequentemente não ter filhos (85,7%) do que os de baixo risco (52,9%); o fator mais importante na decisão de evitar filhos foi a percepção do risco como alto, mesmo para aqueles que tinham na verdade riscos baixos e) houve diferenças significativas no uso de métodos anticoncepcionais em relação aos casais que decidiram ou não ter filhos e em relação aos riscos de recorrência; houve o dobro de ligadura tubária em casais de alto risco quando comparado aos de baixo risco e só houve ligadura de deferente em casais de alto risco; casais em alto risco aceitam mais a interrupção da gestação do que casais em baixo risco e os homens mais do que as mulheres; houve uma baixa taxa de natalidade em todas as famílias, mas a taxa nas famílias em alto risco foi mais baixa (5 crianças nascidas em 36 famílias – taxa de 0,13 , na literatura variava de 0,24 a 0,67) do que nas famílias de baixo risco (35 crianças nascidas em 69 famílias – taxa de 0,50, na literatura 0,40 a 0,84). a recorrência em novos filhos foi de 44,4% nas famílias em alto risco e de 0% nas em baixo risco. tivemos uma baixa taxa de adoção, sendo somente 3 crianças adotadas em 2 famílias de alto risco e somente 2 casais se separaram entre os 113 estudados (1,7%).

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Todas as famílias de crianças diagnosticadas com doenças genéticas precisam ser esclarecidas sobre a importância de passarem pelo processo de aconselhamento genético. É muito importante que o médico generalista que encaminhe a família procure explicar bem sobre o porque do encaminhamento e da natureza do serviço a ser prestado. A questão do esclarecimento dos mecanismos etiológicos das doenças genéticas, a avaliação de familiares e as definições dos riscos de ocorrência/recorrência são de grande importância para as famílias com estes tipos de doenças. É fundamental que o processo de aconselhamento genético seja baseado no Aconselhamento Não Diretivo, que seja realizado por profissionais qualificados e seja contínuo. Os serviços de Genética precisam investir mais nas questões do aconselhamento genético propriamente dito e do seguimento das famílias. Precisamos equilibrar as questões tecnológicas e científicas com a humanização do atendimento.

É fundamental que se realizem esforços no sentido de melhorar o processo de comunicação entre os profissionais do aconselhamento genético e as famílias, para que estas possam ter um melhor entendimento da situação vivenciada e que participem ativamente de todas as decisões que terão que tomar em suas vidas pelo fato de possuírem alterações genéticas em suas famílias.

RESUMO

Objetivo: Esta revisão sobre aconselhamento genético teve o objetivo de mostrar os conceitos atuais e os princípios filosóficos e éticos aceitos na grande maioria dos países e recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), as fases do processo, seus resultados e o impacto psicológico de uma doença genética em uma família.

Fonte dos dados: Os conceitos apresentados são baseados em uma síntese histórica da literatura sobre aconselhamento genético desde a década de 30 até o momento atual, sendo que os artigos citados representam os principais trabalhos publicados e que hoje fundamentam a teoria e a prática do aconselhamento genético.

Síntese dos dados: O aconselhamento genético modernamente é definido como um processo de comunicação que trata dos problemas humanos relacionados à ocorrência de uma doença genética em uma família. É fundamental que os profissionais da saúde conheçam os aspectos psicológicos desencadeados pela doença genética e como estes aspectos podem ser manejados. Vivemos ainda na genética humana e médica uma fase de predomínio dos aspectos técnicos e científicos e de pouca ênfase no estudo das reações emocionais e dos processos de adaptação das pessoas a estas doenças, o que leva ao baixo entendimento dos clientes sobre os fatos ocorridos, com conseqüências negativas sobre a vida familiar e para a sociedade.

Conclusões: Conclui-se pela necessidade de que as famílias com doenças genéticas sejam encaminhadas para aconselhamento genético e que os profissionais desta área invistam mais na humanização do atendimento, desenvolvendo mais as técnicas do aconselhamento genético psicológico não diretivo.

REFERÊNCIAS

- American Society of Human Genetics. Genetic Counseling. *Am J Hum Genet* 1992; 27:240-2.
- American Society of Human Genetics. Board of Directors. Eugenics and the Misuse of Genetic Information to Restrict Reproductive Freedom: ASHG Statement. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 335-8.
- Canadian College of Medical Genetics. China's Eugenics Law: Position Statement. *J Med Genet* 1997; 34: 960.
- ESMER C, URRACAN, CARNEVALE A, DEL CASTILLO V. PATIENT Follow-Up is a Major Problem at Genetic Clinics. *Am J Med Genet A* 2004; 125:162-6.
- Fraser FC (1974) Genetic Counseling. *Am J Hum Genet* 1974; 26:636-9
- Irvin NA, Kennell JH, Klaus MH The Fathers of a Baby With Congenital Malformations. In: Warkany J: *Congenital Malformations: Notes and Comments*, Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc; 1971.
- Kessler S. *Genetic Counseling. Psychological Dimensions*. New York: Academic Press ; 1979.
- Mao X and Wertz DC. China's Genetic Services Providers' Attitudes Towards Several Ethical Issues: a Cross-Cultural Survey. *Clin Genet* 1997;52(2):100-9.
- Mao X. Chinese Geneticists' Views of Ethical Issues in Genetic Testing and Screening: Evidence for Eugenics in China. *Am J Hum Genet* 1998; 63:688-95.
- Penrose LS On the Interaction of Heredity and Environment in the Study of Human Genetics (With Special Reference to Mongolism Imbecility) *J Genet* 1932; 25:407-22.
- Pina-Neto JM and Petean EBL Genetic Counseling Follow-Up – A Retrospective Study With a Quantitative Approach. *Genetics and Molecular Biology* 1999; 22: 295-307.
- Porter IH Evolution of Genetic Counseling in America. In: *Genetic Counseling*, Lubs HA and de la Cruz F., editors. New York: Raven Press ; 1977.
- Reed SC A short History of Human Genetics in the USA. *Am J Med Genet* 1979; 3:281-95.
- Walker AP (2007) Genetic Counseling. In: Emery and Rimoin's *Principles and Practice of Medical Genetics*. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2007. P 717-46.
- Wertz DC Eugenics is Alive and Well: a Survey of Genetic Professionals Around the World. *Sci Context* 1998; 11:493-510.
- Wertz DC and Fletcher JC Attitudes of Genetic Counselors: A Multinational Survey. *Am J Hum Genet* 1988; 42:592-600.

Wertz DC, Fletcher JC, Nippert I, Wolff G, Ayme S. In focus: Has Patient Autonomy Gone to Far? Geneticists' views in 36 nations. Am J Bioeth. 2002; 2: W21.

Westwood G, Pickering RM, Latter S, Lucassen A, Little P, Karen Temple I Feasibility and Acceptability of Providing Nurse Counselor Genetics Clinics in Primary Care. J Adv Nurs 2006; 53:591-604.

WHO ETHICS IN MEDICAL GENETICS: Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services, Geneva, Switzerland; 1998.

WHO GENETIC COUNSELING: Third Report of the WHO Expert Committee on Human Genetics. World Health Organization Technical Report Series N°. 416, Geneva, Switzerland; 1969.

Prof. Dr. João Monteiro de Pina-Neto

Síndrome de Down

Demência e síndrome de Down: Está relativamente bem estudada nos adultos acima de 45 anos - 1º está clara a relação entre síndrome de Down e Alzheimer atribuída a sobre-expressão do gene do precursor da proteína amilóide localizado no cromossomo 21. As características de Alzheimer no cérebro são encontradas em virtualmente todos os pacientes com síndrome de Down em torno dos 40 anos (WISNIESWSKI *et al.*,1985); cerca de 1/3 possuem expressão clínica de Alzheimer até os 60 anos, sendo que 90% desenvolvem Alzheimer ao longo da vida.

Porém, há casos que não desenvolvem. Por quê?

Está bem estabelecida a grande frequência de sintomas de depressão em pacientes com síndrome de Down a partir da adolescência, mas após os 30 anos é necessária uma avaliação cuidadosa para diferenciar com o início de sinais precoces de demência, pois é comum a depressão como primeiro sinal da demência (URV *et al.*,2010).

O tratamento com antidepressivos pode atrasar o início da demência e aumentar a longevidade dos pacientes com síndrome de Down. Tsiouris estudando 367 pacientes com síndrome de Down mostraram que neste grupo a demência começou em média aos 53-75 anos e o grupo não tratado iniciou aos 52-44 anos; a morte no grupo tratado foi em média aos 54-71 anos e no grupo controle foi de em média aos 52-70 anos. Depois que iniciam as crises convulsivas a morte foi 4-23 anos após.

Em revisão de Walker (2011) revisaram 390 artigos sobre depressão em síndrome de Down: a conclusão é que têm grande vulnerabilidade e são expostos a grande número de estressores que aumentam os riscos de depressão e possuem alguns riscos específicos: hipocampo menor, alterações nos sistemas de neurotransmissores, déficits de linguagem e da memória, frequentes problemas somáticos. Fatores de proteção podem diminuir a vulnerabilidade. Há evidência de subdiagnóstico e tratamento. Antidepressivos, eletroconvulsiógenoterapia e psicoterapia estão

indicados. Ainda precisa de mais pesquisas principalmente de psicofarmacologia e psicoterapia. Dykens (2015) estudaram 49 pacientes com síndrome de Down entre 13 e 29 anos comparativamente a outros casos de deficiência intelectual e mostraram: 43% apresentaram sinais de **PSICOSES**, ou depressão; no outro grupo somente 13%; as psicoses foram mais frequentes nas mulheres com síndrome de Down; estas psicoses eram mais compatíveis com Distúrbios Bipolar e do Controle dos Impulsos. Há necessidade de mais estudos. Parece ser a **OLANZAPINA** (20 mg/dia) a melhor medicação. Ailey (2006) em 100 casos de adultos com síndrome de Down encontram uma frequência de 32% com escores elevados de depressão e 40% se sentindo sozinhos e sugerem que todos sejam avaliados para estas situações clínicas e tratados.

As crianças estão em baixo risco de psicopatologias (GRIECO *et al.*, 2015).

Relatos em Psicoses e síndrome de Down

Capone (2013) estudaram adolescentes a adultos jovens com síndrome de Down e patologias do humor atendidos entre 2004 e 2009. 28 casos com depressão major e controles sem estes sintomas foram enviados para polissonografia e encontrara 19 casos com alteração (**APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**) contra nenhum do grupo controle. Concluem que nos casos de síndrome de Down com depressão na adolescência devem ser avaliados por polissonografia pois haveria uma relação causal entre a apnéia e a depressão. Torr e Dábrera (2014) relataram um caso de uma mulher de 23 anos com síndrome de Down (mosaico) e depressão major com catatonia há 4 anos não responsiva aos antidepressivos complicada com reações adversas foi tratada com êxito por eletroconvulsoterapia (ECT) com melhora rápida mas requereu continuação da ECT para manter-se bem. Raitasuo (1998) relataram caso de síndrome de Down com depressão major não tratada que evoluiu para **ANOREXIA NERVOSA**. Ela foi tratada e ficou bem. Hurley (1998) dizem o suicídio é muito raro em síndrome de Down.

Em pessoas com deficiência mental a frequência de suicídio é de 9/1000; estudo de 90 crianças e adolescentes com deficiência mental admitidos em clínica 10 foram por tentativa de suicídio, sendo que em 60% poderia ser fatal – as tentativas foram: ingestão de medicação, cortar-se com instrumentos, sufocação, ou ingestão de líquidos tóxicos. Diz que no geral os pacientes com síndrome de Down são bem adaptados, mas os que tem psicoses podem ter idéias de suicídio; exemplo: em 261

casos 9 tinham depressão e 1 tinha idéias suicidas. Descrevem 2 casos de tentativa de suicídio em síndrome de Down – um deles homem com deficiência mental leve com 26 anos que se enamorou por pessoa normal e foi rejeitado se jogou do 2º andar de prédio. O 2º uma mulher deficiência mental leve com 25 anos – aos 22 anos iniciou quadro depressivo por frustrações e tentou suicídio jogando-se na frente de um carro. Prasher e Hall (1996) não encontraram relação entre depressão em síndrome de Down e hipotireoidismo. Cooper e Collacott (1994) questionam se os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais III são adequados para o diagnósticos de depressão na síndrome de Down⁹. Cooper (1994) descrevem um paciente adulto com a síndrome de Down que desenvolveu um episódio de mania e depois depressão. Mc Laughlin (1987) descreveu um homem com síndrome de Down e distúrbio bipolar.

SÍNDROME DO X-FRÁGIL

É a síndrome mais estudada do ponto de vista farmacológico, devido ao grande conhecimento na sua fisiopatologia e sendo a causa gênica mais comum de deficiência intelectual e grandemente associada a Psicoses e sinais de Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Estudo das Psicoses nos Portadores de Pré-Mutação (55-200 CGG) no X-Frágil

Os portadores da pré-mutação apresentam graus de Psicopatologia, precisam ser diagnosticados e tratados. Estrutura Encefálica nos Portadores da Pré-Mutação.

Foi demonstrado:

- Hipocampo menor associado com déficits de memória. Nas mulheres foi demonstrada redução do volume cerebral e diminuição da densidade da substância cinzenta do complexo amígdala-hipocampo;
- Nos homens, diminuição da atividade cerebral na amígdala-hipocampo e áreas da cognição social e a relação de redução da atividade no hipocampo quando da ativação da memória e sua relação com a severidade dos sintomas psicopatológicos.

Manifestações Psiquiátricas nos Portadores da Pré-Mutação do Gene FMR-1

Franke (1998) relataram desordem afetiva unipolar em 21,3%, depressão maior em 19,7% e bipolar em 11,5% das mulheres portadoras e uma frequência total de 55,7%.

Hessl (2005) correlacionaram a elevação do RNAm do gene FMR1 em homens com a pré-mutação relacionada a severidade dos sintomas psicopatológicos: é a chamada **TOXIDADE** do RNAm. Roberts (2008) estudaram 93 mulheres portadoras e demonstraram risco elevado na vida para depressão major (43%), doença do pânico (8,6%), agorafobia (3,2%). Não associadas ao número de filhos afetados ou problemas comportamentais nos filhos. Ansiedade foi relacionada a estas 2 variáveis.

A taxa de psicose bem distinta parece ser baixa (FRANKE,1998). Há alguns casos descritos com desordem esquizoafetiva, um homem afetado com Esquizofrenia Paranóide ou personalidade esquizóide (4,9% das portadoras – Franke e Thompson que descreveu uma frequência de 17% tanto em portadores como afetados). Também tem sido descrito nas pessoas com Transtorno do Espectro Autista e ADHD.

Manejo Clínico, Psicoterapia e Psicofarmacologia

Deve-se estudar o nível cognitivo basal e fazer o perfil neuropsicológico dos portadores.

IMPORTÂNCIA DA PSICOTERAPIA: As mulheres experenciam a culpa da transmissão e geração de filhos gravemente afetados e apresentam menopausa precoce, o que agrava os sintomas psiquiátricos. Os homens portadores experenciam o fato de seus netos nascerem afetados por eles terem passado seu DNA alterado e vivenciam os sintomas do FTAS (tremores, ataxia, parkinson, hipertensão e distúrbio do humor). Portanto, a **PSICOTERAPIA** é fundamental nestas famílias. Há tratamento para o FTAS.

CLÍNICA DA FTAS EM HOMENS E MULHERES PORTADORES E DE IDADE AVANÇADA

Sinais Clínicos:

- Tremor de intenção;
- Ataxia de marcha;
- Parkinson;
- Deficiência de memória moderada a severa;
- Déficit de função executiva;
- Dores de Neuropatia Periférica e Fibromialgia;
- Sintomas Psicóticos: ADHD, ansiedade, depressão.

Exame de Imagem:

- Lesão da substancia branca do cerebelo e do cérebro;
- Atrofia cerebral generalizada de moderada a severa;
- Tratamento dos sintomas da FTAS;
- Ataxia = Amantidina ou Buspirona;
- Dores = Gabapentina ou Pregabalina. Lidocaína 5%;
- Fibromialgia: Antidepressivos, Relaxantes Musculares;
- Sintomas Psiquiátricos: Usar antipsicóticos atípicos – mais indicado é aripiprazol (não usar tricíclicos, inibidores da MAO, paroxetina, fluxetina e fluoxanina); antidepressivos = usar inibidores da recaptação da serotonina (sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina ou duloxetina, esta controla também dores).

Sintomas Psiquiátricos nos pacientes com a Mutação completa do gene FMR1

(Fenótipo Comportamental da Síndrome do X Frágil)

Deficiência Intelectual: dificuldade de usar testes de nível cognitivo difícil pelos distúrbios comportamentais. É considerado deficiência intelectual entre moderado a severo.

Fenótipo Psiquiátrico: Podem ser divididos em 3 grupos:

- Déficit de Atenção e Hiperatividade/Impulsividade;
- Desordem de Ansiedade;
- Desordem Afetiva.

ADHD: São devidos as alterações nas vias da dopamina – medicações estimulantes mostram benefício modesto e com efeitos colaterais – um trial do uso de L-acetil carnitina mostrou efeito modesto, mas significativo. O uso de ácido valpróico também mostrou melhoras.

Sintomas de Ansiedade: Seriam resultantes da desregulação do sistema GABAérgico. Os sintomas desta área são: pobre contacto ocular; carência excessiva; aversão ocular; *hand flapping*, *hand biting* (morder); agressão; sintomas autísticos – algumas desordens obsessiva-compulsiva – comportamento repetitivo, perseverativo e estereotipado. Medicações agonista **GABA A** não tiveram boas respostas; pioram com benzodiazepínicos mas podem ser prescritos. Por exemplo: tratamento dentário com bons resultados. Tratamento com **ARBACLOFEN** um agonista **GABA B** tem mostrado efeitos positivos. Como há caos que podem ter alterações do transportador da serotonina o uso de Inibidores da Recaptação da Serotonina tem demonstrado bons resultados – podem ter efeitos adversos como agravar a hiperatividade e distúrbios como a oncoprese.

Desordem Afetiva: Preenchem critério para alterações do humor; apresentam humor lábil, irritabilidade, comportamento auto-injuriado, e agressividade que são tipicamente provocados por estressores ambientais; podem ser severos e disruptivos; mais uma vez os IRS não os mais usados podendo ser usados também os anticonvulsivantes e até antipsicóticos atípicos nos casos graves – não há bons

estudos; o aripiprazol tem sido usado para o controle da irritabilidade na síndrome do X-Frágil. Eles teriam alterações da secreção do cortisol que seria relacionada ao estresse e sintomas afetivos. Uso de mifepristona não deu certo. O uso de lítio (inibidor da ubiquitina cinase) mostrou melhora significativa – precisa de maiores estudos.

Winard (2012) desenvolveram trabalho estudando o uso de Sertralina (inibidor da recaptção da serotonina) em 2 grupos de pacientes jovens (entre 12-50 meses) afetados pela síndrome do X-Frágil, sendo 11 casos no grupo tratado e 34 no grupo não tratado. Estudaram o desenvolvimento da linguagem expressiva e receptiva nos 2 grupos e encontraram uma diferença significativa na melhora da linguagem tanto expressiva como receptiva no grupo tratado em comparação ao não tratado. Indicam mais estudos. História da tentativa de desenvolver medicamento para tratamento da síndrome do X-Frágil.

Função da Proteína FMRP: Nos pré-mutados há decréscimo da proteína (mais após 120 repetições) e isto leva a aumento de 2 a 8 vezes no nível do RNAm que leva a toxicidade. A mutação completa silencia o gene, o qual age principalmente no cérebro e testículo-ovário. Esta proteína é sintetizada em resposta a atividade sináptica pois regula negativamente a síntese proteica na sinapse neuronal; ela age ligando-se a cerca de 4-8% do RNAm do cérebro (é uma proteína ligadora de RNA seletivos). Esta regulação é crucial para os receptores de glutamato metabotrópico (mGluRs) 1 e 5 (Sistema GABA) que na falta desta proteína tornam-se UPREGULADOS levando a exagero da Depressão de Longa Duração (LTD). Este conhecimento é a base para o desenvolvimento de medicamentos para tratamento da síndrome do X-Frágil usando antagonistas do mGluRs como o AFQ056 (mavoglurant NOVARTIS ou RO4917523 La Roche).

Metabolismo na Sinapse: É proposto que a patologia base da síndrome do X-Frágil é a desregulação do sistema **GABA** o qual é importante na inibição sináptica. A ativação dos receptores mGluRs induz a síntese proteica na soma neuronal, axônios dendritos e sítios pós-sinápticos. Um desbalanço entre o sistema glutamatérgico excitatório e o inibitório GABAérgico na neurotransmissão levando a **UPREGULAÇÃO** do receptor do mGLURs é a base da síndrome. Várias drogas têm sido desenvolvidas para controlar a upregulação do receptor mGluRs que ocorre pela falta do inibidor que é a proteína FMRP.

A Síndrome de Prader-Willi

É uma doença genética multisistêmica, complexa. Apresenta 2 fases clínicas distintas:

- No 1º ano de vida é caracterizada por Hipotonia Neonatal Central, dificuldade de sucção e alimentação com baixo ganho ponderal e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor;
- Após o 1º ano desenvolvem hiperfagia e obesidade central (de início entre 1-6 anos) e melhora da hipotonia.

É doença da região 15q11-13, a qual é região sujeita ao Imprinting: 70% resultam de microdeleção no cromossomo paterno; aproximadamente 28% resultam de Dissomia Uniparental Materna (DUM) e <2% são Defeitos do Centro de *Imprinting*.

Frequência: 1:15.000-1:25.000 (similar a síndrome de Angelman).

Síndrome de Prader Willi – CRITÉRIO CLÍNICO

Critério menor: Diminuição de movimento fetal, ou choro fraco, ou letargia na infância (com melhora gradativa). Alterações comportamentais (temperamento explosivo, agressividade, obsessão-compulsão, perseverativo, mentiroso, stealing-5 ou mais). Distúrbios de sono; apnéia de sono:

- Baixa estatura para potencial genético (estabelecida até 15 anos de idade);
- Hipopigmentação da pele e cabelos;
- Mãos pequenas (abaixo 25%) e pés (abaixo 10%) para IA;
- Mãos estreitas com bordo ulnar retificado;
- Alterações oculares (miopia, estrabismo);
- Saliva espessa que acumula nos cantos da boca;
- Problemas de articulação da fala;
- Gostam de ficar ferindo a pele;
- Detecção da microdeleção a nível óptico (LEDBETTER *et al.*, 1981=65%).

O Diagnóstico Laboratorial da síndrome de Prader Willi:

- Primeiro Exame (padrão ouro) é o TESTE DE METILAÇÃO da região 15q11-13;
- Distribuição dos genes e posição de ação da sonda Kb17.

Esquema dos cortes e origem das bandas paterna e materna: A *Not I* corta se não está metilado e, portanto, corta a paterna e origina uma banda pequena de 0,9 kb e uma banda materna de 4,2 kb.

Interpretação do Teste de Metilação:

- Segundo Exame: Análise de Microssatélites - Define o mecanismo;
- Análise de micros;
- Satélites: Normal;
- Casos de Microdeleção detectados por microssatélites;
- Deleção Materna = síndrome de Angelman;
- Como foi desenvolvida a sonda (DONLON,1988);
- Detecção por *FISH* – indivíduo normal;
- Detecção por *FISH* – indivíduo com deleção;
- O Imprinting na região 15q11-13;
- Nicholls (1989) estudaram 12 casos de síndrome de Prader-Willi por RFLP e em todos o cromossomo deletado era de origem paterna;
- Mecanismo da Dissomia Uniparental Materna (SPW);
- Dissomia Uniparental Materna.

Características Psicológicas e Psiquiátricas da síndrome de Prader-Willi:

- Hiperfagia a qual é mais uma **ADIÇÃO** ao alimento do que um distúrbio alimentar. É uma compulsão pela comida, o que leva a obesidade grave, a qual é o principal definidor da qualidade de vida e prognóstico médico;
- Deficiência cognitiva de leve a moderada (dificuldade principalmente na matemática, cálculos e abstração – seria alteração neurovisual);
- Dificuldade na linguagem de graus variáveis, principalmente na morfossintaxe;

- Alterações comportamentais predominante em temperamento explosivo, impulsividade, labilidade ou fraqueza emocional, comportamento agressivo, com auto-injúria como se beliscar (*picking*) compulsivamente na pele ou na mucosa retal (*rectal picking*) levando a ferimentos graves com infecções;
- Observações: Casos de dissomia uniparental são mais afetados do ponto de vista psiquiátricos (60 a 85%) do que os de deleção;
- **PSICOSES na síndrome de Prader-Willi:** Ocorrem em 16% (10-20%) dos casos, sendo que tem início na adolescência. A mais frequente é a **PSICOSE AFETIVA**, ou seja, é importante em casos de síndrome de Prader-Willi depressivos serem avaliados para distúrbios do humor; entretanto, uma parte dos casos possuem **PSICOSE DO ESPECTRO DA ESQUIZOFRENIA**, sendo comum **HALUCINAÇÕES**, a qual é detectada em adultos jovens (12 em 35 ou 14 em 95).

Bonnot (2015) revisaram a literatura entre Janeiro de 1967 e Dezembro de 2014 sobre o tratamento medicamentoso para os diferentes comportamentos na síndrome de Prader-Willi (incluindo 103 casos de cerca de 16 trabalhos). Analisam a grande variabilidade metodológica e problemas com amostras pequenas e pouco tempo de estudo.

Avaliação das diferentes medicações usadas nestes trabalhos em síndrome de Prader-Willi

- **RESPERIDONA** e sintomas psicóticos: Foi descrito tanto no controle do apetite como no controle dos sinais de esquizofrenia e distúrbios do humor. Não demonstraram efeitos positivos a Naltrexona e a Clomipramina;
- **TOPIRAMATO** é antiepilético estabilizador do humor: 2 estudos mostraram melhora significativa na compulsão pelo alimento, na impulsividade, agressividade e *skin picking*. **É NECESSÁRIO MAIORES ESTUDOS**. Deve-se ter cuidado pois um dos efeitos secundários é a indução de alucinações em 2-5%, o que é um problema em síndrome de Prader-Willi por dissomia uniparental . Ele parece ser um dos mais promissores tratamentos para síndrome de Prader-Willi;

- N-Acetyl cisteína foi estudada em 35 síndrome de Prader-Willi (MILLER *et al.*, 2014) demonstrado após 12 semanas de uso uma melhora acentuada na compulsão do **SKIN PICKING**. É o único trabalho na literatura. Necessita mais estudos.

Mouseline Torquato Domingos, MSc¹⁰

Triagem neonatal é uma corrida contra o tempo. Assegurar que todas as etapas envolvidas na coleta de sangue, envio de amostras, análise de resultados, convocação de casos suspeitos, confirmação do diagnóstico e início do tratamento ocorram sem erros e no menor tempo possível exige sincronia e agilidade dos serviços de triagem neonatal. Além disso, demanda também uma boa parcela de envolvimento da sociedade. No Brasil é conhecido também como Teste do Pezinho, ou Triagem Neonatal Biológica, por meio do qual algumas gotas de sangue são coletadas pela punção do calcanhar do recém-nascido (ideal entre o 3º e o 5º dia de vida) e impregnadas em um papel filtro especial. Este sangue depois de seco é enviado ao laboratório, que faz as análises bioquímicas por meio das quais podem ser identificadas algumas doenças. O tratamento precoce interrompe a evolução clínica dessas enfermidades e possibilita um desenvolvimento saudável da criança.

É sobretudo um programa de saúde pública em lactentes pouco depois do nascimento para uma lista de condições que são tratáveis, mas não clinicamente evidentes no período do recém-nascido. Algumas das condições incluídas nos programas de triagem de recém-nascidos só são detectáveis após o dano irreversível ter sido feito. Em alguns casos, a morte súbita é a primeira manifestação de uma doença. Os programas de triagem são muitas vezes administrados por órgãos governamentais, estaduais ou nacionais com o objetivo de rastrear todos os bebês nascidos na jurisdição.

A triagem neonatal teve início como um programa de saúde pública nos Estados Unidos (EUA) no início da década de 1960, com a pesquisa da fenilcetonúria, e se expandiu para países de todo o mundo, com diferentes menus de testes em cada local.

Os programas de rastreamento em recém-nascidos, antes de serem usados como medida de saúde pública, inicialmente utilizaram como base para a seleção de doenças os dez critérios estabelecidos por JMG Wilson e F. Jungner em 1968:

¹⁰ Coordenadora do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do PR. Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional – FEPE.

1. A condição procurada deve ser um importante problema de saúde;
2. Deve haver um tratamento aceito para pacientes com a doença diagnosticada;
3. As instalações para diagnóstico e tratamento devem estar disponíveis;
4. Deve haver um estágio sintomático latente ou cognitivo reconhecível;
5. Deve haver um teste ou exame adequado;
6. O teste deve ser aceitável para a população;
7. A história natural da condição, incluindo o desenvolvimento de doença latente a doença declarada, deve ser adequadamente compreendida;
8. Deve haver uma política acordada sobre o tratamento dos pacientes;
9. O custo da detecção de casos deve ser economicamente equilibrado em relação às possíveis despesas com cuidados médicos como um todo;
10. O seguimento dos pacientes deve ser contínuo e ininterrupto.

As enfermidades incluídas nos programas de triagem de recém-nascidos em todo o mundo variam muito, com base nos requisitos legais para programas de triagem, prevalência de certas doenças dentro de uma população, pressão política e disponibilidade de recursos para testes e sobretudo o acompanhamento dos pacientes identificados. Em 2011, os Estados Unidos selecionaram 54 condições; a Alemanha, 12. À medida que as técnicas de diagnóstico progredem, surgem debates sobre a forma como os programas de triagem devem se adaptar em virtude do aumento considerável no número potencial de doenças que podem ser detectadas, mesmo sem satisfazer todos os outros critérios utilizados para um programa de rastreio.

No Brasil, assistimos a uma mudança muito grande na triagem neonatal nos últimos anos. Até o ano de 2001, a triagem neonatal era realizada por iniciativa de diferentes instituições, com grandes diferenças entre os vários estados, apesar da existência de Leis Federais desde 1990 que tornavam obrigatória a realização dos testes. A criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), mediante a Portaria do Ministério da Saúde nº. 822 de junho de 2001, tornou viável a implantação da triagem neonatal em todos os estados. Em virtude de diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados e da diversidade das características populacionais existentes no País, o PNTN foi sendo implantado em

fases: **FASE I** - fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; **FASE II** - patologias da fase anterior, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias; **FASE III** – inclusão da fibrose cística. Em dezembro de 2012, por meio da publicação da Portaria nº. 2.829, foi instituída a **FASE IV** com a inclusão da deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita no painel de doenças. Com este avanço, todos os processos analíticos, ambulatoriais e tratamento são atualmente subsidiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) aos serviços credenciados, ora denominados de Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN).

O diagnóstico precoce e adequado representa a base filosófica dos programas de triagem neonatal mundiais. Desta forma, a definição de valores de normalidade adequados para diferenciar indivíduos que necessitam de tratamento ou não, bem como a rapidez dos procedimentos, são fundamentais, para que se atinjam estes objetivos e para evitar estresse desnecessário às famílias. A divulgação da estratégia adotada pelos SRTN na pesquisa dessas enfermidades, a prevalência e demais indicadores da triagem neonatal contribui para o conhecimento, desenvolvimento e busca de melhorias locais frente às dificuldades apontadas.

Só se entende como Programa de Triagem Neonatal quando todas as ações concorrem para a promoção da saúde da criança e o bem estar da família. Deve-se ter como desafios a serem vencidos: atingir 100 % cobertura, utilização de padrões internacionais de controle de qualidade, empreender esforços para diminuir idades de coleta e início do tratamento, principalmente de casos mais graves, orientação contínua e busca ativa, avaliação cognitiva. Mostrar evolução a longo prazo dos casos detectados também é fundamental para que se possa definir a melhor estratégia para o rastreamento.

A triagem neonatal obrigatória mudou drasticamente o prognóstico dos pacientes portadores dessas enfermidades, pela possibilidade do diagnóstico precoce. Entretanto, a importância do médico e dos profissionais da saúde não diminuiu. É sua responsabilidade garantir que não haja atrasos na coleta do teste, diagnóstico e tratamento do paciente. O tratamento precoce e contínuo garante a qualidade de vida da criança acometida.

Natália Shimada (nutricionista)¹¹
Dra. Ivy Furtado (médica pediatra)¹²
Dra. Marcella Rabassi de Lima (médica endocrinopediatra)¹³

Doença metabólica hereditária causada por um erro inato no metabolismo. É de herança autossômica recessiva que ocorre devido à deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase (FAL-OH), que converte o aminoácido em tirosina.

A fenilcetonúria quando não tratada evolui com:

- Deficiência intelectual;
- Irritabilidade;
- Distúrbios de comportamento;
- Convulsões;
- Hipotonia;
- Odor forte na urina;
- Dermatites.

No Estado do Paraná a Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE), é o único serviço credenciado e autorizado pelo Ministério da Saúde e Secretaria do Estado da Saúde do Paraná para promover gratuitamente o diagnóstico, tratamento e orientação à toda população como participante do Programa Nacional de Triagem Neonatal (Teste do Pezinho). O tratamento para doença é exclusivamente através da dieta com restrição de fenilalanina e reposição de nutrientes e vitaminas através da Fórmula metabólica. A quantidade de fórmula metabólica é calculada individualmente para cada paciente e deve ser consumida por toda a vida.

11 Serviço de Referência em Triagem Neonatal do PR. Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional – FEPE.

12 Serviço de Referência em Triagem Neonatal do PR. Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional – FEPE.

13 Serviço de Referência em Triagem Neonatal do PR. Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional – FEPE.

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

O Hipotireoidismo Congênito é uma doença frequente que pode causar danos neurológicos irreversíveis quando não diagnosticada e tratada adequadamente. A maioria das crianças com Hipotireoidismo Congênito (> 95%) apresenta pouca ou nenhuma manifestação clínica da doença ao nascimento.

A triagem neonatal (Teste do Pezinho) permite a detecção precoce dessa doença e confirmação diagnóstica é feita por meio das dosagens séricas dos hormônios **TSH** e **T4 Livre** ou **T4 Total**.

O tratamento deverá ser instituído rapidamente, assim que houver confirmação diagnóstica e consiste na administração oral e contínua de levotiroxina sódica (L-T4).

DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE (DB)

Deficiência de Biotinidase é uma doença autossômica recessiva que envolve o metabolismo da vitamina biotina. A biotina é uma vitamina hidrossolúvel proveniente da dieta que atua em várias reações metabólicas. Para ser utilizada ela precisa ser degradada e reciclada em biotina livre por ação da enzima biotinidase.

Na Deficiência de Biotinidase a atividade enzimática está diminuída o que causa redução da biotina livre e prejuízo das reações metabólicas diversas.

Os sinais e sintomas são variados e inespecíficos, sendo principalmente neurológicos e cutâneos.

O teste de triagem para Deficiência de Biotinidase é um método qualitativo, identificando se a enzima é ativa, parcialmente ativa ou inativa. Dois testes alterados, coletados em momentos diferentes caracterizam uma suspeita da doença. O diagnóstico é confirmado com a dosagem quantitativa da atividade de biotinidase. Os valores são considerados alterados quando a atividade da biotinidase é menor que 30% da média dos valores de referência fornecido pelo laboratório.

O tratamento previne o aparecimento dos sintomas e consiste na reposição oral de biotina manipulada.

Débora Gusmão Melo¹⁴
Rui Fernando Pilotto¹⁵

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Deficiência intelectual é um transtorno do desenvolvimento que inclui déficits intelectuais e adaptativos, nos domínios conceitual, social e prático. Seu reconhecimento implica: **(A)** déficits em funções intelectuais como raciocínio, resolução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, julgamento, aprendizagem acadêmica e pela experiência, confirmados tanto por avaliação clínica quanto por testes de inteligência padronizados e individualizados; **(B)** déficits em funções adaptativas que resultam em fracasso para atingir padrões de desenvolvimento e socioculturais em relação à independência pessoal e responsabilidade social; **(C)** início dos déficits durante o período do desenvolvimento, ou seja, durante a infância ou adolescência.

Deficiência intelectual é um diagnóstico clínico presumível a partir dos cinco anos de idade, quando é possível mensurar adequadamente os déficits intelectuais e adaptativos por meio de avaliações sistemáticas. A expressão “atraso global do desenvolvimento” é tipicamente reservada para crianças mais novas, que não alcançam os marcos de desenvolvimento esperados, mas cuja gravidade clínica dos déficits não pode ser avaliada de modo confiável. Crianças com atraso global do desenvolvimento requerem reavaliações periódicas, podendo ou não evoluir com deficiência intelectual.

A prevalência de deficiência intelectual é estimada entre 1 e 3%, com variações em decorrência da idade. A prevalência é maior no sexo masculino, tanto nas populações de adultos quanto de crianças e adolescentes (razão em torno de 3:2). Além disso, maior prevalência ocorre em países de baixa e média renda onde as taxas são quase duas vezes maiores que nos países de alta renda.

¹⁴ Médica Geneticista. Mestre e Doutora em Genética. Professora Associada, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

¹⁵ Médico Geneticista. Mestre e Doutor em Genética. Professor Associado IV, Departamento de Genética, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Os principais benefícios de uma abordagem clínica adequada nas situações de deficiência intelectual ou atraso global do desenvolvimento estão sintetizados na **Tabela 1**. Nesse capítulo, propomos a racionalização do processo de investigação através de um fluxograma aplicável na prática clínica e discutimos alguns princípios teóricos que suportam a abordagem proposta.

Tabela 1 - Benefícios de uma abordagem clínica adequada nas situações de deficiência intelectual ou atraso global de desenvolvimento.

Esclarecimento da etiologia
Previsão sobre prognóstico ou evolução natural da doença
Oferta de tratamento adequado e individualizado, inclusive com vigilância em relação às complicações associadas conhecidas
Redução de exames complementares desnecessários para avaliação etiológica ou seguimento clínico
Discussão do(s) mecanismo(s) genético(s) envolvidos na etiologia e dos possíveis riscos de recorrência para pacientes e familiares
Prestação de apoio específico à condição
Facilitação de acesso a protocolos de pesquisa para investigação etiológica e/ou tratamento

Fonte: Acervo próprio.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de deficiência intelectual é eminentemente clínico, baseado no reconhecimento de déficits intelectuais e adaptativos durante o período do desenvolvimento. Não existe um marcador biológico que seja diagnóstico de deficiência intelectual. Os critérios diagnósticos mais comumente utilizados são aqueles estabelecidos pela *American Psychiatric Association*, contidos no DSM-V¹⁶ e apresentados abaixo. Outros referenciais que também podem ser utilizados para o diagnóstico clínico de deficiência intelectual são os critérios da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)¹⁷ e da *American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD)*¹⁸.

16 APA, 2014.

17 OMS, 2007.

18 SCHALOCK et al., 2010.

(A) Déficits em funções intelectuais: As funções intelectuais envolvem raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, juízo, aprendizagem pela educação escolar e pela experiência, e compreensão prática. Os componentes críticos da função intelectual incluem compreensão verbal, memória de trabalho, raciocínio perceptivo, raciocínio quantitativo, pensamento abstrato e eficiência cognitiva. O funcionamento intelectual costuma ser mensurado por meio de testes de inteligência (chamados de “testes de QI”) abrangentes, culturalmente adequados, com validade psicométrica e administrados individualmente.

A distribuição dos resultados de uma população em testes de quociente de inteligência (QI) pode ser representada na forma de uma curva normal, onde a maioria das pessoas se situa em torno da média (**Figura 1**). Conceitualmente, déficit na função intelectual implica em um QI dois desvios-padrão abaixo da média populacional, o que, em testes com desvio-padrão de 15 e média de 100, significa um escore de 65-75 (70 ± 5). Treinamento e julgamento clínicos são necessários para interpretação dos resultados dos testes que mensuram QI e avaliam o desempenho intelectual. Há necessidade de normatização dos instrumentos em termos de contexto sociocultural e idioma nativo do indivíduo a ser avaliado. Transtornos concomitantes que influenciem comunicação, linguagem, função motora e/ou sensorial pode afetar os escores do teste.

Escore de QI são aproximações do funcionamento conceitual, mas podem ser insuficientes para a avaliação do raciocínio em situações da vida real e do domínio de tarefas práticas. Assim, por exemplo, uma pessoa com um escore de QI acima de 70 pode ter problemas de comportamento adaptativo tão graves em relação ao juízo social, entendimento social e outras áreas da função adaptativa que seu funcionamento real é comparável ao de pessoas com um escore de QI mais baixo. Perfis cognitivos individuais baseados em testes neuropsicológicos são mais úteis que o escore do QI para o entendimento de capacidades intelectuais. Esses testes neuropsicológicos podem identificar aspectos cognitivos fortes e fracos do indivíduo, o que pode ser importante para o planejamento acadêmico e profissional do indivíduo.

(B) Déficits em funções adaptativas: Déficits no funcionamento adaptativo referem-se a quão bem uma pessoa alcança os padrões de sua comunidade em termos de independência pessoal e responsabilidade social em comparação a outros

com idade e antecedentes socioculturais similares. O funcionamento adaptativo envolve raciocínio adaptativo em três domínios: conceitual, social e prático. O domínio conceitual (acadêmico) envolve competência em termos de memória, linguagem, leitura, escrita, raciocínio matemático, aquisição de conhecimentos práticos, solução de problemas e julgamento em situações novas. O domínio social envolve percepção de pensamentos, sentimentos e experiências dos outros, empatia, habilidades de comunicação interpessoal, habilidades de amizade e julgamento social. O domínio prático envolve aprendizagem e autogestão em todos os cenários de vida, inclusive cuidados pessoais, responsabilidades profissionais, controle de dinheiro, recreação, autocontrole comportamental e organização de tarefas escolares e profissionais.

O funcionamento adaptativo é investigado tanto clinicamente quanto por meio de escalas individualizadas, culturalmente e psicometricamente adequadas. Medidas padronizadas são empregadas com informantes (por exemplo: pais ou outro membro da família) e com o deficiente, sempre que possível. Outras fontes de informação incluem avaliações educacionais, médicas e de saúde mental. Escores de medidas padronizadas e fontes de entrevista devem ser interpretados com uso de julgamento clínico. Capacidade intelectual, educação, motivação, socialização, aspectos de personalidade, oportunidade vocacional, experiência cultural, condições médicas gerais e transtornos mentais coexistentes podem influenciar o funcionamento adaptativo.

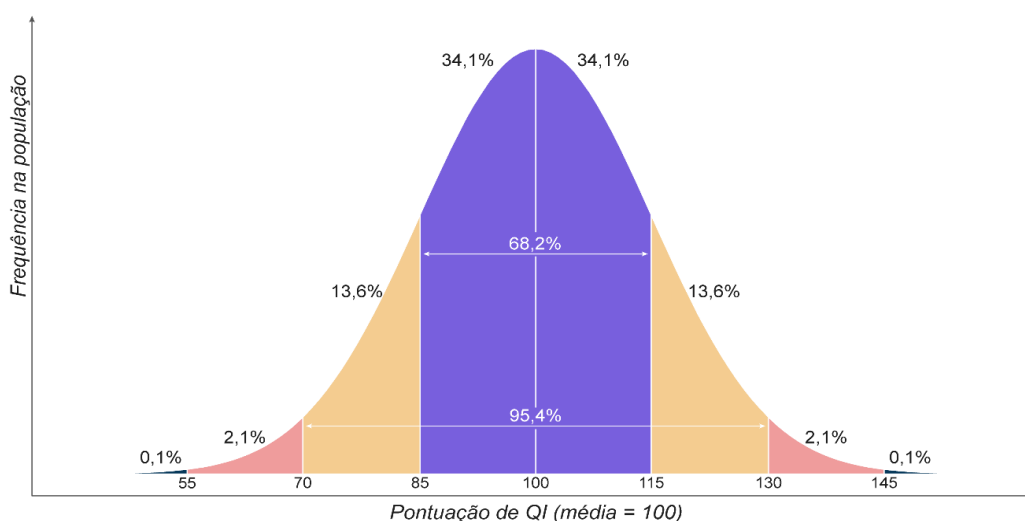
O critério é preenchido quando pelo menos um domínio do funcionamento adaptativo/conceitual, social ou prático - está suficientemente prejudicado a ponto de ser necessário apoio contínuo para que a pessoa tenha desempenho adequado em um ou mais de um cenário, tais como escola, local de trabalho, casa ou comunidade. Além disso, para que sejam atendidos os critérios diagnósticos de deficiência intelectual, os déficits no funcionamento adaptativo devem estar diretamente relacionados aos prejuízos intelectuais descritos no critério anterior.

(C) Início dos déficits durante o período do desenvolvimento: Este critério refere-se ao reconhecimento da presença de déficits intelectuais e adaptativos durante a infância ou adolescência, antes dos 18 anos. Idade e particularidades do início dependem da etiologia e da gravidade da deficiência intelectual. Atrasos em marcos motores, linguísticos e sociais podem ser identificáveis nos primeiros dois anos de vida entre aqueles com deficiência intelectual grave, ao passo que indivíduos com

níveis leves de deficiência intelectual podem não ser identificados até a idade escolar, quando ficam aparentes as dificuldades de aprendizagem acadêmica.

Ainda que algumas crianças com menos de cinco anos de idade possuam quadro clínico compatível com diagnóstico de deficiência intelectual, por convenção, elas serão diagnosticadas como tendo atraso global do desenvolvimento até que seus déficits intelectuais e adaptativos possam ser adequadamente avaliados.

Figura 30 – Distribuição populacional de escores de QI, de acordo com uma curva normalizada com média de 100 e desvio padrão de 15.



Fonte: Adaptação dos autores.

CLASSIFICAÇÃO E QUADRO CLÍNICO

Deficiência intelectual pode ser classificada em leve, moderada, severa (ou grave) e profunda; sendo esses níveis definidos principalmente com base no funcionamento adaptativo e não necessariamente em escores de QI, que, como já ressaltado anteriormente, podem ser insuficientes para avaliação do raciocínio em situações da vida real e do domínio de tarefas práticas. A **Tabela 2** apresenta as principais características clínicas de acordo com a gravidade da deficiência intelectual.

Embora a deficiência intelectual em geral não seja progressiva, em algumas doenças genéticas específicas há períodos de piora seguidos de estabilização e, em outras, ocorre piora progressiva da função intelectual (regressão neuropsicomotora é

característica de muitos Erros Inatos do Metabolismo). Depois da primeira infância, a deficiência intelectual costuma perdurar por toda a vida, ainda que algumas características clínicas possam mudar ao longo do tempo. O curso pode ser influenciado por condições médicas subjacentes e em função de comorbidades (por exemplo, transtornos psiquiátricos, déficits sensoriais ou epilepsia).

Os transtornos psiquiátricos (em especial depressão, transtorno bipolar, transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno desafiador opositivo) são comorbidades comuns entre deficientes intelectuais, com prevalência estimada entre 30 e 40%. Interessante observar que quanto mais grave a deficiência intelectual, mais difícil é avaliar os sintomas psicopatológicos dos pacientes. Por outro lado nas situações de deficiência intelectual leve, alguns padrões de comportamento comuns, como a existência de amigos imaginários e o hábito de falar sozinho, são por vezes erroneamente identificados como sintomas psicopatológicos e medicalizados, sem nenhuma indicação que justifique tal abordagem. Um transtorno depressivo maior pode ocorrer em indivíduos com deficiência intelectual de diferentes níveis de gravidade, embora, diante da deficiência intelectual, muitas vezes o sofrimento mental seja banalizado. Informantes são essenciais para identificação de sintomas como irritabilidade, desregulação do humor, agressividade, problemas alimentares e de sono, bem como para avaliação da função adaptativa em diferentes ambientes. Indivíduos com deficiência intelectual, em especial os com deficiência mais grave, podem também apresentar comportamentos disruptivos, além de auto e hetero-agressividade, inclusive causando danos a terceiros.

Outras condições frequentemente associadas à deficiência intelectual são transtorno do espectro autista (4,5 a 25% dos pacientes), epilepsia (22%) e déficits visuais (2,2 a 26,8%) e/ou auditivos (4,5%).

Tabela 2. Principais características clínicas de acordo com a gravidade da deficiência intelectual.

Grau da deficiência intelectual	Frequência	Faixa de QI ^a	Características clínicas ^b
Leve	Cerca de 80% de todos os casos	50 - 69	Pacientes não se beneficiam da instrução que recebem para um maior desempenho na vida acadêmica e laboral, têm falhas nos processos de conceituação abstrata e atenção oscilante, mas têm autonomia nas atividades da vida diária. Podem desenvolver aprendizagens sociais e de comunicação e têm capacidade de adaptação e integração no mundo laboral. Esses indivíduos não costumam apresentar atraso nos marcos motores e a deficiência intelectual pode não ser percebida na primeira infância, sendo habitualmente reconhecida durante a fase de escolarização.
Moderado	Cerca de 12% de todos os casos	35 – 49	Pacientes possuem falhas importantes de atenção, fluxo lento de ideias, pobreza de associações, dificuldade para realizar abstração e síntese, comportamento variável (ora dócil, ora turbulento), erros perceptivos, atrasos na coordenação motora e semidependência nas atividades da vida diária. Podem aprender a comunicar-se pela linguagem verbal, mas apresentam, por vezes, dificuldades na expressão oral e na compreensão dos convencionalismos sociais. Têm desenvolvimento motor aceitável, embora habitualmente apresentem atraso na aquisição dos marcos motores. Têm possibilidades de adquirir conhecimentos pré-tecnológicos básicos que lhe permitam realizar algum trabalho. Apesar das dificuldades, com apoio, podem dominar técnicas instrumentais de leitura, escrita e cálculo.

Severo (ou grave)	Cerca de 3 a 4% de todos os casos	20 – 34	Pacientes têm déficit significativo na comunicação (que pode ser realizada através de palavras simples), atraso acentuado no desenvolvimento psicomotor, alterações importantes no padrão de marcha, necessitando de rigorosa supervisão para realizarem medidas simples de autocuidado. Geralmente precisam de proteção ou ajuda, pois seu nível de autonomia pessoal e social é muito pobre. Podem aprender algum sistema de comunicação e serem treinados em algumas atividades básicas da vida diária e aprendizagens pré-tecnológicas simples.
Profundo	Cerca de 1 a 2% de todos os casos	Abaixo de 20	Pacientes têm grave atraso na fala e linguagem (com comunicação eventual por meio de fala estereotipada e rudimentar), atraso psicomotor com grave restrição de mobilidade. O desempenho das funções básicas se encontra seriamente comprometido e frequentemente apresentam comportamento de automutilação. Esses indivíduos apresentam grandes problemas sensoriais-motores e de comunicação com o meio, sendo dependentes dos outros em quase todas as funções e atividades. Excepcionalmente terão autonomia para se deslocar e responder a treinos simples de autocuidado.

Fonte: CID-10 (OMS, 2007) e DSM-V (APA, 2014. Adaptado).

- a. De acordo com CID-10 (OMS, 2007).
- b. Adaptado do DSM-V (APA, 2014).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Entre as condições mais comuns que podem ser erroneamente diagnosticadas como deficiência intelectual encontram-se outros transtornos específicos do desenvolvimento e baixo rendimento escolar. Os principais diagnósticos diferenciais são abordados abaixo:

Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um transtorno do desenvolvimento tão frequente quanto deficiência intelectual, com prevalência estimada em torno de 1%. Seu diagnóstico está fundamentado em um conjunto de sintomas que resultam em prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Os sintomas devem estar presentes no início da infância, mas podem não se manifestar completamente até que as demandas sociais excedam o limite das capacidades dos indivíduos, prejudicando o funcionamento diário. TEA e deficiência intelectual são comorbidades frequentes: enquanto cerca de 10 a 30% dos deficientes intelectuais têm TEA, cerca de 70 a 75% dos indivíduos com TEA têm algum grau de deficiência intelectual. Diante a suspeita de TEA, o paciente deve ser avaliado por equipe experiente para confirmação diagnóstica e identificação de possível deficiência intelectual associada.

Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): Levantamentos populacionais sugerem que o TDAH ocorre em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos¹⁹. A característica essencial do TDAH é um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento. A desatenção manifesta-se como divagação em tarefas, falta de persistência, dificuldade de manter o foco e desorganização. A hiperatividade refere-se à atividade motora excessiva (como uma criança que corre por tudo) ou não apropriada (pode manifestar-se como remexer, batucar ou conversar em excesso), sendo esse comportamento incompatível com o nível de desenvolvimento da criança. Nos adultos, a hiperatividade pode se manifestar como inquietude extrema ou esgotamento dos outros com sua atividade. A impulsividade refere-se a ações precipitadas que ocorrem no momento sem premeditação e com elevado potencial para dano à pessoa (por

¹⁹ APA, 2014.

exemplo, atravessar uma rua sem olhar), mas também pode ser reflexo de um desejo de recompensas imediatas ou de incapacidade de postergar a gratificação. TDAH começa na infância e vários sintomas devem estar presentes antes dos 12 anos de idade, em mais de um ambiente (por exemplo, em casa, na escola, no trabalho). Sintomas de TDAH são comuns entre crianças colocadas em ambientes acadêmicos inadequados à sua capacidade intelectual e, nesses casos, os sintomas não são evidentes durante tarefas não acadêmicas.

Transtorno Específico de Aprendizagem: Caracteriza-se por dificuldades persistentes para aprender habilidades acadêmicas fundamentais com início durante os anos de escolarização formal, incluindo leitura exata e fluente de palavras isoladas, compreensão da leitura, expressão escrita e ortografia, cálculos aritméticos e raciocínio matemático (solução de problemas matemáticos). Transtornos específicos da aprendizagem perturbam o padrão normal de aprendizagem de habilidades acadêmicas; não constituem, simplesmente, uma consequência de falta de oportunidade de aprendizagem ou educação escolar inadequada. Além disso, o transtorno específico da aprendizagem afeta a aprendizagem em indivíduos que, de outro modo, demonstram níveis normais de funcionamento intelectual (geralmente estimado por escore de QI superior 70 ± 5). O transtorno específico da aprendizagem pode, ainda, ocorrer em indivíduos identificados como intelectualmente “talentosos”, a tal ponto de conseguirem manter um funcionamento acadêmico aparentemente adequado mediante o uso de estratégias compensatórias, esforço extraordinariamente alto ou apoio, até que as exigências de aprendizagem ou os procedimentos avaliativos imponham barreiras à sua aprendizagem ou à realização de tarefas exigidas. Dificuldade de aprender a correlacionar letras a sons do próprio idioma - a ler palavras impressas (frequentemente chamada de dislexia) - é uma das manifestações mais comuns do transtorno específico da aprendizagem. Dificuldades no processamento de informações numéricas, aprendizagem de fatos aritméticos e realização de cálculos precisos ou fluentes (discalculia) também é comum. A prevalência do transtorno específico da aprendizagem nos domínios acadêmicos da leitura, escrita e matemática é de 5 a 15% entre crianças em idade escolar, em diferentes idiomas e culturas. Nos adultos, a prevalência é desconhecida, mas parece ser de aproximadamente 4%.

Transtornos de Comunicação: Os transtornos da comunicação incluem déficits na linguagem, na fala e na comunicação. Fala é a produção expressiva de sons e inclui a articulação, a fluência, a voz e a qualidade da ressonância de um indivíduo. Linguagem inclui a forma, a função e o uso de um sistema convencional de símbolos (palavras faladas, linguagem de sinais, palavras escritas, figuras), com um conjunto de regras para a comunicação. Comunicação inclui todo comportamento verbal e não verbal (intencional ou não) que influencia o comportamento, as ideias ou as atitudes de outro indivíduo. A categoria diagnóstica dos transtornos da comunicação inclui o transtorno específico da linguagem, o transtorno específico da fala, o transtorno da fluência com início na infância (gagueira) e o transtorno da comunicação social (pragmática). Em especial, os transtornos específicos de linguagem podem ser confundidos com deficiência intelectual, uma vez que atraso na linguagem é manifestação frequente entre deficientes. Muitas vezes, o diagnóstico definitivo de “transtornos de comunicação” só pode ser feito quando a criança consegue realizar avaliações padronizadas das funções intelectuais e adaptativas, e os déficits linguísticos claramente excedem as limitações intelectuais.

Transtorno do Desenvolvimento da Coordenação Motora (Transtorno Motor): Os transtornos motores incluem as situações de atraso no desenvolvimento motor, onde a aquisição e a execução de habilidades motoras coordenadas estão substancialmente abaixo do esperado considerando-se a idade cronológica do indivíduo e a oportunidade de aprender e usar a habilidade. A manifestação de habilidades prejudicadas que exigem coordenação motora varia com a idade: crianças menores podem apresentar atraso para atingir marcos motores (sentar, engatinhar, andar) e, posteriormente, podem apresentar atraso no desenvolvimento de habilidades como subir escadas, pedalar, abotoar camisas, completar quebra-cabeças e usar fechos. Mesmo quando a habilidade é dominada, a execução do movimento pode parecer estranha, lenta ou menos precisa que a dos pares. O transtorno do desenvolvimento da coordenação é diagnosticado apenas se o prejuízo nas habilidades motoras interferir significativamente no desempenho ou na participação nas atividades diárias da vida familiar, social, escolar ou comunitária; e desde que os déficits nas habilidades motoras não sejam mais bem explicados por deficiência visual, alguma condição neurológica específica que afete os movimentos (por exemplo, distrofia muscular). Se deficiência intelectual estiver presente, as competências motoras podem estar prejudicadas, em conformidade com o grau da deficiência.

ETIOLOGIA

O diagnóstico etiológico da deficiência intelectual envolve a compreensão da ação combinada de fatores causais biomédicos, comportamentais, sociais e educacionais. Esse é um dos aspectos importantes na atenção à saúde dos indivíduos afetados, pois pode ajudar no manejo do paciente, além de permitir o estabelecimento do risco de recorrência e a realização do aconselhamento genético.

A causa da deficiência intelectual está intimamente relacionada com o grau da deficiência. Nas situações de deficiência intelectual leve, que são as mais frequentes, a origem costuma ser multifatorial, ou seja, fatores ambientais, como o estado nutricional e variáveis socioculturais, somam-se a fatores biológicos que interferem na herdabilidade do QI, resultando em déficits intelectuais e adaptativos leves. À medida que a gravidade da deficiência intelectual aumenta, o componente biológico assume papel mais relevante na etiologia da deficiência.

Uma maneira didática de organizar as causas de deficiência intelectual é classificá-las em pré-natais, perinatais e pós-natais. A **Tabela 3** resume as principais causas de deficiência intelectual, considerando esse critério temporal. O processo de desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central explica suas diversas fases de vulnerabilidade, que se estendem da vida intrauterina à vida pós-natal, como pode ser visto na **Figura 2**. Lesões que acometem o encéfalo durante seu desenvolvimento antes, durante ou imediatamente após o nascimento, podem afetar a habilidade da criança de controlar sua musculatura, comprometendo postura e movimento, o que caracteriza clinicamente a paralisia cerebral. As desordens motoras típicas da paralisia cerebral são geralmente acompanhadas por crises convulsivas e alterações na cognição, comunicação e comportamento. Paralisia cerebral é uma condição heterogênea em relação a etiologia, manifestações clínicas e evolução. Antigamente acreditava-se que paralisia cerebral era causada sempre por injúria encefálica, com hipóxia e isquemia. Atualmente sabe-se que, embora a encefalopatia hipóxico-isquêmica (associada especialmente a prematuridade, infecções congênitas, insuficiência placentária e asfixia no momento do parto) seja uma das causas mais frequentes de paralisia cerebral, estima-se que haja fatores genéticos envolvidos em cerca de 30% dos casos.

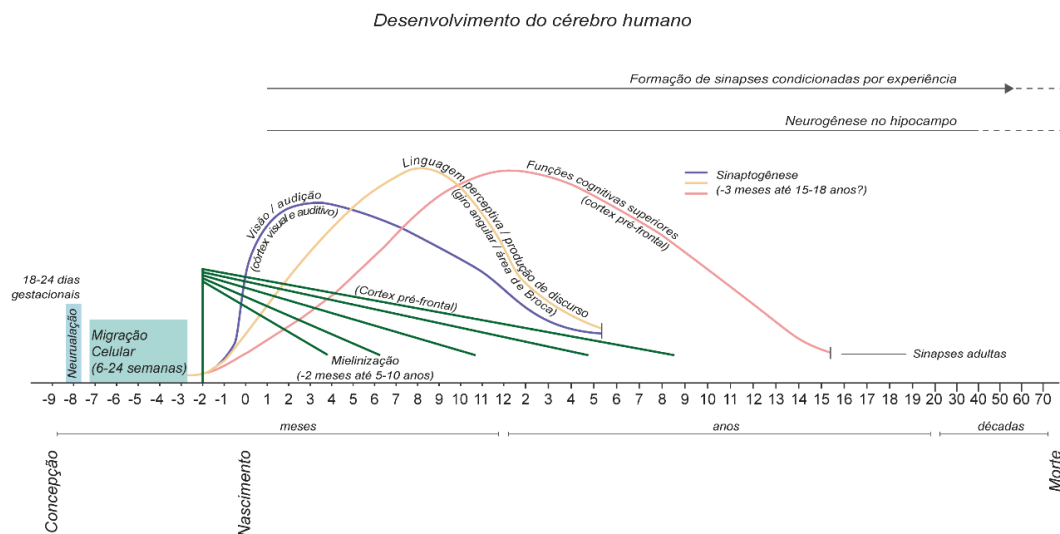
Tabela 3 - Principais causas de deficiência intelectual nos períodos pré, peri e pós-natal.

Período	Tipo	Exemplos
Pré-natal (até 22 semanas completas de gestação)	Síndromes genéticas	Síndromes cromossômicas – por exemplo, trissomia do cromossomo 21.
		Síndromes de microdeleção ou microduplicação – por exemplo: síndrome de DiGeorge (microdeleção 22q11.2).
		Síndromes monogênicas – por exemplo: síndrome do X-Frágil ou síndrome de Rett.
		Erros inatos do Metabolismo (EIM) – por exemplo: Fenilcetonúria.
	Malformações do Sistema Nervoso Central	Hidrocefalia.
		Meningomielocele.
		Porencefalia.
		Holoprosencefalia.
	Exposição a teratógenos	Desordens do espectro alcoólico fetal.
		Síndrome congênita do vírus Zika.
		Síndrome da rubéola congênita.

Perinatal (a partir de 22 semanas completas de gestação até sete dias completos após o nascimento)	Final da gravidez	Condições maternas que levem a sofrimento fetal prolongado intraútero (por exemplo, eclampsia).
	Durante o trabalho de parto	Trabalho de parto com sofrimento fetal prolongado.
		Asfixia ou trauma ao nascimento.
	Primeiros sete dias de vida	Icterícia grave.
		Hipoglicemia.
		Septicemia.
Pós-natal (a partir do oitavo dia de nascimento)	Infecciosa	Infecções no cérebro, como encefalite e meningite bacterianas.
	Traumática	Traumatismo cranioencefálico.
	Sociocultural	Desnutrição grave e prolongada.
		Sub-estimulação severa.

Fonte: Acervo próprio.

Figura 31 - Cronologia do desenvolvimento cerebral humano. Figura adaptada de Thompson RA, Nelson CA²⁰.



Fonte: Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media: early brain development.

É importante observar na **Tabela 3**, que tanto no período pré-natal, quanto nos períodos peri e pós-natal, há causas de deficiência intelectual que são totalmente evitáveis como exposição a teratógenos²¹, infecções congênitas e neonatais e muitas das situações de anóxia/hipóxia perinatal. Via de regra, quanto maior o componente ambiental na etiologia da deficiência intelectual, mais esta pode ser prevenida. Assim, outra maneira bastante didática de organizar as causas de deficiência intelectual é classificá-las em causas ambientais e causas genéticas. É um erro, obviamente, visualizar fatores ambientais e genéticos como mutuamente excludentes. A determinação da influência relativa de fatores genéticos e ambientais na etiologia da deficiência intelectual facilita uma abordagem prática, embora, na vida real, genes e ambiente sejam componentes inseparáveis e complementares.

Define-se como **causa ambiental** aquela em que um fator extrínseco interfere no desenvolvimento normal do sistema nervoso central. Muitas das causas ambientais estão relacionadas à educação em saúde precária (por exemplo: Exposição a

20 Developmental Science and the Media: Early Brain Development. Am Psychol 2001; 56: 5-15.

21 Teratógeno é definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz alteração na estrutura ou função da descendência. Os agentes teratogênicos são classicamente divididos em físicos (por exemplo, radiação), químicos (por exemplo, álcool e outras drogas lícitas e ilícitas, incluindo alguns medicamentos) e biológicos (por exemplo, vírus da rubéola, da Zika, citomegalovírus, etc.).

teratógenos como álcool) e acesso inadequado à assistência pré e perinatal. A precariedade do seguimento de saúde após o nascimento, ausência de imunização e a desnutrição também podem determinar a ocorrência de complicações clínicas tardias, como meningoencefalites, que podem resultar em deficiência intelectual. É principalmente em função das causas ambientais que se observa maior prevalência de deficiência intelectual em países de baixa e média renda.

Define-se como **causa genética** aquela na qual há um predomínio do componente biológico genético na constituição da deficiência. São conhecidas cerca de 3.700 doenças genéticas diferentes que possuem deficiência intelectual como parte do seu fenótipo, incluindo-se aqui algumas síndromes genéticas bastante raras e outras comuns e facilmente reconhecíveis, como a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21).

Aberrações cromossômicas são a causa genética mais comum de deficiência intelectual, sendo responsáveis por cerca de 25% de todos os casos, com destaque para trissomia do 21. Microdeleções e microduplicações também são frequentes e, coletivamente, ocupam a segunda posição entre as cromossomopatias.

Doenças monogênicas são responsáveis por cerca de 10% dos casos e, entre elas, destaca-se a síndrome do X-Frágil, responsável por aproximadamente 5% dos casos. A distorção de gênero na prevalência de deficiência intelectual é atribuída à presença de é atribuída à presença de mais de 90 genes de deficiência intelectual (isolada ou sindrômica) localizados no cromossomo X e cujas alterações são mais evidentes em meninos que em meninas, dado que meninos são hemizigóticos em relação ao cromossomo X.

Doenças metabólicas hereditárias ou Erros Inatos do Metabolismo (EIM) também se situam entre as principais causas de deficiência intelectual e, em conjunto, apresentam incidência cumulativa estimada em 1:1.000 recém-nascidos vivos. Esse grupo de doenças compreende mais de 700 distúrbios hereditários, transmitidos em sua maioria de forma autossômica recessiva, relacionados à síntese, degradação, transporte e armazenamento de moléculas no organismo. As alterações ocorrem no nível molecular, causando ausência de síntese enzimática, síntese de enzima com atividade deficiente, ou ainda a destruição exagerada de uma enzima normalmente sintetizada levando ao bloqueio de vias metabólicas. Esse bloqueio ocasiona acúmulo de substâncias tóxicas e/ou falta de substâncias essenciais, resultando em alterações no desenvolvimento físico e mental dos pacientes. A recente utilização da espectrometria de massa em tandem nos testes de triagem neonatal tem tornado

possível o diagnóstico pré-sintomático de muitos EIM, diminuindo assim a ocorrência de dano neurológico, que muitas vezes está associado ao tempo e ao período de exposição ao metabólito tóxico. É importante destacar que para muitas dessas doenças metabólicas há tratamento específico, inclusive por meio de terapia de reposição enzimática.

Por fim, deve-se considerar as malformações do sistema nervoso central, que incluem os defeitos de fechamento de tubo neural (por exemplo: encefalocele, meningomielocoele e espinha bífida) e também os defeitos de segmentação (por exemplo, holoprosencefalia), migração (por exemplo, polimicrogiria) e proliferação (por exemplo, microencefalia) do encéfalo, além das hidrocefalias. Os defeitos de fechamento de tubo neural habitualmente têm herança multifatorial e são parcialmente preveníveis por meio de ingestão materna de ácido fólico no período pré-concepção. As alterações de morfogênese cerebral e as hidrocefalias podem ter etiologia genética, multifatorial ou ambiental. Durante avaliação clínica é importante identificar se as malformações do sistema nervoso central são isoladas ou compõem um quadro sindrômico, o que terá relevância para o aconselhamento genético.

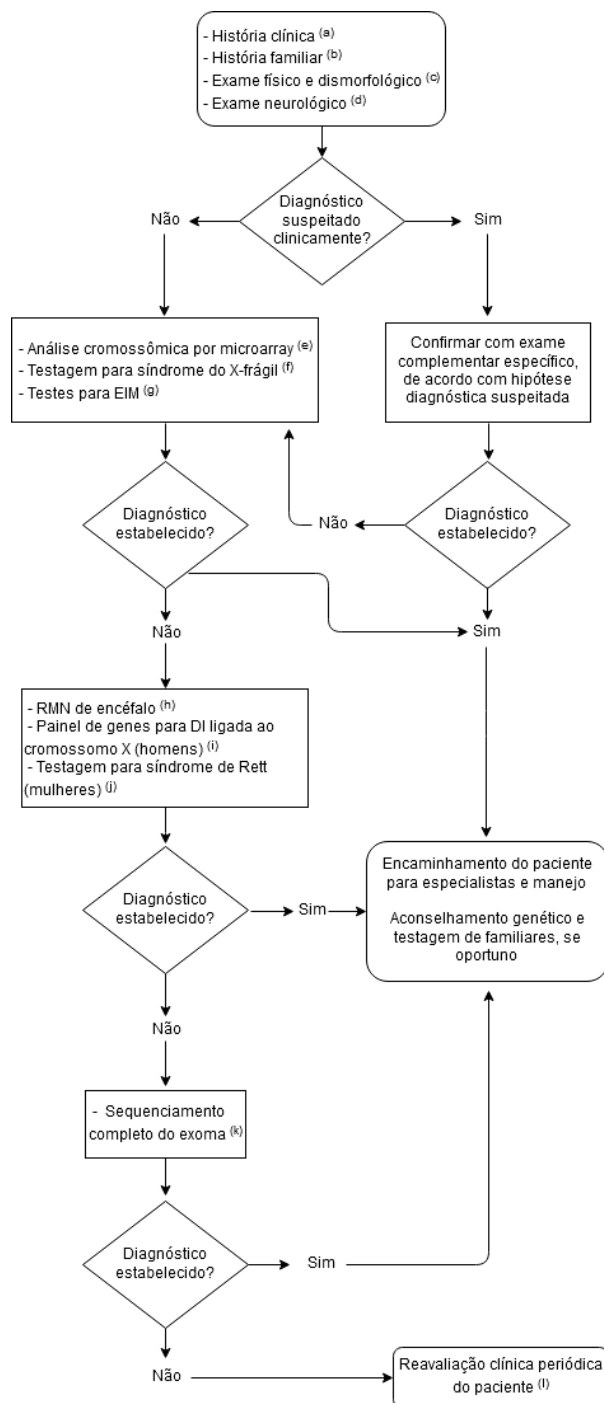
Muitas vezes, o reconhecimento da etiologia da deficiência intelectual em um paciente em particular é difícil, por se tratar de um grupo de condições clínicas complexas com fatores etiológicos distintos, simultaneamente envolvidos, dificultando, inclusive, a determinação de quais são os fatores primários e os secundários que corroboram com a deficiência. O diagnóstico etiológico da deficiência intelectual é feito, geralmente, em metade dos indivíduos afetados e os casos sem diagnóstico etiológico definido são identificados como deficiência intelectual idiopática. As frequências das categorias de diagnóstico são muito variáveis, mas acredita-se que etiologia genética esteja implicada em 30 a 50% das deficiência intelectual. As variações nas taxas de diagnóstico etiológico podem ser explicadas em função de diferenças nas amostras estudadas em relação aos critérios de seleção dos pacientes, do grau da deficiência intelectual, dos protocolos de estudos e dos avanços diagnósticos ao longo do tempo. Observa-se que com o desenvolvimento de novas tecnologias para investigação laboratorial das causas genéticas de deficiência intelectual, os índices de definição de diagnóstico etiológico têm aumentado.

Embora o diagnóstico etiológico da deficiência intelectual não permita a reversão da deficiência, geralmente é útil para gestão da doença e manejo da situação familiar. Para os profissionais de saúde a busca pelo diagnóstico etiológico nos casos de deficiência intelectual é um desafio a ser enfrentado, pois muitas síndromes genéticas

possuem medidas antecipatórias de cuidado disponíveis, o que facilita o seguimento clínico do paciente, especialmente na atenção primária à saúde, evitando a realização de exames complementares desnecessários e promovendo o acesso a protocolos de pesquisa e tratamento. Para as famílias, existem benefícios relacionados ao estabelecimento de um diagnóstico causal específico, incluindo o esclarecimento da etiologia, do prognóstico, do mecanismo genético envolvido, dos riscos de recorrência e das opções de tratamento. Um diagnóstico etiológico também pode ajudar na aceitação da deficiência intelectual e facilitar a conexão com outros pais e grupos de apoio.

Apesar dos avanços na investigação etiológica da deficiência intelectual, cerca de 40 a 60% dos pacientes permanece com deficiência intelectual de causa indefinida, ou seja, idiopática. No sentido de racionalizar a investigação etiológica da deficiência intelectual, é apresentado um fluxograma (**Figura 3**), baseado nas melhores evidências disponíveis no momento e contextualizado para o cenário brasileiro. Em seguida, são discutidos alguns aspectos específicos da abordagem diagnóstica proposta.

Figura 32 – Fluxograma com proposta de investigação etiológica de deficiência intelectual.



Fonte: Acervo próprio.

(A) História Clínica: Uma história clínica completa permite identificar fatores de risco pré, peri e pós-natais associados à deficiência intelectual, como exposição a teratógenos (especialmente álcool) e condições de gestação e parto desfavoráveis. Se aplicável, podem ser solicitadas sorologias para descartar infecções congênitas (STORCH²²) e o paciente pode ser referenciado para avaliação auditiva e oftalmológica (com exame de fundo de olho para investigar cicatrizes retinianas secundárias à infecção congênita).

(B) História Familiar: É necessário investigar outros casos de deficiência intelectual na família, realizando história familiar completa com heredograma de três gerações, e considerando especialmente a possibilidade de deficiência intelectual por mutações em genes do cromossomo X (portanto, é importante observar se há outros casos de deficiência intelectual na família, observando também se há predomínio da deficiência em mulheres ou homens). Outro aspecto importante a ser considerado é a presença de consanguinidade entre os pais do deficiente, o que pode sugerir uma herança autossômica recessiva para a deficiência intelectual.

(C) Exame Físico e Dismorfológico: Dismorfias (ou malformações menores) são variações estruturais (anatômicas) que não têm repercussão clínica e estão presentes numa determinada frequência em pessoas sem patologias (por exemplo: fenda palpebral oblíqua para cima, orelha baixo implantada, alterações nas pregas palmares, etc). Muitas vezes, as dismorfias representam variações familiares ou étnicas, entretanto, a presença de três ou mais malformações menores sugere defeitos mais sérios de morfogênese. A identificação de malformações maiores e menores (dismorfias) pode contribuir para suspeição de síndromes genéticas específicas.

(D) Exame Neurológico: Se for detectada micro ou macrocefalia, ou se estiverem presentes sinais neurológicos anormais como alterações motoras focais, crise convulsiva, sinais piramidais ou extrapiramidais, exames de neuroimagem podem ser necessários desde o início da investigação etiológica. Nessas situações, deve-se considerar o diagnóstico de paralisia cerebral.

(E) Análise Cromossômica por Microarray: A análise cromossômica por microarray, mais sensível na detecção de pequenas alterações cromossômicas desbalanceadas (como as microdeleções e duplicações), é o teste genético de primeira linha, em substituição a análise citogenética por bandamento G. Atualmente o cariótipo convencional é indicado nas situações de síndromes cromossômicas conhecidas

²² A sigla STORCH é formada por um grupo de doenças infecciosas congênitas assim designadas: S (sífilis), TO (toxoplasmose), R (rubéola), C (citomegalovirose) e H (herpes simples).

(por exemplo, trissomia do 21) ou quando há histórico de rearranjo cromossômico na família. Duas técnicas de análise cromossômica por microarray são mais utilizadas: a hibridização genômica comparativa por array (CGH-Array) e a análise de polimorfismos de nucleotídeo único por array (SNP-Array). Em ambas, a resolução do microarray é determinada pelo tamanho e pela distância entre as sondas, e pela cobertura parcial ou total do genoma. É importante destacar que a interpretação dos resultados da análise cromossômica por microarray requer profissionais altamente qualificados e uma boa comunicação entre o clínico e o laboratório, já que muitas alterações detectadas representam variações sem significado ou de significado clínico desconhecido.

(F) Testagem para síndrome do X-Frágil: Deve ser feita de rotina em todos os meninos e meninas com deficiência intelectual de causa não definida. Na síndrome do X-Frágil os pacientes possuem deficiência intelectual leve a grave e geralmente apresentam alterações comportamentais e dismorfias (rosto estreito e alongado, orelhas e testa proeminentes, hiperextensibilidade das articulações dos dedos das mãos, pés chatos, e macroorquidismo nos homens pós-puberdade). Nas mulheres, os distúrbios intelectuais e comportamentais costumam ser mais leves e podem consistir em problemas emocionais e de aprendizagem. O fenótipo clínico é variável e o quadro dismórfico pode ser frustrante, reforçando a necessidade de investigação sistemática.

(G) Testes para Erros Inatos do Metabolismo (EIM): Os testes de primeira linha aqui indicados são testes de rastreio capazes de identificar cerca de 60% dos EIM potencialmente tratáveis. Recomendam-se testes urinários para quantificar glicosaminoglicanos, oligossacarídeos, purinas e pirimidinas, ácidos orgânicos, guanidino acetato (GAA) e creatina. No sangue deve ser feita cromatografia de aminoácidos e perfil de acilcarnitinas, além de dosagem de amônia e lactato, homocisteína, cobre e ceruloplasmina. Exames alterados indicam a necessidade de investigação complementar específica adicional.

(H) Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Encéfalo: Não há consenso sobre o papel dos exames de neuroimagem na investigação etiológica da deficiência intelectual. Estima-se que cerca de 30% das crianças com deficiência intelectual ou atraso global de desenvolvimento tenham achados anormais na RMN de encéfalo; entretanto, somente em uma pequena fração dessas crianças a RMN leva a um diagnóstico etiológico. Além disso, a realização do exame normalmente requer sedação ou anestesia e, embora o risco desses procedimentos seja pequeno, isso merece consideração. A RMN é definitivamente recomendada como exame de primeira linha quando existem alterações no exame neurológico, micro ou macrocefalia e história de crise convulsiva. Nas demais situações, a RMN pode ser considerada um exame

de segunda linha. Novas técnicas de neuroimagem, como a Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM), podem ser particularmente úteis para diagnosticar Erros Inatos do Metabolismo associados à deficiência intelectual, como os defeitos do metabolismo da creatina.

(I) Painel de Genes para deficiência intelectual Ligada ao Cromossomo X (pacientes masculinos): Exames realizados por técnicas de pesquisa em painel permitem investigar um grande número de genes simultaneamente. Painéis de diagnóstico genético molecular de genes localizado no cromossomo X estão disponíveis comercialmente e a realização desse tipo de teste é particularmente indicada em pacientes do sexo masculino com história familiar sugestiva de deficiência intelectual ligada ao X recessiva (heredograma com predomínio de homens afetados).

(J) Testagem para Síndrome de Rett (pacientes femininas): A síndrome de Rett é, classicamente, uma doença ligada ao cromossomo X dominante (com alta letalidade no sexo masculino), resultado de mutações no gene *MECP2* (mais recentemente mutações raras em outros genes foram identificadas em pacientes com fenótipo de síndrome de Rett atípica ou variante). Acomete principalmente mulheres e tem frequência estimada em 1,5% entre meninas com deficiência intelectual moderada a grave, o que justifica a investigação sistemática nessas pacientes.

(K) Sequenciamento Completo do Exoma: Diante da complexidade da investigação etiológica da deficiência intelectual, considerando-se o efeito deletério da ausência do diagnóstico para familiares (o que prejudica o aconselhamento genético), o barateamento dos testes genéticos e as evidências disponíveis no momento, o sequenciamento completo do exoma tem sido recomendado. Ressaltamos, contudo, que não há evidências de que esse exame deva ser utilizado como teste de primeira linha, mas sim no final do fluxograma, diante do insucesso na elucidação diagnóstica por meio de outros testes menos onerosos

(L) Reavaliação Periódica do Paciente: Na ausência de um diagnóstico etiológico específico, é recomendada a reavaliação periódica do paciente (a cada 6 ou 12 meses), observando o surgimento de novos sinais e sintomas que possam contribuir com o diagnóstico causal, e colaborando com o manejo da situação de acordo com as necessidades de saúde específicas de cada paciente.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

Aconselhamento genético é definido como um processo de comunicação que cuida dos problemas humanos associados à ocorrência ou recorrência de doenças genéticas e defeitos congênitos em uma família. Esse processo envolve a tentativa feita, por uma ou mais pessoas treinadas apropriadamente, para ajudar os indivíduos ou a família a: **(1)** compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, o provável curso da doença (prognóstico) e as medidas (tratamentos) disponíveis; **(2)** avaliar como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para determinados parentes; **(3)** entender quais as opções que possuem perante o risco de recorrência, em relação à vida reprodutiva da família; **(4)** escolher que ações são mais apropriadas para eles, considerando os riscos e os objetivos de suas famílias, agindo de acordo com suas decisões; **(5)** obter o melhor ajustamento possível à doença do familiar afetado e/ou ao risco de recorrência da doença²³.

Uma das situações mais comuns, na qual está indicada a realização de aconselhamento genético, é quando a família possui um ou mais membros com deficiência intelectual. Se o fluxograma de investigação etiológica apresentado anteriormente for seguido, as principais causas ambientais e genéticas de deficiência intelectual devem ser identificadas. Considerando essas principais causas, são apresentados alguns aspectos específicos relacionados ao aconselhamento das três patologias mais comumente reconhecidas como origem de deficiência intelectual: os efeitos teratogênicos do álcool, a síndrome de Down e a síndrome do X-Frágil. Ademais, é possível que a investigação etiológica de uma situação de deficiência intelectual resulte no diagnóstico de uma doença genética rara²⁴, em relação a qual um profissional de saúde não especialista em genética pode não ter familiaridade. Nesse sentido, no final desse capítulo, são recomendados alguns portais na Internet sobre doenças genéticas raras, com destaque para o site **ORPHANET** (*The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs*, <http://www.orpha.net/>) e o **OMIM** (*Online Mendelian Inheritance in Man*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

Efeitos teratogênicos do álcool: a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e as desordens do espectro alcoólico fetal. O uso de álcool durante a gestação é a principal causa de deficiência intelectual e de defeitos congênitos não hereditários. Na população infantil geral, a prevalência de SAF é estimada em 0,2 a 7 por 1.000, enquanto as desordens

²³ FRASER, 1974.

²⁴ O conceito de Doença Rara (DR), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a doença que afeta até 50 a 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos.

do espectro alcoólico fetal (FASD, *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*) são muito mais comuns, com prevalência estimada em 20 a 50 por 1.000. Não há consenso sobre a quantidade segura de álcool que poderia ser ingerida durante a gestação. Admitese, entretanto, que baixos níveis de exposição pré-natal podem afetar negativamente o desenvolvimento embriofetal. Nesse sentido, a recomendação da Organização Mundial de Saúde é que as mulheres se abstenham completamente do uso de álcool durante toda a gravidez.

Síndrome de Down: A síndrome de Down é a aneuploidia cromossômica mais comum entre nativos, com incidência entre 1:600 a 1:1.000 recém-nascidos. A maior parte dos indivíduos (95%) apresentam três cópias livres do cromossomo 21 em suas células; essas situações de trissomia livre não são herdadas, são resultado de defeitos de não-disjunção meiótica dos gametas e estão associadas com idade materna avançada (comumente designada como acima de 35 anos), o que modulará o risco de recorrência em outras gestações. Em aproximadamente 5% dos pacientes, uma cópia do cromossomo 21 é translocada para outro cromossomo (geralmente o cromossomo 14, 21 ou 22); essas situações de translocação podem ou não ser herdadas, necessitando, portanto, de investigação citogenética complementar dos pais do paciente para o estabelecimento do risco de recorrência em outras gestações. A síndrome de Down está associada a diversos problemas de saúde, o que impõem um seguimento em saúde específico. Com relação a isso, em 2013, o Ministério da Saúde do Brasil publicou as diretrizes de atenção à pessoa com síndrome de Down²⁵, normatizando assim o seguimento de saúde desses pacientes.

Síndrome do X-Frágil: Estima-se que a síndrome do X-Frágil ocorra em 1:4.000 nascimentos masculinos e em 1:6.000 meninas, constituindo assim a forma herdada mais comum de deficiência intelectual. Trata-se de uma doença dominante ligada ao cromossomo X com penetrância reduzida nas mulheres. Na prática clínica isso significará que homens serão mais frequentemente e mais gravemente afetados que as mulheres; e as mulheres podem ser assintomáticas ou sub-sintomáticas e transmitir a mutação para 50% da prole. Aconselhamento genético deve sempre ser oferecido às famílias quando um indivíduo afetado é identificado.

25 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013.

MANEJO CLÍNICO

É imprescindível salientar que pessoas com deficiência intelectual constituem um grupo heterogêneo, que reúne, em uma mesma condição clínica, indivíduos com doenças distintas e vários problemas de saúde. Por conseguinte, as ações de saúde voltadas para esse segmento têm que considerar um mosaico de diferentes necessidades individuais e familiares.

Ressaltamos a importância de uma avaliação multiprofissional (envolvendo diferentes profissionais da área da saúde, como, por exemplo: médico, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, etc) e intersetorial (envolvendo também os profissionais da área da educação) para estabelecer o diagnóstico de deficiência intelectual, avaliar a gravidade da deficiência, identificar áreas comprometidas e planejar um tratamento individualizado de acordo com as necessidades de saúde e educação mapeadas para cada paciente. Em função da complexidade que envolve o cuidado integral à saúde do indivíduo com deficiência intelectual, o trabalho em equipe multi e interdisciplinar é fundamental para a eficácia no tratamento, que deve incluir medidas de promoção, prevenção e reabilitação. Nesse sentido, são ressaltadas as competências específicas de algumas áreas da saúde e da educação envolvidas no cuidado direto de pessoas com deficiência intelectual:

Genética: Pode auxiliar na investigação etiológica da deficiência intelectual e no aconselhamento genético familiar;

Fisioterapia: Pode contribuir para o tratamento nas situações de hipotonia muscular, falta de coordenação e desenvolvimento lento de habilidades motoras;

Terapia Ocupacional: Pode contribuir estimulando o indivíduo no âmbito biopsicossocial, de forma a promover o desenvolvimento das funções cotidianas;

Fonoaudiologia: A aplicação sistemática de técnicas de fonoterapia é eficaz na promoção da fala, linguagem e capacidade de comunicação. Além disso, estratégias de comunicação aumentativa e alternativa podem ser usadas para ajudar pacientes com todos os níveis de deficiência intelectual;

Pedagogia Especial e/ou Psicopedagogia: Crianças com deficiência intelectual são menos eficientes na aprendizagem do que as outras crianças e, à medida que crescem e dominam atividades da vida diária, elas precisam frequentar a escola como as outras crianças. Ao aplicar técnicas de ensino adequadas, dependendo do grau da deficiência intelectual, muitos pacientes são capazes de adquirir competências básicas de leitura, escrita e aritmética.

PREVENÇÃO

Primária: A prevenção primária consiste em um conjunto de medidas pré e perinatais que reduzem a chance de conceber ou nascer uma criança com deficiência intelectual. As medidas de prevenção primária mais importante estão relacionadas a:

- Educação em saúde, com redução de exposição a agentes teratogênicos durante a gestação, como álcool e drogas;
- Uso adequado de ácido fólico pré e pós-concepção (0,4 mg/dia três meses antes da gestação e três após a identificação da gravidez);
- Vacinação materna contra rubéola no período pré-concepcional, evitando-se a gestação um mês após a vacinação;
- Durante a gravidez, medidas de proteção individual (por exemplo: uso de repelente) e ambiental (por exemplo: telar as janelas) relacionadas à exposição ao vírus Zika;
- Aconselhamento genético nas situações onde é identificada deficiência intelectual de caráter hereditário/familiar;
- Realização de pré-natal e parto de forma adequada, com controle de doenças maternas (se existentes).

Secundária: A prevenção secundária consiste em um conjunto de medidas relacionadas à identificação precoce de situações de risco para deficiência intelectual, possibilitando intervenção e evitando ou reduzindo a instalação da deficiência. Medidas de prevenção secundária relacionadas à deficiência intelectual são:

- Rastreio metabólico neonatal (Teste do Pezinho), com identificação e possibilidade de tratamento adequado dos lactentes afetados no período pré-sintomático;
- Rastreio neonatal auditivo (Teste da Orelhinha) e visual (Teste do Reflexo Vermelho), com identificação precoce de déficits sensoriais;
- Rastreio neonatal cardíaco (oximetria de pulso) com identificação precoce de cardiopatias congênitas;
- Avaliação neonatal do frênulo lingual (Teste da Linguinha) com frenotomia precoce se necessário;

- Vacinação adequada durante a infância;
- Avaliação de saúde regular da criança (puericultura adequada);
- Prevenção de acidentes domésticos e de trânsito;
- Estimulação psicossocial adequada em ambientes familiar e escolar.

Terciária: A prevenção terciária diz respeito àquelas situações onde a criança já tem a deficiência intelectual instalada e são instituídas medidas para minimizar o atraso, desenvolvendo ações que resultem em maior independência e autonomia do indivíduo. As medidas de prevenção terciária se confundem com o próprio manejo da deficiência intelectual e incluem intervenções de fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia e psicopedagogia, entre outras.

Regina Célia Garcia Próspero²⁶

SAÚDE NO BRASIL ANTES DA CONSTITUIÇÃO FEDERAL DE 1988

Para quem nasceu antes da Constituição Federal de 1988, sabe o quanto era restrito o atendimento médico-hospitalar no Brasil.

O Sistema público de saúde atendia a quem contribuía para a Previdência Social, o chamado Instituto Nacional de Previdência Social (INPS). Quem não trabalhava com carteira assinada ou não contribuía de modo efetivo com o INPS, não tinha direito à tratamento pelo sistema público.

A saúde era centralizada e de responsabilidade federal, sem a participação da população.

Existiam outros tipos de atendimento, onde funcionários públicos, militares e outras entidades de classe tinham seu próprio sistema de saúde e deles, dependiam totalmente.

As demais pessoas que não tinham recursos financeiros, dependiam de caridade e da filantropia.

SAÚDE NO BRASIL APÓS A CONSTITUIÇÃO FEDERAL DE 1988

O conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público, constitui o Sistema Único de Saúde (SUS).

Após a promulgação da Constituição Federal de 1988, os brasileiros viram seu direito à saúde se expandir de forma significativa.

²⁶ Formada em Instrumentação Cirúrgica e Bacharel em Direito. Consultora em Doenças Raras, membro do GT de Doenças Raras do Ministério da Saúde. Diretora Presidente Instituto Vidas Raras e Raríssimas Brasil. Mãe de 3 meninos, 2 deles com Mucopolissacaridose Tipo VI.

Diante deste fato, temos no artigo 5º, da nossa Constituição Federal o direito inviolável à vida e confirmado assim, em seu artigo 196, declarando que:

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

Mas, e os doentes raros, onde podemos introduzi-los neste contexto?

Vamos dissertar mais a respeito.

SAÚDE INTEGRAL LEI 8.080/90

A Lei 8.080/90 regula, em todo o território nacional, as ações e serviços de saúde. Temos como principais o artigo segundo, onde lei consagra que *“A saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício”*.

E no parágrafo primeiro:

O dever do Estado de garantir a saúde consiste na formulação e execução de políticas econômicas e sociais que visem à redução de riscos de doenças e de outros agravos e no estabelecimento de condições que assegurem acesso universal e igualitário às ações e aos serviços para a sua promoção, proteção e recuperação.

CONCEITO DE DOENÇAS RARAS NO BRASIL E NO MUNDO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), doença rara é aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 para cada 2 mil pessoas.

No Brasil estima-se que exista hoje 15 milhões de pessoas com doenças raras, segundo pesquisa da Interfarma (Associação das Indústrias Farmacêuticas e Pesquisas).

Existem de 6 a 8 mil tipos de doenças raras, em que 30% dos pacientes morrem antes dos 5 anos de idade; 75% delas afetam crianças e 80% têm origem genética. Estas doenças se manifestam das mais diversas formas, dependendo da particularidade de cada uma delas. Geralmente são crônicas, degenerativas, progressivas e graves, além de diminuir de forma considerável a qualidade de vida do indivíduo, muitas dessas doenças pode levar à morte precoce.

Segundo o Ministério da Saúde, atualmente existem no Brasil cerca de 240 serviços que oferecem ações de assistência e diagnóstico. No entanto, por se tratarem de doenças raras, na maioria das vezes elas são diagnosticadas tardiamente. A falta de conhecimento médico científico em relação às doenças raras é o maior entrave que um doente sofre. A disseminação de informações sobre doenças raras é prioridade quando se quer melhorar a realidade destes indivíduos que buscam respostas sobre sua saúde que vai deteriorando enquanto se busca soluções. Além disso, após todo este sofrimento em busca de um diagnóstico, os pacientes geralmente encontram dificuldades no acesso ao tratamento.

É necessário capacitar os profissionais de saúde, principalmente pediatras e médicos de família para disseminar informações sobre doenças raras.

Uma das contribuições favoráveis ao conhecimento e disseminação da informação sobre doenças raras, é o livro *Doenças Raras de A a Z*, a revista *Vidas Raras*, ambos disponíveis gratuitamente.

DOENÇAS RARAS NO SUS

Em 26 de abril de 2012, o Ministério da Saúde através de seus técnicos realizou uma reunião com diversos atores interessados no tema doenças raras, no intuito de escolher e formalizar um grupo de trabalho para realizar a construção de uma política destinada à atenção às pessoas com doenças raras no SUS.

Este grupo, formado por 4 especialistas médicos, 4 especialistas do Ministério da Saúde e 4 Associações de pacientes, trabalharam durante dois anos na busca de informações, artigos, indicadores e locais capacitados para atender esta gama de pessoas. Este trabalho foi concluído em dezembro de 2013 e culminou na sua assinatura, em 30 de janeiro de 2014, na cidade de São Paulo e passou a chamar Portaria de Atenção à Pessoa com Doença Rara no SUS – Portaria 199/14.

Esta Portaria traz como prioridade e objetivos específicos a garantia à universalidade, a integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com conseqüente redução da morbidade e mortalidade, além de estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS.

Outra preocupação é a de proporcionar a atenção integral à saúde das pessoas com doença rara na Rede de Atenção à Saúde (RAS), ampliar o acesso universal e regulado das pessoas com doenças raras na RAS, garantir acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades.

DIRETRIZES PARA TRATAMENTO DAS DOENÇAS RARAS NO BRASIL

Esta política tem como princípio e diretriz a atenção humanizada e centralizada nas necessidades de cada pessoa, visto que cada doença traz suas particularidades e especificidades. O cuidado adequado com cuidado integral, respeitando às diferenças e a aceitação de pessoas com doenças raras com empoderamento para enfrentar seus estigmas e preconceitos é a premissa desta portaria.

Esta portaria se preocupa e preconiza a incorporação de tecnologias, envolvendo o órgão do **CONITEC**, para construção de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Também se preocupa em dividir as doenças raras em 2 eixos, para que a organização do cuidado destas pessoas seja melhor estruturada.

O **Eixo I**, compõem-se pelas doenças raras de origem genética e organizado nos seguintes grupos:

- Anomalias congênitas ou de manifestação tardia;
- Deficiência intelectual;
- Erros inatos de metabolismo.

O **Eixo II**, compõem-se pelas doenças raras de origem não genética e organizado nos grupos de infecciosas, inflamatórias e autoimunes.

Para tanto se faz necessário a educação permanente de profissionais de saúde, por meio de atividades que visem à aquisição e ao aprimoramento de conhecimentos, habilidades e atitudes para a atenção à pessoa com doença rara, promoção de ações

intersetoriais, buscando-se parcerias que propiciem o desenvolvimento das ações de promoção da saúde, oferta de cuidado com ações que visem à habilitação/reabilitação das pessoas com doenças raras, além de medidas assistivas para os casos que estas, exijam, diversificação das estratégias de cuidado às pessoas com doenças raras, além do desenvolvimento de atividades no território que favoreçam a inclusão social com vistas à promoção de autonomia e ao exercício da cidadania.

Porém, para que tudo isso aconteça é necessário ter em foco, dentre outros itens relacionados na portaria e muito importantes, por ser necessário saber à quem compete as responsabilidades comuns, a de competência do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos municípios em seu âmbito de atuação, garantir que todos os serviços de saúde que prestam atendimento às pessoas com doenças raras possuam infraestrutura adequada, recursos humanos capacitados e qualificados, recursos materiais, equipamentos e insumos suficientes, de maneira a garantir o cuidado necessário, com garantia de financiamento tripartite para o cuidado integral das pessoas com doenças raras, de acordo com suas responsabilidades e pactuações, garantindo a formação e a qualificação dos profissionais e dos trabalhadores de saúde de acordo com as diretrizes da Política de Educação Permanente em Saúde (PNEPS).

ACONSELHAMENTO GENÉTICO (AG)

Outro fator de extrema importância para as pessoas com doenças raras e seus familiares é o **Aconselhamento Genético**. Considerando que cerca de 80% das Doenças Raras são de origem genética, o Aconselhamento Genético é fundamental na atenção às famílias e pessoas com essas doenças. Segundo o *Committee on Genetic Counseling of the American Society of Human Genetics* (1974), o Aconselhamento Genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas capacitadas apropriadamente, com o objetivo de ajudar o indivíduo ou a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o manejo disponível. Ainda, o Aconselhamento Genético tem o papel de avaliar como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência nos familiares, bem como compreender as opções para lidar com o risco de recorrência.

O Aconselhamento Genético também fornece subsídio para escolha do curso de ação que pareça apropriado à família, em função dos seus riscos e objetivos; a agir de acordo com sua decisão e a adaptar-se à doença da melhor maneira possível, considerando-se tanto um membro da família afetado quanto o risco de recorrência daquela doença.

O Aconselhamento Genético envolve a existência prévia ou o estabelecimento de diagnóstico de determinada doença, a interpretação de achados e estimativas de riscos genéticos para pessoas clinicamente normais com familiares que apresentam diagnóstico de doença rara documentada, a transmissão das informações relativas à etiologia, à evolução, ao prognóstico e ao risco de recorrência, as estratégias de tratamento e prevenção, além de recomendações para acompanhamento e elaboração de relatório final a ser entregue ao consulente.

O Aconselhamento Genético pode ser realizado nos indivíduos e famílias com doenças raras de origem genética ou sob risco de desenvolvê-la e tem como objetivo primordial a assistência e a educação, permitindo o conhecimento, aos indivíduos e/ou famílias, sobre todos os aspectos da doença em curso ou em risco, desde a sua etiologia, evolução, prognóstico, bem como a tomada de decisões a respeito do direito reprodutivo.

A IMPORTÂNCIA DAS APAES PARA OS RAROS NO BRASIL.

Desde a fundação da Associação Paulista de Mucopolissacaridoses, atual **INSTITUTO VIDAS RARAS**, nosso trabalho foi bastante fortalecido pela parceria com as Apaes do Brasil, que tem sido nosso companheiro de luta no atendimento dos pacientes raros, pela sua atuação disciplinar e multidisciplinar, tanto na área da inclusão e educação, como na área de diagnóstico e orientação médica.

Como é de conhecimento, muitos alunos da Apae têm em si um diferencial que quando levado à uma investigação de diagnóstico, acaba chegando a um desfecho que mostra uma doença rara.

Na busca de ajuda para este aluno, o Instituto Vidas Raras é uma ponte para que esta pessoa possa ter o tratamento clínico mais adequado e conseqüentemente, uma qualidade de vida melhor.

Vale também ressaltar a importância desta entidade na liderança pelo programa do Teste do Pezinho, do qual nosso Instituto apoia de forma incondicional, pois lideramos a bandeira da implementação do programa da Triagem Neonatal Expandida, por acreditarmos que toda criança tem o direito de ter um diagnóstico, e sendo assim, dependendo da doença que carrega, ter uma chance de intervenção precoce e mudar a história natural à qual sua doença, o havia condenado.

Nosso agradecimento a esta entidade que muito nos honra pela parceria e nos faz acreditar na certeza de um futuro melhor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf

INSTITUTO VIDAS RARAS. Disponível em: www.vidasraras.org.br

BRASIL. **Ministério da Saúde**, Portaria 199/14.

Cacilda Veronesi Jaboto dos Santos²⁷
Carla Beatriz Bernardi²⁸
Fernando Meneguetti²⁹

SAÚDE

Saúde significa o estado de normalidade de funcionamento do organismo humano. Ter saúde é viver com boa disposição física e mental. Pode ser definida como um estado de bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de doença. Boa saúde é um pré-requisito para a participação em uma ampla gama de atividades, incluindo educação e emprego. O art. 25 da Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos das Pessoas com Deficiências (CDPD) reforça o direito dessas pessoas em alcançar um alto padrão de cuidados com a saúde, sem discriminação. Diversos fatores determinam o estado de saúde, entre eles os fatores individuais, condições de vida e de trabalho, condições socioeconômicas, culturais e ambientais gerais, e o acesso aos serviços de saúde. Pessoas com deficiência têm acesso desigual aos serviços de saúde e, portanto, possuem necessidades não satisfeitas, quando comparadas à população em geral.

Uma boa saúde está associada ao aumento da qualidade de vida, sendo que uma alimentação balanceada, a prática regular de exercícios físicos e o bem-estar emocional são fatores determinantes para um estado de saúde equilibrado.

A saúde é um direito fundamental do homem e também um dever do Estado, pois o poder público está alinhado na efetivação desse direito por meio de melhoria na qualidade de vida e na proteção do homem. A Política Nacional da Saúde, dentro do contexto das políticas governamentais guiado pelos Direitos Universais do indivíduo, tem o foco em reabilitar a pessoa com deficiência na sua capacidade funcional e no desempenho humano, contribuindo para a sua inclusão na vida social, protegendo a saúde, bem como atuando na prevenção de deficiências.

²⁷ Apae Maringá, Paraná – cacilda@apaemaringa.org.br.

²⁸ Apae Maringá, Paraná.

²⁹ Apae Maringá, Paraná.

Podemos afirmar que hoje o programa de saúde voltado para a pessoa com deficiência visa a um trabalho de habilitação e/ou a reabilitação das funcionalidades e de garantir a articulação e a integração da saúde, através de parcerias que permitam maior acesso aos serviços e resolutividade nos fluxos assistenciais, proporcionando maior eficiência nos atendimentos oferecidos às pessoas com deficiências.

O conceito de saúde tem mudado radicalmente nos últimos anos, ele tornou-se muito mais complexo e relacionado com as várias dimensões que fazem parte do ser humano. Ter uma saúde perfeita é ter equilíbrio entre estas várias dimensões. Significa também ter qualidade de vida, bem-estar e felicidade.

SAÚDE DA GESTANTE

Nos últimos 30 anos, o Brasil avançou muito na melhoria da atenção ao parto e ao nascimento, fruto de uma série de esforços e iniciativas do governo e da sociedade. Porém, a redução da mortalidade materna e infantil permanece um desafio para o país. Embora o acesso ao pré-natal seja praticamente universal, a qualidade desta atenção ainda não é satisfatória, sendo necessário que o governo federal, por meio do Ministério da Saúde, assim como os estados e municípios, desenvolva estratégias que possibilitem a organização dos sistemas de atenção com o estabelecimento de compromisso e responsabilização pelo cuidado em todos os níveis da atenção à mulher no ciclo gravídico puerperal.

A gestação é um fenômeno fisiológico e, por isso mesmo, sua evolução se dá na maior parte dos casos sem intercorrências. Apesar desse fato, há uma parcela pequena de gestantes que, por serem portadoras de alguma doença, sofrem algum agravo ou desenvolvem problemas, apresentam maiores probabilidades de evolução desfavorável, tanto para o feto como para a mãe. A gestação é um período muito importante e significativo para uma mulher, ela passa por mudanças e transformações físicas e, principalmente, emocionais. Essas mudanças podem gerar medos, angústias, fantasias. Durante os nove meses de gestação, é importante o acompanhamento médico atento ao desenvolvimento do bebê.

Gestação de alto risco é: aquela na qual a vida ou a saúde da mãe e/ou do feto e/ou do recém-nascido têm maiores chances de serem atingidas que as da média da população considerada. (CALDEYRO-BARCIA, 1973).

Vale ressaltar que estas gestações de alto risco podem trazer como consequências diferentes deficiências. Toda mulher ao longo do período da gestação sente vários sintomas e dores, algumas gestantes tem até problemas sérios. É importante que a gestante e a família saibam identificar os sinais de risco na gestação, sinais que podem indicar que alguma coisa não vai bem e que a gestante deve ser encaminhada o quanto antes ao serviço de saúde. Segundo estudo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) com base em dados colhidos em 2010, cerca de 45,6 milhões de brasileiros têm pelo menos uma deficiência. Considerando a população residente no país, 23,9% possuíam pelo menos uma das deficiências investigadas: visual, auditiva, motora e mental ou intelectual.

O histórico da gestante pode indicar uma gravidez de risco se, por exemplo, houver casos de deficiência na família, gravidez anterior problemática, idade avançada ou precoce da mãe. Nestes casos, o casal deve procurar, antes da gravidez, um serviço de genética médica para estudo cromossômico e para conhecer as probabilidades de possíveis anomalias no feto. Além das causas genéticas, a deficiência pode ser provocada por traumatismos, tentativas de aborto, exposição aos raios X, radioterapia e uso de medicamentos.

O PROJETO

Apae de Maringá (PR), preocupada com o público que atende e a qualidade do atendimento na saúde pública e privada, conhecendo as necessidades particulares como de terapias e acompanhamentos específicos, e tendo como missão a prevenção e orientação e atendendo a lei, organizou um programa de atendimento específico para estas famílias durante o processo gestacional e pós-nascimento. Desta forma, as gestantes identificadas terão direito ao acompanhamento psicológico e orientações por profissionais da área (social, pedagógico e psicológico) da Apae de Maringá (PR) e intervenção clínico-terapêutica oferecida pela rede, convênios particulares ou encaminhamentos às instituições de ensino superior parceiras da Apae. Este acompanhamento visa minimizar os conflitos emocionais gerados por uma gravidez de risco. Imediatamente após o nascimento, as crianças serão atendidas na estimulação

precoce desta instituição, que será realizada por profissionais capacitados, buscando minimizar as sequelas de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, e ainda de maneira a contribuir na estruturação do vínculo mãe e bebê, na compreensão e no acolhimento familiar destas crianças. A assistência pré-natal pressupõe avaliação dinâmica das situações de risco e prontidão para identificar problemas de forma a poder atuar, a depender do problema encontrado, impedindo um resultado desfavorável.

O objetivo é acolher as gestantes consideradas de risco pelo sistema de saúde, em um programa específico que visa orientar, informar e preparar emocionalmente as famílias para o nascimento de crianças com deficiências, desenvolvendo atividades de estimulação precoce de zero a três anos, acompanhamento e orientação sistemática aos responsáveis. Estas famílias são oriundas da parceria com a Secretaria de Saúde do Município, com encaminhamentos das unidades básicas de saúde local e convênios particulares, com possibilidades de estender-se aos seus distritos, com capacidade de atendimento de 40 gestantes e bebês.

MATERIAIS E MÉTODOS

Identificação pela rede de gestantes e bebês/crianças com necessidades especiais e o encaminhamento para as Apaes, onde o serviço de acolhimento irá receber as famílias, inicialmente com o profissional da área da psicologia oferecendo todo o apoio no momento de luto. Irá prestar esclarecimentos por meio de orientações explicativas, desmistificando as questões relacionadas à deficiência.

O programa prevê o desenvolvimento de um trabalho de acompanhamento neonatal, visando o fortalecimento emocional destas gestantes, preparando-as para o desenvolvimento saudável dos vínculos afetivos. Após o nascimento, realizam-se orientações quanto à necessidade de acompanhamento por exames clínicos específicos. Na sequência, organizam-se programas de estimulação precoce individualizado de acordo com as especificidades apresentadas por cada criança, são traçadas metas de acompanhamento familiar para a continuidade da estimulação precoce em suas residências, bem como é prestado acompanhamento e assessoramento às famílias no âmbito da assistência social quanto aos direitos frente aos programas governamentais.

Os atendimentos à gestante acontecem semanal e/ou quinzenal de acordo com a necessidade de 40 a 60 minutos, e o atendimento ao bebê em estimulação ocorrerá em sessão de até 01 hora de duração sendo até 02 vezes por semana.

Ações pertinentes à Apae:

- Acolher as famílias com caráter informativo;
- Realizar o acompanhamento psicológico das gestantes;
- Desenvolver programa individualizado de estimulação precoce;
- Realizar momentos de interação familiar no contexto da estimulação precoce;
- Avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor;
- Desenvolver ações de interação na área social.

Ações pertinentes à Rede:

- Identificar e encaminhar as famílias para a Apae;
- Orientar as famílias sobre a importância dos exames de triagem neonatal.

Em uma gestação de risco, a mulher precisa ter consciência de que deve redobrar a atenção com relação aos sinais de alerta e intensificar os cuidados preventivos, para que ela e o bebê fiquem bem. O pré-natal de uma gestante de risco é diferente. Ela precisa ser acompanhada mais de perto e de modo mais frequente pelos profissionais de saúde. A gestante, dependendo do caso, precisará até mesmo alterar seu estilo de vida, aumentando os momentos de repouso e/ou fazendo tratamentos específicos para melhorar sua condição. O apoio da família, dos amigos e uma boa acolhida e orientação do serviço de saúde darão mais confiança à gestante, para que ela se sinta mais segura para levar sua gestação, embora de risco, com esperança e tranquilidade.

Para o sucesso e manutenção do projeto, a divulgação na rede socioassistencial, visitas técnicas aos setores envolvidos e o contato com as famílias cadastradas são de suma importância para o desenvolvimento do programa como preventivo e efetivo. Os temas abordados são: alimentação adequada ao período gestacional, atividade física, hipertensão arterial na gestação, diabetes gestacional, tipos de parto (parto normal e cesariana), cuidados no puerpério e com o bebê, aspectos emocionais e físicos, entre outros. Todos esses assuntos são abordados cuidadosamente.

RESULTADOS ESPERADOS

Com esse trabalho, espera-se oferecer orientação aos pais e à comunidade quanto às possibilidades desde o período neonatal até a fase pré-escolar; disseminar informações incentivando e auxiliando os programas de estimulação precoce; maximizar o potencial de cada criança inserida no programa por meio da estimulação precoce e em seu ambiente natural, avaliando o tipo, o ritmo e a velocidade dos estímulos na medida do possível; potencializar a contribuição dos pais ou responsáveis de modo que eles interajam com a criança de forma a estabelecer vínculos emocionais; promover um ambiente favorável para o desempenho de atividades necessárias para o desenvolvimento da criança e também disseminar o programa para que todas as Apaes possam atender seus municípios.

CONSIDERAÇÕES

O programa será avaliado periodicamente por meio de instrumentos próprios de pesquisa junto às famílias e demais profissionais envolvidos e parceiros da saúde do município.

A parceria com a secretaria de saúde do município possibilita o acesso à gestante de risco assim que identificada pelo médico e encaminhada para equipe da Apae de Maringá (PR) para que possa participar do programa de atendimento. A participação das famílias se expressa pelo interesse e compromisso em participar do programa de acolhimento, atendimento, acompanhamento da gestante e da possibilidade de nascimento de crianças com deficiência e pós-nascimento do programa de estimulação precoce em comparecer nos dias e horários solicitados e agendados previamente, com possibilidade das justificativas das faltas e/ou ausências no decorrer do programa.

Pode ocorrer procura espontânea pelo serviço já que será divulgado para toda a comunidade. A proposta do trabalho estará referendada através de um protocolo previamente aprovado pelos parceiros e acesso comum entre ambos, buscando maior agilidade no atendimento e melhor acompanhamento dos casos.

A APAE E O MOVIMENTO APAEANO

A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (Apae), presente no Brasil há seis décadas, constitui-se, hoje, no maior Movimento social de caráter filantrópico do país, na defesa de direitos e prestação de serviços visando proporcionar qualidade de vida, promoção e inclusão social da pessoa com deficiência intelectual e múltipla. É um Movimento que se destaca no país pelo seu pioneirismo.

Nascida no Rio de Janeiro, no dia 11 de dezembro de 1954, na ocasião da chegada ao Brasil de Beatrice Bemis, procedente dos Estados Unidos (EUA), membro do corpo diplomático norte-americano e mãe de uma pessoa com síndrome de Down. Em seu país, já havia participado da fundação de mais de 250 associações de pais e amigos e admirava-se por não existir no Brasil algo assim.

Motivados por aquela cidadã, um grupo, congregando pais, amigos, professores e médicos de excepcionais, fundou a primeira Apae do Brasil. A primeira reunião do Conselho Deliberativo ocorreu em março de 1955, na sede da Sociedade de Pestalozzi do Brasil. Esta colocou à disposição parte de um prédio, para que instalassem uma escola pra crianças excepcionais, conforme desejo do professor La Fayette Cortes. A entidade passou a contar com a sede provisória onde foram criadas duas classes especiais, com cerca de vinte crianças. A escola desenvolveu-se, seus alunos tornaram-se adolescentes e necessitaram de atividades criativas e profissionalizantes. Surgiu, assim, a primeira oficina pedagógica de atividades ligadas à carpintaria para deficientes no Brasil, por iniciativa da professora Olívia Pereira.

O Movimento logo se expandiu para outras capitais e depois para o interior dos estados. Hoje, são mais de duas mil Apaes espalhadas pelo Brasil. É o maior Movimento filantrópico do Brasil e do mundo na área. É um crescimento verdadeiramente notável sob todos os aspectos, levando-se em conta as dificuldades de um país como nosso, terrivelmente carente de recursos no campo da educação e, mais ainda, na área de educação especial. Este crescimento vertiginoso se deu graças à atuação da Federação Nacional e das Federações Estaduais, que, seguindo a mesma linha filosófica da primeira, permitiram e incentivaram a formação de novas Apaes. Estas, através de congressos, encontros, cursos, palestras etc, sensibilizam a sociedade em geral, bem como viabilizam os mecanismos que garantem os direitos da cidadania da pessoa com deficiência no Brasil.

Analisando a história do Movimento Apaeano, é possível afirmar que o trabalho desenvolvido é chave indispensável para o exercício da cidadania na contemporaneidade. Ela apresenta-se como possibilidade da pessoa com deficiência (crianças, jovens, adultos e idosos) desenvolver seu potencial e habilidades, bem como alcançar um nível maior na competência técnica profissional qualificada, visando à inclusão de seu público.

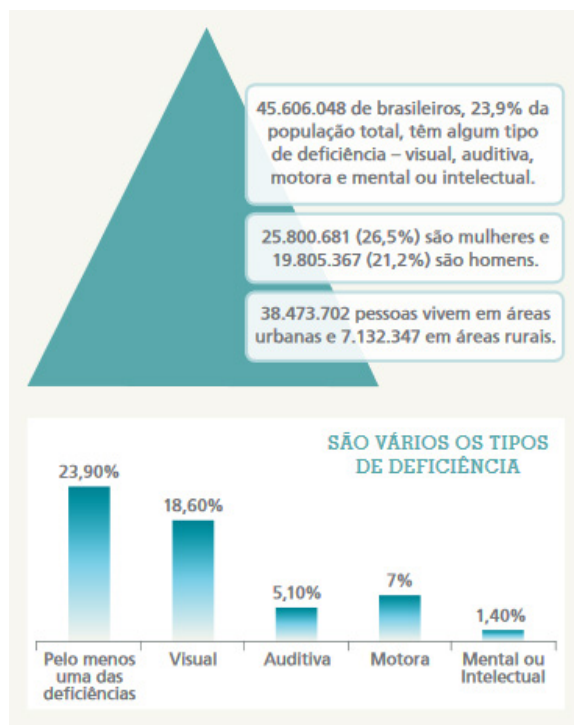
A Apae de Maringá (PR) foi fundada em 07 de dezembro de 1963, com a missão institucional de promover e articular ações de defesa de direitos, prevenção, orientação, prestação de serviços, apoio à família, direcionadas à melhoria da qualidade de vida da pessoa com deficiência intelectual e múltipla e à construção de uma sociedade justa e solidária. A Apae de Maringá (PR) oferece escolarização em dois complexos escolares, orientação e encaminhamento ao mercado formal de trabalho, projetos de apoio à escolarização de contra turno e encaminhamento na área da saúde, somando atendimento a 1.076 pessoas com deficiência.

Caracteriza-se como entidade filantrópica de atendimento especializado, visto que apresenta em seu trabalho uma proposta ajustada às necessidades de seus atendidos frente ao disposto na legislação vigente. As mesmas recebem atendimento no(s) turno(s) matutino e vespertino, nos programas desenvolvidos pela mantenedora, exclusivamente na área da deficiência intelectual e múltipla.

A DEFICIÊNCIA

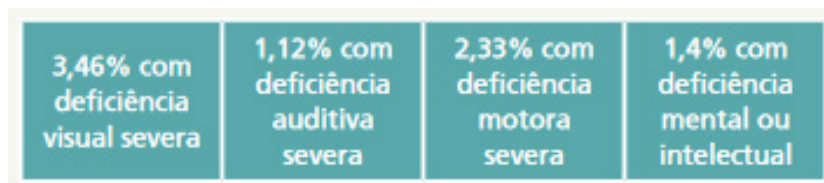
Segundo estudo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) com base em dados colhidos em 2010, cerca de 45,6 milhões de brasileiros têm pelo menos uma deficiência. Considerando a população residente no país, 23,9% possuíam pelo menos uma das deficiências investigadas: visual, auditiva, motora e mental ou intelectual.

Figura 32 – “Características Gerais da População, Religião e Pessoas com Deficiência”, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)



Fonte: Cartilha do Censo 2010 – Pessoas com Deficiência / Luiza Maria Borges Oliveira / Secretaria de Direitos Humanos da Presidência da República (SDH/PR) / Secretaria Nacional de Promoção dos Direitos da Pessoa com Deficiência (SNPD) / Coordenação-Geral do Sistema de Informações sobre a Pessoa com Deficiência; Brasília: SDH-PR/SNPD, 2012. Pág 06.

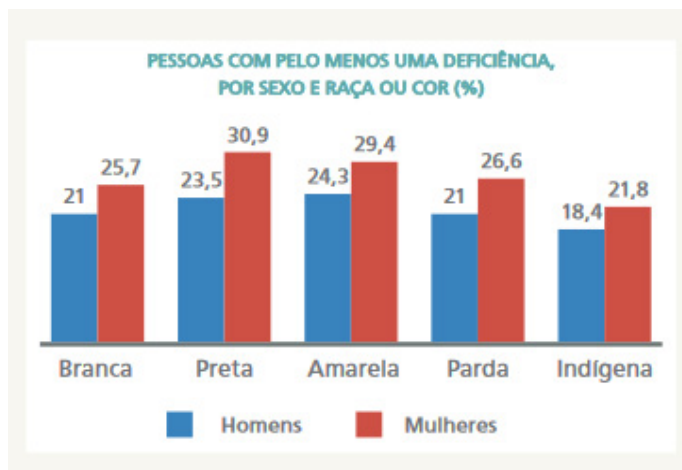
Em 2010, 8,3% da população brasileira apresentava pelo menos um tipo de deficiência severa, sendo:



Fonte: IBGE, 2010.

Os dados do censo mostraram que a deficiência atinge as pessoas em qualquer idade, algumas pessoas nascem com ela, outras a adquirem ao longo da vida. O contingente populacional que tem pelo menos uma das deficiências investigadas pelo Censo de 2010 revela que sua prevalência é bastante alta na população brasileira e se distribui por todos os grupos de idade. No entanto, foi observado um forte aumento nos grupos de idade de 5 a 9 anos e de 40 a 44 anos.

Figura 33 - População Censitária Segundo a Deficiência nos Grupos Raciais



Fonte: Cartilha do Censo 2010 – Pessoas com Deficiência / Luiza Maria Borges Oliveira / Secretaria de Direitos Humanos da Presidência da República (SDH/PR) / Secretaria Nacional de Promoção dos Direitos da Pessoa com Deficiência (SNPD) / Coordenação-Geral do Sistema de Informações sobre a Pessoa com Deficiência; Brasília: SDH-PR/SNPD, 2012. Pág10.

No estado do Paraná, de acordo com o Censo 2010, 2.283.022 (dois milhões, duzentos e oitenta e três e vinte e duas) pessoas possuem algum tipo de deficiência, o que equivale a 21,86% das pessoas que tem deficiência em nosso país.

Em Maringá (PR), de acordo com o censo de 2010, possui 67.105 (sessenta e sete mil, cento e cinco) pessoas com pelo menos uma deficiência, o que equivale a 19% da população.

Figura 34 - População Censitária segundo tipo de deficiência - 2010.

TIPO DE DEFICIÊNCIA POPULAÇÃO	População
Nenhuma	289.918
Pelo menos uma das deficiências investigadas (1)	67.105
Visual	49.814
Auditiva	14.526
Física e/ou motora	20.292
Mental e/ou intelectual	4.118
Sem declaração	54
TOTAL	357.077

Fonte: IBGE – Censo Demográfico – Dados de amostra. IPARDES – posição em 06/06/2016. NOTA: Posição dos dados, no site do IBGE, 28 de junho de 2014. A mesma pessoa pode apresentar mais de uma deficiência.

Pessoas com deficiência são aquelas que têm impedimentos de longo prazo de natureza física, mental, intelectual ou sensorial, os quais, em interação com diversas barreiras, podem obstruir sua participação plena e efetiva na sociedade em igualdade de condições com as demais pessoas (BRASIL, 2011a, p.25).

A deficiência intelectual, segundo a Associação Americana sobre Deficiência Intelectual do Desenvolvimento (AAIDD), caracteriza-se por um funcionamento intelectual inferior à média (QI), associado a limitações adaptativas em pelo menos duas áreas de habilidades, que ocorrem antes dos 18 anos de idade. A deficiência intelectual é resultado, quase sempre, de uma alteração no desempenho cerebral, provocada por fatores genéticos, distúrbios na gestação, problemas no parto ou na vida após o nascimento.

Deficientes intelectuais são: todas as pessoas que tenham um QI abaixo de 70 e cujos sintomas tenham aparecido antes dos dezoito anos considera-se que têm deficiência mental. (PAULA ROMANA).

Segundo a vertente pedagógica, o deficiente mental é o indivíduo que tem uma maior ou menor dificuldade em seguir o processo regular de aprendizagem e que por isso tem necessidades educativas especiais, ou seja, necessita de apoios e adaptações curriculares que lhe permitam seguir o processo de ensino.

Embora existam diferentes correntes para determinar o grau de deficiência mental, são as técnicas psicométricas que mais se impõem, utilizando o QI para a classificação desse grau. O conceito de QI foi introduzido por Stern e é o resultado da multiplicação por cem do quociente obtido pela divisão da idade mental pela idade cronológica. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a deficiência divide-se em : profunda, grave/severa, moderado/media e leve/ligeira.

Segundo FONSECA (1995), a deficiência mental apresenta um ritmo e uma aplicabilidade de desenvolvimento e de maturação que se verificam evoluções conceituais mal controladas, além de problemas de atenção seletiva e de autoregulação de condutas, em que o meio desempenha um papel fundamental, aceitando ou rejeitando comportamentos adaptativos, que são ou não *normalizados* ou *padronizados*. Segundo Rosadas (1989), o deficiente mental apresenta vários fenômenos complexos, que modificam sua conduta, relacionados a causas ainda mais complexas, nas quais a inteligência inadequada ou insuficientemente desenvolvida constitui denominador comum.

Rui Fernando Pilotto³⁰

Ao lançarmos o presente Documento Norteador de Prevenção e Saúde da Federação Nacional das Apaes, não poderíamos deixar de assinalar a Importância da Análise Citogenética nos pacientes com a síndrome de Down, e é com muito prazer que gostaria de deixar a presente contribuição, que considero de extrema importância, motivo pelo qual apresento algumas inquietações levantadas pelos pais das crianças com a síndrome de Down aos profissionais que trabalham na rede do Movimento Apaeano, assim como aos colegas médicos das Apaes quando atendem essas famílias para fins de aconselhamento genético.

Inicialmente é interessante ressaltar que a síndrome de Down, trissomia do cromossomo 21, foi a primeira anomalia cromossômica (síndrome da gênese causal) detectada na espécie humana, e a sua etiologia foi descrita pelos eminentes pesquisadores franceses Lejeune, Gautier e Turpin em 1959, cuja síndrome já havia sido caracterizada em um conjunto de pacientes (síndrome do Exame Físico) em 1866 pelo médico John Langdon Haydon Down, com o nome de idiotia mongólica, em decorrência da fâcies mongoloide dos pacientes caucasoides. Na atualidade, a denominação correta é síndrome de Down ou síndrome da trissomia do cromossomo 21.

Durante o processo de aconselhamento genético, uma das primeiras perguntas que os casais nos fazem é:

1 O que nosso filho apresenta?

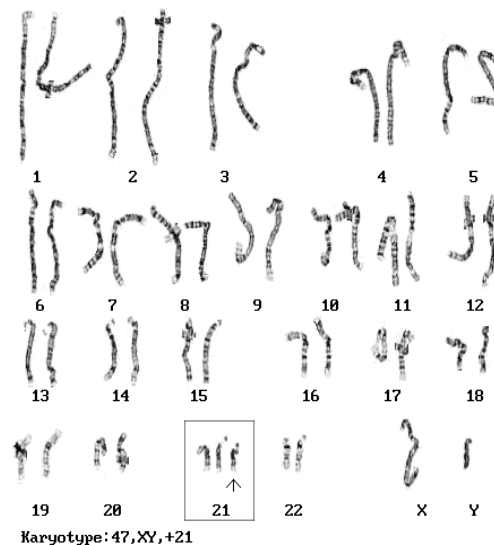
Podemos explicar ao casal ou ao responsável que trouxe a criança ao ambulatório e que estarão acompanhando a nossa avaliação clínica que o filho(a) apresenta alguns sinais dismórficos, que são anormalidades de desenvolvimento morfológico, como observado em muitas síndromes de origem genética ou ambiental, como hipotonia generalizada, frouxidão articular, excesso de pele na nuca, fenda palpebral oblíqua, pregas epicânticas, orelhas displásicas, protusão lingual, prega única palmar, clinodactilia do 5º dedo das mãos, prega única interfalangeana no

³⁰ Médico, Biólogo, Mestre e Doutor em Genética. Professor Associado IV do Departamento de Genética. Disciplina de Genética Médica – Universidade Federal do Paraná (UFPR). Serviço de Genética Médica do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR. Coordenador de Prevenção e Saúde da Federação Nacional das Apaes.

5º dedo das mãos e diástese entre o 1º e 2º dedos dos pés. Com bases nesses achados clínicos, encontramos que quatro ou mais desses sinais são encontrados em pacientes com a síndrome de Down e 89% dos pacientes com a síndrome de Down apresentam seis ou mais desses sinais. É conhecido que o diagnóstico da síndrome de Down é bem mais difícil quando estamos diante de um recém-nascido ou lactente, independentemente de seu grupo racial, uma vez que, obviamente, é impossível de observar o seu sinal mais constante que é a deficiência intelectual. Desta forma, levantar a hipótese diagnóstica da síndrome de Down, nessa faixa etária, exige uma maior atenção quando da avaliação das características físicas mais frequentes a ela, como sinais cardinais. Assim, através de uma avaliação clínica podemos levantar a hipótese diagnóstica de um recém-nascido vir apresentar a síndrome de Down. Porém, a confirmação diagnóstica é feita com a realização de um estudo cromossômico (cariótipo), que poderá nos informar se o recém-nascido apresenta a síndrome de Down por: **a)** trissomia simples do cromossomo 21 (94% dos casos); **b)** translocação robertsoniana envolvendo o cromossomo 21 de forma não-equilibrada (3 a 4%), ou; **c)** mosaïcismo da trissomia do cromossomo 21 (2 a 3 %), em que ocorrem duas populações de células, uma normal e a outra com trissomia simples do cromossomo 21.

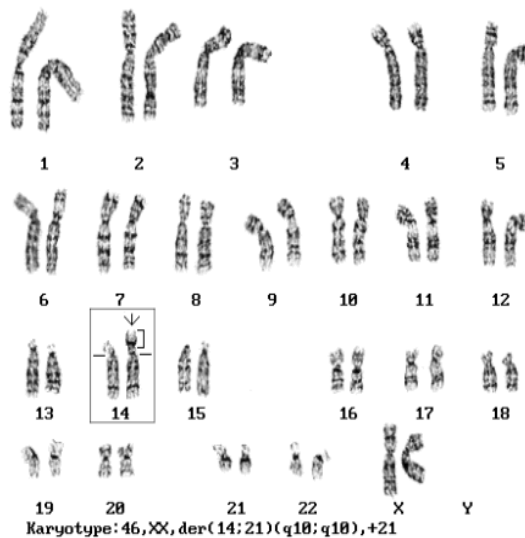
As figuras a seguir ilustram as três possibilidades de constituições cromossômicas em pacientes com a síndrome de Down.

Figura 34 - Cariograma de uma criança do sexo masculino com síndrome de Down e cariótipo 47,XY,+21.



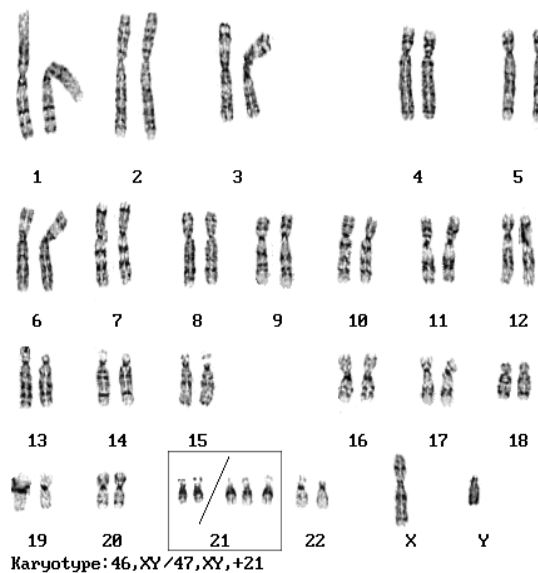
Fonte: <https://www.biology.iupui.edu/biocourses/N100/2k2humancsomaldisorders.html>.

Figura 35 - Cariograma de uma criança do sexo feminino com síndrome de Down e cariótipo 46, XX, rob (14:21) (q10:q10), +21. No presente caso ocorreu uma translocação robertsoniana entre os cromossomos 14 e 21.



Fonte: <https://www.biology.iupui.edu/biocourses/N100/2k2humancsomaldisorders.html>.

Figura 36 - Cariograma de uma criança do sexo masculino com síndrome de Down e cariótipo 47, XY, +21/46, XY. (mosaicismo).



Fonte: <https://www.biology.iupui.edu/biocourses/N100/2k2humancsomaldisorders.html>.

2 Há necessidade da realização do estudo cromossômico, ou cariótipo, em todos os recém-nascidos com hipótese diagnóstica em síndrome de Down?

Gostaríamos de aproveitar essa oportunidade, ao responder aos pais de crianças com hipótese diagnóstica da síndrome de Down, ou mesmo aqueles que já realizaram o cariótipo de seus filhos, para levantar quatro questões importantes, que justificam a realização do estudo cromossômico e ou citogenético, também conhecido como cariótipo:

- a) Todas as crianças que nascerem e apresentarem sinais dismórficos que identificam a síndrome de Down podem ser levadas à hipótese de tal diagnóstico. Os pediatras e neonatologistas conseguem identificar muito bem esses sinais e dizer aos pais o que o filho(a) apresenta. Mas muitos pais nos perguntam se tem como ter certeza para confirmar esse diagnóstico clínico. Este caso é uma das indicações da realização do estudo cromossômico, conhecido também como cariótipo, ou seja, o da confirmação laboratorial da hipótese diagnóstica levantada;
- b) Em todas as crianças com a suspeita clínica da síndrome de Down, não é possível afirmar com base somente pelo exame clínico qual é a constituição cromossômica do recém-nascido, ou seja, se é devido a uma trissomia simples do cromossomo 21, ou uma trissomia simples do cromossomo 21 por mosaïcismo (células normais e células com o cromossomo 21 extranumerário) ou se a trissomia do cromossomo 21 ocorre devido a uma translocação não-equilibrada. Assim, a segunda justificativa pela realização do cariótipo dos recém-nascidos suspeitos de apresentarem a síndrome de Down é a da necessidade de se conhecer a constituição cromossômica do recém-nascido. Esse conhecimento será importante para fornecer o procedimento de aconselhamento genético aos pais;
- c) É muito importante conhecermos a constituição cromossômica do recém-nascido, para que possamos enunciar com segurança aos pais o risco de recorrência ou de reaparecimento da mesma entidade em uma próxima gestação. Qualquer casal nessas condições deseja saber sobre esse risco para poderem fazer o planejamento de sua vida reprodutiva. É importante salientar que o risco de recorrência para um casal que

já teve um(a) filho(a) anterior com a síndrome de Down depende da constituição cromossômica do recém-nascido com a síndrome de Down, e tal risco poderá variar de 0 a 100%. Assim, somos de opinião que esses três pontos justificam plenamente o propósito de um projeto de lei dando o direito ao recém-nascido do estudo citogenético, tão logo seja levantada a hipótese diagnóstica na maternidade, através dos sinais cardinais encontrados;

- d) O quarto ponto importante é iniciar com a criança, logo após a confirmação do diagnóstico através do exame do cariótipo, um programa de Intervenção Precoce, que certamente irá auxiliar no desenvolvimento da criança e prepará-la para inclusão familiar, social, educacional e a inserção no mercado de trabalho.

3 Por que isto aconteceu?

Normalmente todas as pessoas produzem suas células germinativas (espermatozoides nos testículos e oócitos nos ovários) através da divisão celular chamada meiose.

Em geral, a meiose consiste em duas divisões celulares (meiose I e meiose II), com apenas um ciclo de replicação do DNA, que resulta na formação de quatro gametas, cada um contendo metade do número de cromossomos (23 cromossomos na espécie humana) e metade do conteúdo de DNA.

Dentro da classificação das aberrações cromossômicas numéricas, a síndrome de Down se enquadra no grupo das aneuploidias, a qual resulta de um erro pré-zigótico, que pode ocorrer tanto na meiose (I ou II), nos casos de trissomia simples do cromossomo 21, ou pós-zigótico na mitose, nos casos de mosaicismo (duas linhagens, uma normal e outra com um cromossomo 21 adicional), em decorrência de uma não-disjunção.

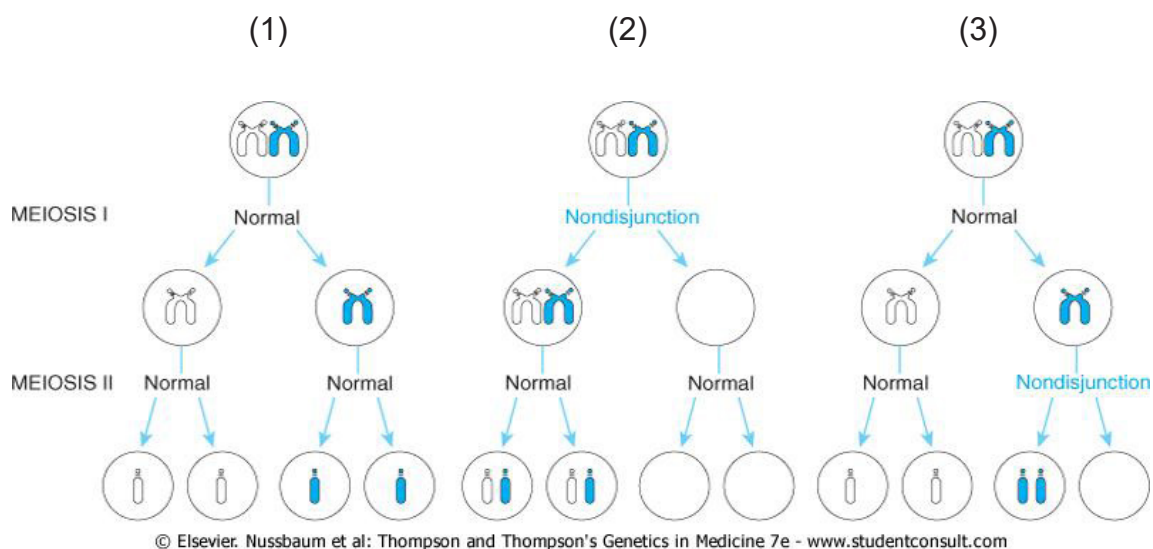
A não disjunção meiótica durante a primeira divisão celular resulta em ambos os cromossomos homólogos indo para o mesmo gameta. Se a não disjunção ocorre na segunda divisão meiótica, duas cromátides idênticas vão para o mesmo gameta. Se qualquer um desses gametas carregando dois exemplares de material genético do cromossomo 21 for fertilizado por um gameta normal, resultará em uma criança com síndrome de Down.

Uma não disjunção mitótica durante a divisão celular somática resulta em uma criança com síndrome de Down por mosaicismo.

A não disjunção parece ocorrer mais comumente na primeira divisão meiótica nas mulheres. Assim, a grande maioria das pessoas com trissomia do cromossomo 21 tem dois cromossomos 21 maternos e um paterno, e os dois cromossomos maternos não são idênticos em termos de alelos específicos.

As causas da não disjunção são, na maior parte, desconhecidas. O único fator de risco significativo reconhecido até agora é a idade materna avançada.

Figura 37 - Esquema ilustrativo da formação de espermatozóides normais (1) e anômalos, resultantes da falha de disjunção de um cromossomo autossômico (o do par 21, no presente caso) na meiose I (2), na meiose II (3), levando ao recém-nascido a apresentar a síndrome de Down.



Fonte: Elsevier. Nussbaum et al: Thompson and Thompson's Genetics in Medicine 7e. Disponível em: www.studentconsult.com.

4 Tem cura?

Essa é uma pergunta bastante difícil de responder, uma vez que não há possibilidade de retirarmos o cromossomo 21, extranumerário, de cada uma das células do organismo.

Entretanto, sabemos que podemos oferecer atendimentos às crianças, os quais poderão melhorar em muito as condições de vida das mesmas.

Para tanto, é recomendado que a criança com a síndrome de Down frequente serviços credenciados para atendimentos por um dos especialistas nas diferentes áreas (medicina, psicologia, odontologia, fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional, assistente social, e outros que possam fazer parte da equipe multidisciplinar).

5 O que podemos fazer por ele?

A partir do momento em que se tem o diagnóstico, seja durante o período pré-natal ou no recém-nascido, procuramos prestar os esclarecimentos necessários para o bom entendimento sobre a etiologia da síndrome de Down e algumas informações sobre o quadro clínico e o *checklist* das avaliações que deverão ser realizadas.

Mas, o mais importante é fornecer subsídios esclarecedores no sentido de preparar o casal para receber o seu filho, no caso de um diagnóstico pré-natal, assim como de um recém-nascido, oferecendo o melhor em termos de qualidade de vida.

6 Pode acontecer de novo?

Qualquer casal ao ter tido uma criança com a síndrome de Down, ou após ter sido levantada a hipótese diagnóstica da síndrome de Down, e mesmo antes da confirmação através do estudo citogenético, quer saber se esse evento que aconteceu na vida reprodutiva dele pode repetir.

É uma pergunta pertinente para quem nunca tinha tido filhos, ou já teve um(a) filho(a) anterior e normal, e pretende ter mais filhos.

A primeira condição para respondermos a essa pergunta é termos em mãos o resultado do exame citogenético e conhecermos o resultado do cariótipo, ou seja, a constituição cromossômica da criança.

Como já mencionamos acima, podemos encontrar três formas citogenéticas diferentes nos nossos pacientes, uns com a trissomia livre do cromossomo 21, outros uma trissomia do cromossomo 21 por translocação não-equilibrada, e outros em forma de mosaïcismo.

Desta forma, o risco de recorrência da síndrome de Down, para um dado casal será diferente em cada uma das situações, por exemplo:

- a) Trissomia simples do cromossomo 21, risco de recorrência para gestações futuras em torno de 1%;
- b) Trissomia do cromossomo 21 por translocação não-equilibrada, risco de recorrência para uma próxima gestação pode variar de 0 a 100%;
- c) Trissomia simples do cromossomo 21 em forma de mosaicismo, risco de recorrência para futuras gestações é semelhante a 0%.

7 Tem como prevenir?

Os casais muitas vezes acham que não tomaram os devidos cuidados no pré-concepcional ou no pré-natal e, em decorrência disso, o nenê nasceu com a síndrome de Down.

Sempre é mostrado ao casal de que esse tipo de erro pré-zigótico que acontece na preparação dos gametas, masculino ou feminino, ou um erro pós-zigótico que acontece nas primeiras divisões da célula ovo, independem de nossa vontade e que não há culpado pela ocorrência da síndrome de Down.

É bem conhecido que a incidência da síndrome de Down cresce exponencialmente à medida que aumenta a idade materna. Assim, quando a idade materna é de 20 anos, a incidência de crianças com a trissomia do cromossomo 21 é de cerca de 0,6 a cada mil recém-nascidos; essa incidência aumenta para 2,5 a cada mil aos 35 anos, e para 17 a cada mil recém-nascidos aos 45 anos.

De um modo geral, observando-se a curva de distribuição da idade materna e a ocorrência da síndrome de Down, constatamos que há um aumento da ocorrência da síndrome de Down quando essas mães são muito jovens, ou quando já tem mais idade (38 anos ou mais). Assim, uma forma de prevenção seria, evitar gravidezes dentro das duas faixas mencionadas.

Muitas vezes, após o nascimento de uma criança com a síndrome de Down, podemos constatar que a constituição cromossômica apresenta uma trissomia do cromossomo 21 por translocação não equilibrada ou não balanceada, e que a referida translocação foi gerada em um dos pais. Nessas situações, podemos esclarecer o risco de recorrência da síndrome de Down em uma próxima gestação e também oferecer ao casal orientações sobre opções reprodutivas, como diagnóstico pré-implantacional.

Naturalmente, o nosso papel é fornecer informações sobre essas questões aos casais, para que eles possam, através do nosso apoio não diretivo, tomar as decisões que acharem melhor.

8 Tem como saber antes?

Muitos casais nos perguntam se haveria possibilidade de saber durante o período gestacional se o embrião ou o feto apresenta ou não a síndrome de Down.

Sim, na atualidade existem técnicas que já estão disponíveis para o então denominado diagnóstico pré-natal.

Dentre essas técnicas, podemos mencionar as que segue:

a) Diagnóstico por imagem ultrassonográfica

Hoje, os médicos com a especialidade em ultrassonografia têm ao seu dispor aparelhos de uma resolução alta para o diagnóstico de anomalias fetais e que possam levantar a hipótese da síndrome de Down, tais como translucência nucal aumentada, atresia duodenal, intestino hiperecogênico, diminuição dos membros (úmero e fêmur), clinodactilia e hipoplasia da falange média do 5º dedo, defeitos septais atrioventriculares, dentre outros.

9 Estudo através do sangue materno

É possível a dosagem, em sangue periférico, de alfafetoproteína sérica, associada aos valores de beta-HCG e de estriol livre, a qual permite a triagem daquelas senhoras com maior probabilidade de estarem gestando uma criança com a síndrome de Down.

b) Punção de vilosidades coriônicas

É uma técnica invasiva e pode ser feita com maior segurança para o feto a partir da 10ª semana de gestação. A vantagem é de ser mais precoce em relação a punção de líquido amniótico, e é aplicada principalmente quando ocorre o achado da translucência nucal aumentada durante a avaliação ultrassonográfica. O presente exame tem também como objetivo a realização do diagnóstico pré-natal de cromossomopatias, dentre as quais a trissomia do cromossomo 21.

c) Punção de líquido amniótico

Para a obtenção das células fetais contidas no líquido amniótico, utilizamos o procedimento da amniocentese com o objetivo do diagnóstico pré-natal. Com a amostra das células fetais é possível diagnosticar a maior parte das alterações cromossômicas, dentre as quais a trissomia do cromossomo 21. Com essas células fetais, pode-se realizar outros estudos, como análises bioquímicas e de DNA para outras doenças genéticas.

d) Diagnóstico pré-implantacional

Todos os diagnósticos de pré-implantação (PGD) são realizados a partir de embriões obtidos da técnica de reprodução assistida.

Desta forma, há possibilidade de um diagnóstico da trissomia do cromossomo 21 em blastômeros de alguns embriões que poderão ser implantados. Naturalmente existem indicações formais para tal procedimento.

e) Estudo através do DNA fetal no sangue materno

Alterações cromossômicas fetais específicas podem ser detectadas pelo Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT) em sangue materno, coletado após 9 semanas de gestação, com risco zero para a mãe e para o bebê de alguma complicação. A partir de 2014 passou a ser realizado em duas modalidades:

Convencional e Ampliado. Em ambos é possível detectar a trissomia simples do cromossomo 21. Para a presente técnica utiliza-se o princípio da FISH – Hibridização *In Situ* com Fluorescência, da biologia molecular.

- 1. Teste Convencional:** Pré-Natal Não Invasivo (NIPT) para alterações numéricas de 5 cromossomos: 21, 13, 18, X e Y (síndrome de Down, Edwards, Patau, Turner e Triploidia).
- 2. Teste Ampliado:** Pré-Natal Não Invasivo (NIPT) para alterações numéricas de 5 cromossomos (21, 13, 18, X e Y) e agora também para 5 microdeleções importantes (22q11, 1p36, 5p-, 15q11.2 materna e 15q11.2 paterna).

É importante salientar que todos esses testes que estão disponibilizados na atualidade nos auxiliam em termos de diagnóstico e facilitam a comunicação médico-paciente, no sentido de orientá-lo e prepará-lo para receberem uma criança com a síndrome de Down.

Referências Bibliográficas

Brunoni, D. & Perez, Ana Beatriz Alvarez (2013) **Genética Médica**. Editora Manole Ltda., São Paulo, SP, 1031pp.

Strachan, Tom & Read, Andrew P. (2013) **Genética Molecular Humana**. 4ª Edição. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, RS, 780 pp.

Kim, Chong Ae; Albano, Lilian Maria José; Bertola, Débora Romeo (2010) **Genética na Prática Pediátrica**. Editora Manole Ltda., São Paulo, SP, 602pp.

Strachan, Tom & Read, Andrew P. (2013) **Genética Molecular Humana**. Quarta Edição. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, RS, 780 pp.

Turnpenny, Peter & Ellard, Sian (2009) Emery - **Genética Médica**. 13a Edição. Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, RJ, 426 pp.

Read, Andrew & Donnai, Dian (2008) **Genética Clínica: uma nova abordagem**. Artmed Editora S.A., Porto Alegre, RS, 425 pp.

Nussbaum, Robert L.; McInnes, Roderick R.; Willard, Huntington F. (2008) Thompson & Thompson – **Genética Médica**. Sétima Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 525 pp.

Snustad, D. Peter & Simmons, Michael J. (2008) – **Fundamentos de Genética**. Quarta Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 903 pp.

Griffiths, Anthony J.F.; Wessler, Susan R.; Lewontin, Richard C.; Carroll, Sean B. (2008) **Introdução à Genética**. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 712 pp.

Korf, Bruce R. (2008) **Genética Humana e Genômica**. Terceira Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 257 pp.

Carakushansky, Gerson (2001) **Doenças Genéticas em Pediatria**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 503 pp.

Beiguelman, Bernardo (1982) **Citogenética Humana**. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 328 pp.

Martínez-Frías, M.L.; Bermejo Sánchez, E.; Rodríguez Pinilla, E. (1996) **Diagnóstico clínico del síndrome de Down basado en 11 rasgos**. Análisis epidemiológico de la especificidad de los rasgos estudiados. An Esp Pediatr. 45:522-526.

Franco, Vitor (2015) **Introdução à Intervenção Precoce no desenvolvimento da criança – com a família, na comunidade, em equipe**. Edições Aloendro, Portugal, 154pp.

Maluf, S.W. & Riegel, Mariluce (2011). **Citogenética Humana**. Artmed Editora S.A., Porto Alegre, RS, 334 pp.

Rui Fernando Pilotto³¹
Andressa Alba³²

Papel da Fonoaudiologia na Apae



1. Avaliar crianças com rebaixamento auditivo que tendem a isolar-se, não demonstrando interesse por atividades em grupos, apresentam atraso no desenvolvimento da linguagem e estão quase sempre irritadas, pois não compreendem e nem são compreendidas.
2. Avaliar crianças com fissura de lábio – palatina que apresentam dificuldades relacionadas com: alimentação, deglutição, hábitos orais, sensibilidade, fala, audição e desenvolvimento neuropsicomotor.
3. Avaliar crianças sem oralidade, ou seja, que não falam numa idade em que se esperaria um repertório lingüístico razoável, onde devem ser investigados vários aspectos do comportamento infantil.
4. Avaliar crianças que apresentam um atraso no desenvolvimento da linguagem, pois podem vir a apresentar problemas psicológicos, falta de convívio familiar, deficiência auditiva, distúrbios neurológicos, ausência de estimulação, respiração oral, alimentação pastosa prolongada, uso de mamadeira, chupeta ou sucção de dedo por longo período, má formação da face, freio de língua curto e até mesmo otites.

³¹ Coordenador de Prevenção e Saúde da Federação Nacional das Apaes.

³² Apae de Palmitos, SC.

5. Avaliar crianças que apresentam disfluência ou gagueira, pois a disfluência fisiológica se manifesta entre os 2 anos e 6 meses e os 4 anos de idade e, é aceitável desde que não seja aliada a um bloqueio respiratório ou à repetição de gestos.
6. Avaliar a presença de sigmatismo ou ceceo que pode surgir por conta de má formação ou falta de harmonia entre as estruturas e deve ser corrigido precocemente através de exercícios para os órgãos fonoarticulatórios e postura adequada da língua.
7. A avaliação fonoaudiológica detecta a presença de um freio lingual curto que prejudica a articulação, a mastigação e a higiene bucal por dificultar a mobilidade da língua. O fonoaudiólogo pode fazer o encaminhamento para o otorrinolaringologista que realizará a frenectomia, eliminando assim o distúrbio.
8. A avaliação das estruturas relacionadas com a fonação, mastigação e deglutição pode detectar a insuficiência do palato duro e palato mole que interferem na articulação de certos sons.

A avaliação de crianças com adenóides hipertrofiadas que apresentam respiração oral e fala com característica nasal, permite ao fonoaudiólogo realizar o encaminhamento ao otorrinolaringologista, que indicará o tratamento mais adequado para cada indivíduo e criança com apnéia do sono.

Papel da Fisioterapia na Apae



1. Avaliar indivíduos que apresentam algum atraso na aquisição do desenvolvimento motor e das habilidades funcionais, a fim de identificar quais os possíveis déficits e alterações.

2. Avaliar os tónus musculares dos indivíduos, pois a alteração deste pode indicar disfunção no Sistema Nervoso Central/Sistema Nervoso Periférico, essa alteração podendo ser o aumento, diminuição ou ausência completa.
3. Desenvolver planos de tratamento para a reabilitação individual favorecendo a especificidade de cada aluno, a fim de melhorar o seu desempenho funcional.
4. Realizar atendimentos individuais dos usuários da Apae, a fim de treinar as habilidades motoras adquiridas, recuperar as habilidades perdidas, treinar novas habilidades dentro dos limites dos indivíduos e formas de adaptação ao ambiente.
5. Realizar acompanhamento e orientações às famílias, em relação à importância do posicionamento, estimulação motora, postura e atividades funcionais, as quais são repassadas durante os atendimentos.
6. Prescrição para aquisição de cadeira de rodas, eretores, andadores e órteses.
7. Adaptação das cadeiras de rodas, para melhor posicionamento do indivíduo, assim prevenindo surgimento de deformidades.
8. Encaminhamentos para médicos especialistas, exames e aplicação de toxina botulínica.
9. Proporcionar aos alunos independência funcional aprimorando suas potencialidades, aprendendo a conhecer a si próprio, quebrando barreiras e assim descobrindo a movimentar-se da melhor maneira.
10. Realizar visitas domiciliares para orientação *in loco*, quando necessário.
11. Realizar visitas ao Centro de Educação Infantil para triagem de bebês e crianças com suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.
12. Realizar assessorias nas escolas com alunos incluídos, prestando orientação aos profissionais.
13. Realizar ações de prevenção de deficiências na comunidade (palestras, oficinas, etc).

Papel da Nutrição na Apae



1. Realizar treinamento sobre aspectos higiênicos e sanitários da cozinha e dos alimentos para os funcionários da cozinha e distribuição/transporte dos alimentos.
2. Realizar treinamento sobre Boas Práticas em Unidade de Alimentação e Nutrição para os profissionais da cozinha e distribuição/transporte.
3. Treinamento para melhorar o atendimento em relação ao fluxo e agilidade na cozinha e nos atendimentos dentro do restaurante.
4. Escolha padronizada dos alimentos considerando a qualidade e o preço no mercado.
5. Treinamento dos funcionários da cozinha sobre reaproveitamento das sobras dos alimentos no pré-preparo.
6. Treinamento para o melhor aproveitamento de todos os alimentos desde o pré-preparo até a distribuição.
7. Auxiliar no sentido de captação de doações de alimentos e treinamento para melhor utilização dos mesmos e adaptação do cardápio conforme necessário.
8. Elaboração de cardápios para atender todos os tipos de dietas e com elaboração e inserção de novas receitas.
9. Treinamento sobre apresentação dos alimentos no Buffet e Prato Feito, para os profissionais responsáveis.
10. Treinamento para reutilizar de forma correta e segura as sobras limpas do Buffet.

11. Treinamento para readaptação do cardápio conforme as sobras limpas do Buffet.
12. Adequação alimentar para crianças com doenças metabólicas.
13. Repassar a todos os funcionários as informações citadas nos itens acima em forma de palestras e material impresso para que fiquem informados.
14. Disponibilizar horários individuais para esclarecimentos de dúvidas e informações adicionais a todos os funcionários.
15. Visita domiciliar para Orientação Nutricional aos pais e cuidadores das crianças especiais sempre que assim o desejarem.
16. Atendimento ambulatorial com avaliação Antropométrica e Nutricional.

Papel da Assistência Social na Apae

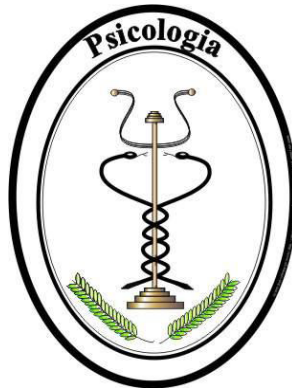


De acordo com o documento “Parâmetros para Atuação de Assistentes Sociais na Política de Assistência Social” elaborado pelo Conselho Federal de Serviço Social, seguem abaixo competências para o trabalho do assistente social:

1. Realizar estudos sistemáticos com a equipe dos CRAS e CREAS, na perspectiva de análise conjunta da realidade e planejamento coletivo das ações, o que supõe assegurar espaços de reunião e reflexão no âmbito das equipes multiprofissionais;
2. Contribuir para viabilizar a participação dos(as) usuários(as) no processo de elaboração e avaliação do plano político pedagógico;
3. Viabilizar acesso aos direitos civis, políticos e sociais da coletividade;

4. Estimular a organização coletiva e orientar(as) os usuários(as) e trabalhadores(as) da política de Assistência Social a constituir entidades representativas;
5. Instituir espaços coletivos de socialização de informação sobre os direitos socioassistenciais e sobre o dever do Estado de garantir sua implementação;
6. Identificação de demandas, fortalecimento do coletivo, formulação de estratégias para defesa e acesso aos direitos;
7. Realizar visitas, perícias técnicas, laudos, informações e pareceres sociais;
8. Realizar estudos socioeconômicos para identificação de demandas e necessidades sociais;
9. Organizar os procedimentos e realizar atendimentos individuais e/ou coletivos;
10. Exercer funções de direção e/ou coordenação;
11. Realizar estudo e estabelecer cadastro atualizado de entidades e rede de atendimentos públicos e privados;
12. Participar nos conselhos municipais, estaduais e nacional de Assistência Social na condição de conselheiro(a);
13. Prestar assessoria aos conselhos, na perspectiva de fortalecimento do controle democrático e ampliação da participação de usuários(as) e trabalhadores(as);
14. Organizar e coordenar seminários e eventos para debater e formular estratégias coletivas para materialização da política de Assistência Social;
15. Participar na organização, coordenação e realização de conferências municipais, estaduais e nacional de Assistência Social e afins;
16. Elaborar projetos coletivos e individuais de fortalecimento do protagonismo dos(as) usuários(as);
17. Acionar os sistemas de garantia de direitos, com vistas a mediar seu acesso pelos(as) usuários(as);
18. Supervisionar direta e sistematicamente os(as) estagiários(as) de Serviço Social.

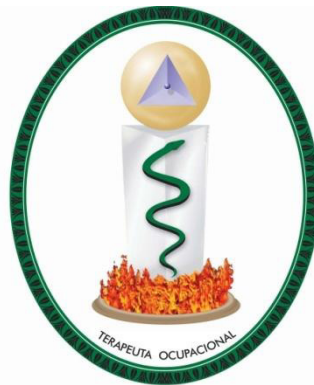
Papel da Psicologia na Apae



1. Realizar avaliações cognitivas e observação clínica que possam contribuir para a realização de diagnóstico diferencial de alunos, junto à equipe multidisciplinar.
2. Realizar acompanhamento das famílias das crianças/adolescentes atendidos, em grupo ou individualmente, proporcionando um espaço para que solucionem dúvidas e exponham suas angústias.
3. Realizar a orientação de pais e/ou responsáveis de como deve ser realizado o cuidado e a estimulação da criança/adolescente em sua casa.
4. Acompanhar o processo de inclusão dos alunos que saem da Apae e são inseridos em escolas de ensino regular, visando ao preparo tanto do aluno, quanto da escola e da família em relação às novas condições em que serão inseridos.
5. Desenvolver planos de reabilitação cognitiva individuais, para cada criança/adolescente atendido, a fim de proporcionar melhor qualidade de vida, com melhor desempenho na aprendizagem e em atividades cotidianas.
6. Desenvolver estratégias de prevenção de deficiências cognitivas e físicas, junto com os demais membros da equipe, que possam ser aplicadas na comunidade em geral, como por exemplo, a realização de palestras, a confecção de panfletos, entre outros.
7. Realizar o atendimento individual de crianças/adolescentes, a fim de promover a escuta deste aluno e realizar orientação.

8. Desenvolver palestras de orientação para os alunos atendidos, que abordem diferentes assuntos, como profissionalização, sexualidade, relacionamento interpessoal, entre outros.
9. Realizar o encaminhamento dos alunos que precisam ser atendidos em outros centros ou por outros profissionais, como neuropediatras, psiquiatras, pediatras, entre outros. É importante, também, sempre manter contato com os profissionais externos que atendem as crianças/adolescentes atendidos pela Apae.
10. Instrumentalização dos demais profissionais quanto às formas de estimulação das crianças/adolescentes, evitando a “superproteção”, o que não permitirá o desenvolvimento de potencialidades dos alunos.

Papel da Terapia Ocupacional na Apae



1. O profissional atua no atendimento, orientação e acompanhamento dos alunandos.
2. O profissional avalia e trabalha as atividades funcionais, senso, percepção dos alunandos, socializando e valorizando-os como pessoa, levando em consideração suas limitações e potencialidades.
3. O profissional procurar habilitar e reabilitar os alunandos, cuja capacidade de desempenho das habilidades essenciais que estejam comprometidas por distúrbio do desenvolvimento, motor, cognitivo, de envelhecimento e afetivo/emocional.

Papel da Odontologia na Apae



1. Prestar assistência odontológica aos alunandos.
2. Diagnosticar e tratar situações de risco para infecção bucal.
3. Palestras educativas aos alunandos e familiares sobre os cuidados para uma boa higiene bucal.
4. Atividades recreativas com os alunandos e ensinar o procedimento de escovação acompanhada e orientada pelo profissional.

Papel do Neurologista, Neuropediatria e do Psiquiatra na Apae

1. Procurar reconhecer, diagnosticar e avaliar as condições físicas e mentais dos alunandos que são encaminhados pela equipe multidisciplinar.
2. Realizar uma entrevista psiquiátrica para obter informações necessárias sobre o paciente.
3. Solicitar exames complementares específicos para que possam auxiliar na confirmação diagnóstica e estabelecer o tratamento necessário.
4. Reavaliação dos alunandos.
5. Prescrição de medicamentos controlados.
6. Orientações aos familiares dos alunandos.

Erlane Marques Ribeiro
Dr. Rui Fernando Pilotto
Elaine Lustosa Mendes

No presente capítulo do Documento Norteador na área de Prevenção e Saúde da Federação Nacional das Apaes, discorreremos sobre o Protocolo de Atendimento que poderá ser aplicado na Consulta de Genética Clínica. Agradecemos a nossa colega Dra. Erlane Marques Ribeiro, que nos autorizou inserir aqui parte de sua publicação de 2005, intitulada *Semiologia em Genética Clínica*, com a inclusão de pequenas modificações e, assim, podermos dar uma contribuição aos nossos colegas médicos que prestam atendimento aos assistidos das Apaes, no sentido de terem um roteiro de como assinalar os dados obtidos durante o procedimento de entrevista e do exame físico dos mesmos.

Dessa forma, tem-se a intenção de torná-lo instrumento prático para os médicos de diferentes especialidades que atuam nas Apaes e que necessitam analisar os dados de cada um dos atendidos em uma determinada unidade, quando de uma discussão clínica de uma determinada pessoa.

Como na maioria das especialidades que valoriza o raciocínio clínico para o diagnóstico correto, em genética médica e clínica não é diferente, e, para tanto, necessitamos de uma anamnese e exame clínico detalhados. A anamnese só pode ser bem realizada se soubermos as perguntas adequadas a realizar, como ordená-las e por que é relevante fazê-las. Segundo os bons preceitos da semiologia, o exame físico deve ser realizado após a anamnese, embora façamos observações clínicas no decorrer dela.

Considerando que em um percentual alto dos assistidos das Apaes a etiologia da deficiência intelectual e malformações congênitas seja de etiologia genética, o exame clínico do médico geneticista requer maior observação do que o dos outros especialistas da área médica, além da mensuração de dados antropométricos, que é uma etapa importante. A classificação desses dados em suas respectivas tabelas de normalidade é um instrumento necessário na detecção de achados dismórficos. Apesar dos avanços na investigação etiológica da deficiência intelectual, cerca de 40 a 60% dos pacientes permanece com deficiência intelectual de causa indefinida, ou seja, idiopática.

A obtenção da genealogia, como foi relatado em capítulo anterior sobre o registro gráfico da história familiar, é outra etapa de grande importância na consulta de avaliação genética, pois pode determinar o padrão de herança da entidade em questão, bem como encontrar outros indivíduos afetados, ou que estão sob risco de vir a apresentar a mesma doença no futuro, auxiliando dessa forma na determinação do risco de recorrência.

Desta forma, a partir das etapas pré-estabelecidas o médico, clínico geral, pediatra, neuropediatra, neurologista e geneticista que atuam nas Apaes podem raciocinar para solicitar os exames laboratoriais, que são complementares para a confirmação da hipótese diagnóstica levantada.

Está no nosso plano informatizar a ficha clínica que apresentaremos a seguir, com o intuito de possibilitarmos a montagem de um banco de dados dos assistidos das Apaes e, com isso, realizarmos pesquisas do ponto de vista clínico, auxiliando aqueles casos que ainda estão sem diagnóstico sindrômico, e oferecer aos pais o procedimento de aconselhamento genético.

Protocolo de Atendimento - Consulta de Genética Clínica

Data: __ / __ / 2019

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

DNV: _____ **Data nascimento:** __ / __ / __ **Idade:** _____

Sexo: () Feminino () Masculino () Ambíguo

Endereço: _____

Bairro: _____ **Cidade:** _____ **UF:** _____

CEP: _____ **Telefone:** (____) _____ / **Celular:** (____) _____

Nome da Mãe: _____

DN: ___ / ___ / ___

E-mail: _____

Nome do Pai: _____

DN: ___ / ___ / ___

E-mail: _____

QUEIXA PRINCIPAL

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

GRAVIDEZ

Duração da gestação: _____ semanas/meses

Pré-natal: () Não () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre

Instituição responsável: _____

Mês de início dos movimentos fetais: _____

Hipertensão arterial: () Não sabe () Não () Sim

Ganho de peso: () Não sabe () Não () Sim: _____ Kg

Intercorrências gestacionais:

Intercorrência	Mês	Observação
Hemorragia Vaginal		
Processo Febril		
Vômitos		
Anomalias Renais		
Doenças Agudas		
Doenças Crônicas		
Exposição a Raio X		
Outros		

Medicamentos utilizados durante a gravidez: () Não () Sim

Ácido fólico, analgésicos, anestésicos, antibióticos, anti-eméticos, anoréxicos, anovulatórios, corticóides, hormônios, diuréticos, drogas alucinogênicas (incluindo maconha), ferro, medicamentos hipotensores, vitaminas etc.

Medicamento	Dose	Período	Reação Adversa

(Quando não souber informar a dose, assinalar "D", desconhecida)

Bebidas alcoólicas durante a gravidez:

Bebida	Dose	Período	Reação Adversa

Tabagismo durante a gestação: () Não () Sim

Número médio de cigarros fumados por dia: _____

Uso de anticoncepcional antes da gravidez: () Não () Sim

Nome: _____ **Período:** _____

Data da última menstruação: __/__/__

Engravidou na vigência de uso de anticoncepcionais: () Não () Sim

Tentativa de aborto: () Não () Sim

Método: _____ **Período:** _____ **Resultado:** () óbito () Não

PARTO

Parto: () Simples () Gêmeos () Trigêmeos

Tipo de parto: () Cesariana () Normal () Fórceps () Outro

Local do parto: () Hospitalar () Domiciliar () Outro

Apresentação fetal: () Cefálica () Pélvica () Transversa

IG: _____ **Peso:** _____ g **Estatura:** _____ cm **PC:** _____ cm

Escore de Apgar: 1º min _____ ; 5º min _____

Líquido amniótico: _____

Berço: () Não sabe () Comum () Aquecido () Incubadora

Assistência ventilatória: () Não sabe () Não () Sim

Choro: () Não sabe () Rápido () Demorado () Miado de gato

Cianose: () Não sabe () Não () Sim

Hipotonia: () Não sabe () Não () Sim

Sucção: () Normal () Deficiente

Convulsões: () Não () Sim

Suor/Urina: () Odor de ninho de rato () Chulé () Adocicado

Irritabilidade: () Não () Sim

Febre: () Não () Sim

Icterícia: () Até 24h () De 24-48h () Após 48h

Fototerapia: () Não () Sim

Transfusão exsanguínea: () Não () Sim

RECÉM-NASCIDO

Fechamento da fontanela anterior:

() Não sabe () Não () 9-17º mês () 18-24º mês () Após 2º ano

Aparecimento do primeiro dente:

() Não sabe () Não () 5-7º mês () 8-12º mês () 13-18º mês () 19-24º mês
() Após 2º ano

Antecedentes clínicos:

Especificar a doença (amigdalite, catapora, coqueluche, desidratação, desnutrição, enterocolite, infecção do trato urinário, meningite, pneumopatias, rinofaringite etc.)

Doença	Idade	Terapêutica	Observações

Antecedentes cirúrgicos: () Não () Sim

Cirurgia	Idade	Complicações	Observações

DESENVOLVIMENTO

Firmou a cabeça: _____ Sentou sem apoio: _____ Sentou com apoio: _____

Andou: _____ Primeiras palavras: _____ Primeiras frases: _____

Controle diurese diurna: _____ Noturna: _____ Controle fecal: _____

Lê: _____ Escreve: _____ Faz contas: _____

Convulsões: () Não () Sim

Hiperatividade: () Não () Sim

Distúrbio do comportamento: () Não () Sim

Escolaridade: () Não () Escola especial () Escola regular

Fisioterapia: () Não () Sim - Desde: __ / __ / __

Fonoaudiologia: () Não () Sim - Desde: __ / __ / __

Terapia ocupacional: () Não () Sim - Desde: __ / __ / __

Exame Físico

BIOMETRIA

Estatura: _____ Envergadura: _____ Peso: _____ PC: _____ DAP: _____

BA: _____ DICI: _____ DICE: _____ PT: _____ DIM: _____

Comprimento da palma da mão: _____ Comprimento do dedo médio: _____

Segmento superior: _____ Segmento inferior: _____

Hemi-hipotrofia: _____

PA

MSD: _____ MSE: _____ MMII: _____ FC: _____ P: _____

FACIES

() Típico () Atípico

Tipo: _____

FACE

- NDN Assimetria facial Face achatada
 Face ovalada Face triangular Hemangioma plano de glabella

PELE E ANEXOS

- NDN Nevos pigmentados Neurofibromas
 Hemangiomas Teleangectasias Manchas café-com-leite
 Nódulos subcutâneos Manchas hipocrômicas Manchas hiperocrômicas
 Sardas axilares Xantomas Aumento da elasticidade da pele
 Estrias Acnes Lesões bolhosas
 Lesões vesiculosas Lesões queratinizantes Quelóides
 Eczemas Fotossensibilidade Lipodistrofia

Tecido celular subcutâneo:

- médio escasso abundante ausente turgor normal

PELOS

- NDN Áreas de aplasia do couro cabeludo Alopecia parcial
 Alopecia total Excesso de redemoinhos no couro cabeludo Hirsutismo
 Hipotricose Cabelos finos e quebradiços

UNHAS

- NDN

Mãos: hipoplasia agenesia displasia

Pés: hipoplasia agenesia displasia

- Unhas hiperconvexas Unhas largas Unhas estreitas
 Unhas pequenas
 Estrias transversais

CRÂNIO

- () NDN () Microcefalia () Macrocefalia
() Braquicefalia () Dolicocefalia
() Escafocefalia () Plagiocefalia () Trigocefalia () Hidrocefalia
() Turricefalia () Fontanelas amplas. Medida: _____ () Occipital plano
() Occipital proeminente () Abaulamento frontal () Glabela proeminente
() Assimetria craniana () Crânio em trevo
() Fechamento das fontanelas precoce () Fechamento das fontanelas tardio
() Craniotabas () Encefalocele () Cavalgamento ósseo

ORELHAS

- () NDN () Anotia () Assimetria () Criptotia () Poliotia
() Sinotia () Implantação baixa () Posteriorizada () Em abano
() Microtia () Macrotia () Apêndices auriculares () Fístulas
() Conduto auditivo externo ausente () Conduto auditivo externo atrésico
() Ausência pavilhão auricular () Sulcos lineares à D () Sulcos lineares à E
() Fossetas D () Fossetas E () Lobo ausente D () Lobo ausente E
() Lobo aderido D () Lobo aderido E () Lobo bífido D () Lobo bífido E

OLHOS

- () NDN () Assimetria () Sinofrismo () Blefarofimose
() Telecanto () Hipertelorismo () Hipotelorismo () Sobrancelhas finas e arqueadas
() Fendas palpebrais mongolóides () Fendas palpebrais antimongolóides
() Prega epicântica externa D () Prega epicântica interna D
() Prega epicântica externa E () Prega epicântica externa E
() Anoftalmia D () Anoftalmia E () Ciclopia () Sinoftalmia
() Criptoftalmia () Microftalmia D () Microftalmia E () Exoftalmia

- Órbitas fundas Buftalmia Ptose palpebral D Ptose palpebral E
 Dermóides epibulbares Coloboma: íris esclerótica pálpebra
 Aniridia Esclerótica azulada Íris estrelada Manchas na íris
 Heterocromia de íris Opacidade de córnea Catarata
 Nistagmo horizontal Nistagmo vertical
 Estrabismo divergente D Estrabismo divergente E
 Estrabismo convergente D Estrabismo convergente E
 Entrópio D Entrópio E Ectrópio D Ectrópio E

NARIZ

- NDN Arrinia Polirrinia Prospócia
 Prega nasolabial profunda Prega nasolabial ausente
 Nariz em sela Nariz pequeno Nariz proeminente Nariz bulboso
 Nariz achatado Nariz largo Nariz estreito Perfil reto
 Perfil côncavo Perfil convexo Ponte nasal achatada
 Ponte nasal bífida Ponte nasal estreita Ponte nasal larga Hipoplasia malar
 Asa do nariz larga Asa do nariz estreita Narinas pequenas
 Narinas antevertidas Narinas largas Narinas estreitas
 Narinas assimétricas Narinas proeminentes
 Septo largo Septo estreito Septo desviado Septo pequeno
 Septo curto Columela hipoplásica Columela arredondada
 Hemangioma plano Atresia de coana D Atresia de coana E

REGIÃO PERIORAL

- NDN Filtro nasal curto Filtro nasal longo Filtro nasal hipoplásico
 Hipoplasia malar Hipoplasia maxilar Micrognatismo
 Retrognatismo Prognatismo Fissura de face

BOCA

- NDN Macrostomia Microstomia
 Comissuras bucais desviadas para baixo Lábio leporino Lábios volumosos
 Lábios finos Boca de carpa Fenda palatina Palato alto
 Palato ogival Macroglossia Microglossia Língua fendida
 Língua protusa Língua supranumerária Língua escrotal
 Úvula bífida Glossoptose Gengiva hipertrofiada
 Freio lingual curto Freio lingual múltiplo Tremor de língua
 Voz anasalada Distúrbio da fala Fossetas em lábio inferior
 Fossetas em lábio superior Máculas Hamartomas
 Hiper mobilidade

ANOMALIAS DENTAIS

- NDN Incisivo central único Taurodontia Hipodontia
 Hiperdontia Macrodontia Microdontia Dentes cuneiformes
 Hipoplasia de esmalte Diastema Alteração da dentina
 Erupção de dentes precoce Erupção de dentes tardia Mal-alinhamento

PESCOÇO

() NDN () Cistos () Fístulas () Pescoço curto () Pescoço alado

Tireóide: () hipoplasia () hiperplasia

() Torcicolo congênito () Hemangioma plano na nuca

() Implantação de cabelos baixa () Implantação de cabelos alta

TÓRAX

() NDN () Estreito () Curto () Largo () Em sino () Em barril

() Assimétrico () Esterno curto () Peito escavado () Carenado

() Tórax pequeno () Defeitos costais () Distância intermamilar aumentada

() Mamilos hipoplásicos () Mamilos supernumerários

() Mamilo ausente à D () Mamilo ausente à E

() Pterigium axilar () Ombros largos () Ombros estreitos

() Ombros rodados internamente () Ombros deslocados

() Clavículas hipoplásicas () Clavículas altas

SEMIOLOGIA CARDIO-PULMONAR

() NDN

() Anormal

Descrever resultados anormais detectados por ausculta:

ABDOME

- NDN Plano Globoso Escavado Hérnia umbilical
 Hérnia epigástrica Hérnia inguinal à D Hérnia inguinal à E
 Hérnia difragmática
 Diástase de músculos retos abdominais Onfalocele Gastrosquise
 Hepatomegalia Esplenomegalia Tumorações anormais palpáveis
 Hipoplasia muscular Artéria umbilical única Persistência do úraco

GENITAIS MASCULINOS

- NDN Criptorquidia à D Criptorquidia à E Anorquidia à D
 Anorquidia à E Microquidia Macroquidia Pênis curvo
 Micropênis Macropênis Ausência de falus Hérnia
 Hidrocele Hipospádia Epispádia
 Ausência ou escassez de pelos pubianos Puberdade precoce
 Puberdade tardia Escroto em cachecol Extrofia de cloaca
 Extrofia de bexiga Transposição penoescrotal

GENITAIS FEMININOS

- NDN Hipoplasia de grandes lábios Hiperplasia de grandes lábios
 Clitoromegalia Ausência de clitóris Clitóris duplo Hímen imperfurado
 Despigmentação dos grandes lábios Ausência ou escassez de pelos pubianos
 Puberdade precoce Puberdade tardia Transposição
 Hipoplasia de genitália Hiperplasia de genitália Sinéquia

GENITAIS AMBÍGUOS

- NDN Hipertrofia de clitóris
- Hipertrofia de clitóris com fusão posterior dos grandes lábios
- Hipertrofia de clitóris com fusão dos grandes lábios envolvendo o seio urogenital
- Falo pouco desenvolvido com orifício urogenital único na base com aspecto de hipospadia perineal recoberto por capa prepucial incompleta com fusão completa de grandes lábios
- Genitália masculina com sacro escrotal achatado e vazio
- Outra descrição:

REGIÃO ANAL E PERINEAL

- NDN Fístulas Apêndices Pólipos Incontinência fecal
- Ânus imperfurado Ânus posteriorizado Atresia anal

COLUNA VERTEBRAL

- NDN Escápulas aladas Tronco curto Gibosidade dorsal
- Apêndice pré-sacral Fóvea coccígea Cifose Lordose lombar
- Escoliose Mielomeningocele Meningocele Fosseta pré-sacral
- Seio pilonidal Teratoma sacrococcígeo Agenesia de sacro Raquisquise

MEMBROS SUPERIORES

- NDN Cúbito valgo Mãos pequenas Mãos grandes
- Hipoplasia de metacarpo Polidactilia pré-axial à D Polidactilia pré-axial à E
- Polidactilia pós-axial à D Polidactilia pós-axial à E Braquidactilia
- Aracnodactilia Clinodactilia Sindactilia parcial Sindactilia total

- Ectrodactilia Implantação proximal de dedos Dedos finos
 Hipoplasia da falange média do 5º dedo 2º e 5º dedos sobre o 3º e o 4º
 Edema linfangiectásico das mãos Prega palmar única D E
 Prega de flexão única no 5º dedo D E Baqueteamento
 Dedos em tridente Aqueiria Hemimelia Focomelia Amelia
 Adactilia Hipofalangia Afalangia Oligofalangia Fraturas
 Hemihipertrofia Hemiatrofia Alargamento articular Mão em garra
 Hiperextensão articular Luxação Pterigium cubital Sinostose radioulnar
 Restrição articular Punho caído Polegar espatulado Polegar bífido
 Polegar caroneiro Polegar apendiculado Polegar trifalangeano
 Desvio ulnar dos dedos Anel de constrictão Sobreposição de dedos
 Hipoplasia ténar Hipoplasia hipoténar Displasia rizomélica
 Displasia acromélica Displasia mesomélica

MEMBROS INFERIORES

- NDN Hemihipertrofia à D Hemihipertrofia à E Hemiatrofia à D
 Hemiatrofia à E Coxa valga Coxa vara Pés pequenos
 Pés grandes Hálux bífido alargado
 Hipoplasia de matatarsianos Sobreposição de dedos
 Distância aumentada entre o hálux e o 2º dedo
 Polidactilia pré-axial à D à E Polidactilia pós-axial à D à E
 Braquidactilia Aracnodactilia Clinodactilia Sindactilia parcial
 Sindactilia total Metatrasso curto Anel de constrictão Pé plano
 Pé torto congênito à D à E Pregas verticais na planta dos pés
 Calcâneo proeminente Pés em mata borrão Pterigium poplíteo
 Edema linfangiectásico dos pés Geno valgo Geno varo Luxações
 Ausência de patela Restrição articular Hiperextensão articular
 Luxação do quadril Apodia Hemimelia Focomelia
 Amelia Adactilia Hipofalangia Afalangia Oligofalangia
 Displasia rizomélica Displasia acromélica Displasia mesomélica

MUSCULATURA-TROFISMO

() Normotrófica () Hipotrófica () Hipertrófica () Agenesia muscular congênita

MUSCULATURA-TONICIDADE

() Normotônica () Hipotônica () Hipertônica

EXAME NEUROLÓGICO

Atitude: () Atípica () Típica Tipo: _____

Marcha: () Normal () Alterada Tipo: _____

Força muscular: () Normal () Plegias () Paresias

Tônus muscular: () Simétrico () Assimétrico

Equilíbrio: () Normal () Alterado

Coordenação motora: () Normal () Alterada

Movimentos involuntários:

() Ausente () Coréia () Atetose () Balismo () Tremores

Reflexos miotáticos:

() Normais () Ausentes () Diminuídos () Exacerbados

Nervos cranianos: () Normais () Alterados

Linguagem: () Normal () Alterada

Audição: () Normal () Alterada

Visão: () Normal () Alterada

Fundo de olho: () Normal () Alterado

Sensibilidade superficial: () Normal () Alterada

Teste neurológico rápido:

- Reação pupilar à luz e acomodação (II, III);
- Campos visuais;
- Acuidade visual e auditiva;
- Movimentos oculares (III, IV, VI);
- Mordida e deslizar da mandíbula bilateralmente (V);
- Apertar os olhos e mostrar os dentes (VII);
- Falar *ahh* (XI);
- Levantar os ombros (XI);
- Protrusão da língua;
- Manter os braços estendidos e supinados;
- Teste do dedo-nariz;
- Movimentos alternantes de mão;
- Oposição dedo-polegar individual;
- Marcha dedo-calcanhar;
- Base alargada / assimetria de marcha;
- Sinal de fraqueza muscular proximal (vivo-morto);
- Sinal de Gower;
- Reflexo plantar;
- Achados neurocutâneos.

EXAMES COMPLEMENTARES

Teste do Pezinho: () Não () Normal () Alterado _____

BEIMetabolismo: () Não () Normal () Alterado _____

Espectometria de Massa: () Não () Normal () Alterado _____

Cariótipo: () Não () Normal () Alterado _____

Raio X: () Não () Normal () Alterado _____

Tomografia Computadorizada : () Não () Normal () Alterado _____

Ressonância Magnética: () Não () Normal () Alterado _____

Fish: () Não () Normal () Alterado _____

CGH-array: () Não () Normal () Alterado _____

MLPA: () Não () Normal () Alterado _____

Exoma: () Não () Normal () Alterado _____

SUMÁRIO DOS SINAIS DISMÓRFICOS

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Fotografia do rosto, tipo 3x4 para uso na plataforma *Face2Gene.com*



HIPÓTESE DIAGNÓSTICA / DIAGNÓSTICO / CID

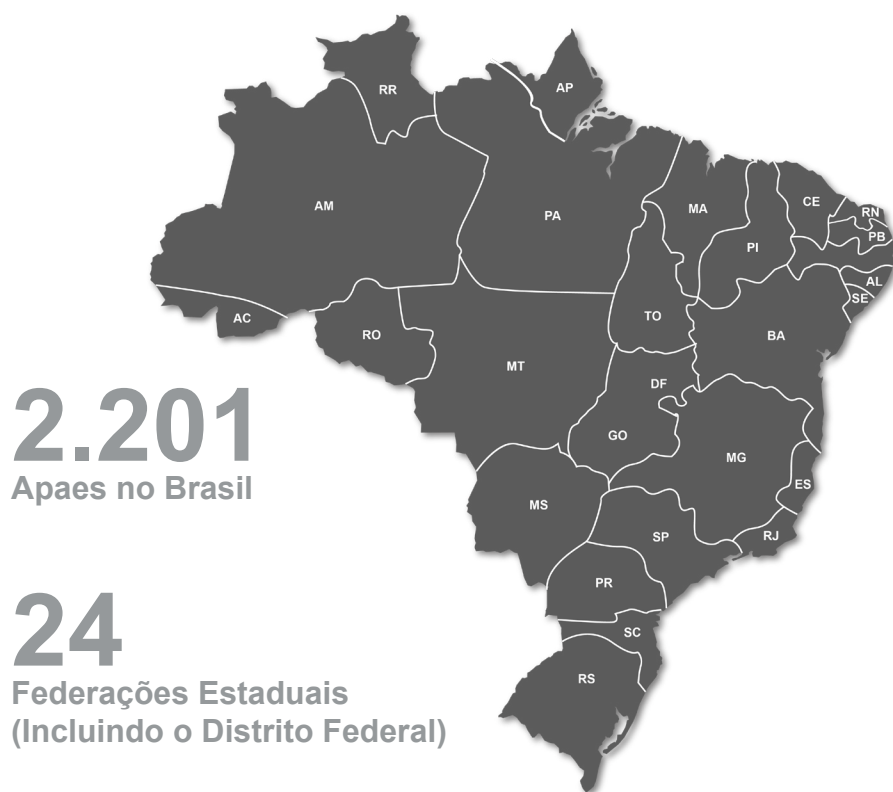
CONDUTA

HEREDOGRAMA

Rui Fernando Pilotto
Arthur Arenas Périco³³
Julia de Oliveira Barbosa³⁴
Augusto César da Silva³⁵

Ao finalizarmos o presente Documento Norteador de Prevenção e Saúde da Federação Nacional das Apaes (Fenapaes), faz-se necessária a menção dos locais onde são prestados os atendimentos na área de Genética Médica e Clínica nos diferentes estados da federação. A presente relação poderá ser encontrada em parte no sítio eletrônico da Sociedade Brasileira de Genética Médica³⁶.

A Apae está presente em todos os estados do Brasil



33 Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Cesumar, Maringá, Paraná.

34 Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná.

35 Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná.

36 www.sbgm.org.br

SERVIÇOS DE GENÉTICA MÉDICA NA REGIÃO CENTRO-OESTE DO BRASIL

DISTRITO FEDERAL

Ambulatório e Laboratório de Genética Clínica do Hospital Universitário de Brasília da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Campus Universitário Darcy Ribeiro, SGAN, quadra 605, Avenida L 2, Asa Norte, Brasília (DF) - CEP: 70840-901

Responsável: Iris Ferrari / Mara Santos Cordoba

E-mail: genclin@unb.br / marasan@unb.br

Telefone: (61) 3107-1702

Instituto de Genética Médica de Brasília

Responsável: Renata Lazari Sandoval

Endereço: SGAS 613/614 Centro Médico Vitrium, L2 Sul, Lote 99, Sala 165, Asa Sul - Brasília (DF) - CEP: 70200-730

<http://www.geneticamedicabrasilia.com.br> / ola@geneticamedicabrasilia.com.br

Telefone: (61) 3346-9421

Núcleo de Genética do Hospital de Apoio de Brasília

SAIN, quadra 4, Asa Norte, Brasília (DF) - CEP: 70620-000

Responsável: Giselle Adjuto

Talyta Matos – talytamatos@hotmail.com

E-mail: nucleodegeneticadf@yahoo.com.br

Telefone: (61) 3343-2104 / (61) 3905-4681

Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor

SMHS, quadra 301, bloco A, Brasília (DF) - CEP: 70375-901

Responsável: Carlos Eduardo Speck Martins

E-mail: speck@bsb.sarah.com

Telefone: (61) 3321-1500

ESTADO DE GOIÁS

Apae de Anápolis

Endereço: Rua Zaqueu Crispim, Qd.02, Lt. 02 – Bairro Bouganville, Anápolis (GO)
CEP: 75.075-560

Responsável: Thaís Bomfim Teixeira

Email: thaisbteixeira@gmail.com

Telefone: (62) 3098-3535

Hospital das Clínicas da UFG

Endereço: 1ª Avenida, S/N - Setor Leste Universitário, Goiânia (GO) - CEP: 74605-020

Telefone: (62) 3269-8200

Responsável: Thaís Bomfim Teixeira

Email: thaisbteixeira@gmail.com

ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL

Ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian

Avenida Senador Filinto Muller, s/n, Vila Ipiranga, Campo Grande (MS) - CEP: 79080-190

Responsável: Liane De Rosso Giuliani

E-mail: liane.giuliani@gmail.com

Telefone: (67) 3345-3145

ESTADO DO MATO GROSSO

Oncomed

Marcial Francis Galera

Rua Comandante Costa, 1495, Centro Sul - Cuiabá (MT) - CEP: 78020-400

<http://www.oncomedmt.com.br> - fgalera@uol.com.br

Telefone: (65) 3615-5221

Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Hospital Universitário Júlio Muller da Universidade Federal do Mato Grosso

Rua Luis Phelipe Pereira Leite, s/n – Alvorada, Cuiabá (MT) - CEP: 78048-902

Responsável: Maria de Fátima Carvalho Ferreira

Telefone: (65) 3615-7366

Site: <http://www.hujm.ufmt.br>

SERVIÇOS DE GENÉTICA MÉDICA NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL

ESTADO DE ALAGOAS

Allia - Medicina Infantil

Responsável: Larissa Sampaio De Athayde Costa

Endereço: Rua Ubiraci Costa Ferreira, 193 sala 05, Jatiúca - Maceió (AL)

CEP: 57036-780

Telefone: (82) 98218-3136



Casa do Pezinho – Programa Nacional de Triagem Neonatal – Maternidade Escola Santa Mônica (MESM) da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Endereço: Avenida Comendador Leão, 1331, Poço - Maceió (AL) - CEP: 58025-000
Responsável: Reinaldo Luna de Omena Filho
E-mail: reinaldo.luna@gmail.com
Telefone: (82) 3315-4444

Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas - HUPAA-UFAL

Endereço: Avenida Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - Maceió (AL)
CEP: 57072-970
Responsável: Isabella Lopes Monlleó
E-mail: Isabella.monlleo@gmail.com
Telefone: (82) 3202-3896

ESTADO DA BAHIA

Clínica CEHON

Responsável: Larissa Souza Mario Bueno
Endereço: Av. Araújo Pinho, 439, Canela, Salvador (BA) - CEP: 40110-150
site: <http://www.clinicacehon.com.br/>
Telefone: (71) 3496-3744

Hospital Universitário Professor Edgard Santos

Responsável: Angelina Xavier Acosta
Endereço: Rua Doutor Augusto Viana, s/n sexto andar, Serviço de Genética Médica, Canela, Salvador (BA) - CEP: 40110-060
Site: <http://www.complexohupes.ufba.br/> / E-mail: axacosta@ufba.br
Telefone: (71) 3283-8109

Hospital Universitário Professor Edgard Santos UFBA

Responsável: Diego Santana Chaves Geraldo Miguel
Endereço: Rua Dr Augusto Viana, s/nº, Canela, Salvador (BA) - CEP: 40110-060
Site: <http://www.complexohupes.ufba.br/> / E-mail: diegoscgmiguel@yahoo.com.br
Telefone(s): (71) 3283-8109 / (71) 3283-8107

Laboratório DNA

Responsável: Diego Santana Chaves Geraldo Miguel
Endereço: Rua Oswaldo Cruz, 480, Rio Vermelho - Salvador (BA) - CEP: 41940-000
Site: <http://www.dnagenetica.com.br/> / E-mail: diegoscgmiguel@yahoo.com.br
Telefone: (71) 3032-7138

Serviço de Genética do Hospital Geral Roberto Santos

Endereço: Rua Direta do Saboeiro, s/n, Cabula - Salvador (BA)

Responsável: Helena Pimentel

E-mail: hpimentel19@yahoo.com.br

Telefone: (71) 9132-7358

Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia - HUPES

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº, Canela - Salvador (BA)

Responsável: Angelina Acosta

E-mail: genetica@hupes.ufba.br

Telefone(s): (71) 3283-8109 / (71) 3283-8107 / (71) 3283-8108

Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Apae de Salvador

Endereço: Alameda Verona, 32, Pituba - Salvador (BA)

Responsável: Maria Inês Fontes / Helena Pimentel

E-mail: genetica@apaesalvador.org.br

Telefone: (71) 3270-8349

Setor de Genética do Hospital SARAH Salvador

Endereço: Avenida Tancredo Neves, 2782, Salvador (BA)

Responsável: Kátia de Albuquerque Coelho

E-mail: katia@ssa.sarah.br

Telefone(s): (71) 372-3224 / (71) 372-3333

ESTADO DO CEARÁ**Apae de Fortaleza**

Rua Rogaciano Leite, 2001, Guararapes - Fortaleza (CE)

Responsável: Denise Carvalho / Ellaine Carvalho

Centro de Genética Médica CREOM

Responsável: Denise Carvalho de Andrade

Endereço: Avenida Dom Luís, 1233 Sala 1306, Meireles - Fortaleza (CE)

CEP: 60160-230

E-mail: geneticamedicaceara@gmail.com

Telefone(s): (85) 3486-6221 / (85) 9 8658-6221 / (85) 9 9684-5935

Centro de Genética Médica - CREOM

Responsável: Ellaine Doris Fernandes Carvalho

Endereço: Avenida Dom Luís, 1233 sala 1306, Meireles - Fortaleza (CE)

CEP: 60160-230

E-mail: geneticamedicaceara@gmail.com

Telefone(s): (85) 9 9753-5383 / (85) 3486-6221



Hospital Infantil Albert Sabin

Rua Tertuliano Sales, 544, Vila União - Fortaleza (CE)

Responsável: Erlane Marques Ribeiro

E-mail: erlaneribeiro@yahoo.com.br

Telefone: (85) 3101-4290

Hospital Walter Cantídio - UFC

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo - Fortaleza (CE)

CEP: 60430-370

Responsável: Denise Carvalho

Maternidade Escola Assis Chateaubriand - UFC

Rua Coronel Nunes de Melo, s/n, Rodolfo Teófilo - Fortaleza (CE) - CEP: 60430-270

Responsável: Denise Carvalho

Neurogenetics

Responsável: Erlane Marques Ribeiro

Endereço: Rua Gilberto Studart, 55 214-215, Cocó - Fortaleza (CE)

CEP: 60442-510

E-mail: erlaneribeiro@yahoo.com.br

Telefone(s): (85) 98148-0180 / (85) 3111-5557

Universidade Estadual do Ceará - UECE

Endereço: Avenida Paranjana, 1700, Fortaleza (CE)

Responsável: Denise Carvalho

E-mail: erlaneribeiro@yahoo.com.br

Telefone(s): (85) 98148-0180 / (85) 3111-5557

ESTADO DO MARANHÃO**Serviço de Genética Médica da Maternidade Marly Sarney**

Endereço: Avenida Jerônimo de Albuquerque, s/n, Cohab Anil III - São Luis (MA)

CEP: 65051-210

Responsável: Maria Juliana Rodovalho Doriqui

E-mail: geneticamedicama@gmail.com

Telefone(s): (98) 3245-2757 / (98) 3245-4131

Serviço de Genética Médica do Hospital Infantil Juvêncio Mattos

Endereço: Rua de São Pantaleão, s/n, Centro - São Luis (MA) - CEP: 65015-460

Responsável: Maria Juliana Rodovalho Doriqui

E-mail: geneticamedicama@gmail.com

Telefone(s): (98) 3232-6566 / (98) 3232-6635

Serviço de Genética Médica do Hospital São Domingos

Endereço: Avenida Jerônimo de Albuquerque, 540, Cohama - São Luis (MA)

CEP: 65060-645

Responsável: Maria Juliana Rodovalho Doriqui

E-mail: geneticamedicama@gmail.com

Telefone(s): (98) 3216-8220 / (98) 3216-8611 / (98) 3216-8100

Serviço de Genética Médica do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Maranhão - Apae São Luís

Endereço: Avenida Granja Barreto, s/n, Outeiro da Cruz - São Luis (MA)

CEP: 65040-620

Responsável: Maria Juliana Rodovalho Doriqui

E-mail: geneticamedicama@gmail.com

Telefone(s): (98) 3216-4213 / (98) 3216-4261

ESTADO DA PARAÍBA

Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande

Endereço: Rua Carlos Chagas, s/n, Campina Grande (PB)

Responsável: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

E-mail: paulafvmedeiros@gmail.com

Telefone: (83) 8812-8409

Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa – PB

João Pessoa / PB

Responsável: Tereza Helena Tavares Mauricio

E-mail: terezahelena@zipmail.com.br

Telefone: (83) 216-7308

ESTADO DE PERNAMBUCO

Ambulatório de Hematogenética e Doenças Raras do Serviço de Onco-Hematologia e Hemoterapia Pediátrica e Neonatal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco - HC - UFPE

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 3º Andar do Prédio de Ambulatórios do HC Cidade Universitária - Recife (PE) - CEP: 50670-901

Responsável: Ian Feitosa

E-mail: ian1206@hotmail.com

Telefone: (81) 212-6372

Serviço de Genética Médica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP

Endereço: Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista - Recife (PE) - CEP: 50070-550

Responsável: Andréa de Rezende Duarte

E-mail: andrea.rezende@uol.com.br

Telefone(s): (81) 2122-4107 / (81) 2122-4100

ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE

Centro de Reabilitação Infantil

Endereço: Av. Alexandrino de Alencar, 1900, Tirol - Natal (RN) - CEP: 59015-350

Responsável: João I C F Neri

E-mail: jineri@uol.com.br

Telefone: (84) 3232-6681 / (84) 3232-6679

João Ivanildo da Costa Ferreira Neri

Endereço: Rua Major Laurentino de Moraes, 1220, Tirol - Natal (RN)

CEP: 59020-390

Site: <http://dnacenter.com.br> / E-mail: outlook2@dnacenter.com.br

Telefone(s): (84) 3222-6001 / (84) 9 9997-0221

Unidade Docente Assistencial “Governador Aluísio Alves”

Endereço: Rua Aspirante Santos, 1223, Santos Reis - Parnamirim (RN)

CEP: 59141-155

Responsável: João I C F Neri

E-mail: jineri@uol.com.br

Telefone: (84) 3645-6136

ESTADO DO SERGIPE

Hospital Universitário – Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Rua Cláudio Batista, s/n, Aracaju (SE)

Responsável: Anita Hermínia Oliveira Souza

Telefone(s): (79) 212-6666 / (79) 246-4523

SERVIÇOS DE GENÉTICA MÉDICA NA REGIÃO NORTE DO BRASIL

ESTADO DO ACRE

Ambulatório da Fundação Hospitalar do Acre

Endereço: Rodovia BR 364, km 02, Distrito Industrial, Rio Branco (AC)

CEP: 69914-220

Responsável: Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro

E-mail: bfrdrigues@gmail.com

Telefone: (68) 3227-8954

Hospital do Câncer de Rio Branco

Endereço: Rodovia BR 364, km 02, Distrito Industrial, Rio Branco (AC)

CEP: 69914-220

Responsável: Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro

E-mail: bfrdrigues@gmail.com

Telefone: (68) 3226-3306

Hospital da Criança e Maternidade Bárbara Heliodora

Endereço: Avenida Getúlio Vargas, 1446, Centro, Rio Branco (AC) - CEP: 69908-650

Responsável: Bethânia de Freitas Rodrigues Ribeiro

E-mail: bfrdrigues@gmail.com

Telefone: (68) 3224-7541

ESTADO DO AMAZONAS

Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Universitário

Endereço: Avenida Apurinã, 4, Pç 14 de Janeiro - Manaus (AM) - CEP: 69020-170

Responsável: Vania Mesquita Gadelha Prazeres

E-mail: vaniapraz@hotmail.com

Telefone(s): (92) 3305-4807 / (92) 3305-4808

Ambulatório de Genética Médica Apae de Manaus

Endereço: Avenida Perimetral, s/n, Parque Dez de Novembro - Manaus (AM)

CEP: 69055-040

Responsável: Vania Mesquita Gadelha Prazeres

E-mail: vaniapraz@hotmail.com



Centro de Reposição Enzimática da Fundação Hospitalar Adriano Jorge - FHAJ

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1778, Cachoeirinha - Manaus (AM) - CEP: 69065-001

Responsável: José Maria Cabral

E-mail: cabralendo@hotmail.com

Telefone(s): (92) 9982-2926 / (92) 3622-7696

Diagnóstico Clínico e Tratamento de Mucopolissacaridoses em Manaus-

Centro de Referência Fundação Hospital Adriano Jorge

Endereço: Rua Carvalho Leal, 1778, Cachoeirinha - Manaus (AM) - CEP: 69057-070

ESTADO DO PARÁ

Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Pará

Endereço: Avenida Augusto Corrêa, 1, Guamá, Belém (PA) - CEP: 66075-110

Responsável: Luiz Carlos Santana da Silva

E-mail: lcass@ufpa.br

Telefone: (91) 3201-7000

Serviço de Genética Médica do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

Endereço: Rua Oliveira Belo, 395, Umarizal, Belém (PA) - CEP: 66050-380

Responsável: Glória Colonelli

Site: <http://www.santacasa.pa.gov.br>

Telefone: (91) 4009-2200

Dra. Antonette Souto El Husny

Endereço: Avenida Senador Lemos, 791 Sala 2202, Umarizal - Belém (PA)

CEP: 66000-000

E-mail: a.elhusny@gmail.com

Telefone: (91) 3241-4179

ERVIÇOS DE GENÉTICA MÉDICA NA REGIÃO SUDESTE DO BRASIL

ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

Ambulatório II – Genética do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória

Endereço: Alameda Mary Ubirajara, 205, Santa Lúcia, Vitória (ES) - CEP: 29056-030

Responsável: Maria Regina G. de Oliveira Rebouças

E-mail: reginare@terra.com.br

Telefone: (27) 3137-2401

Consultório de Genética Médica, Dr. Hector Yuri

Responsável: Hector Yuri Conti Wanderley

Endereço: Avenida Doutor Olívio Lira, 353 Shopping Praia da Costa, Torre Leste, Sala 302 - Praia da Costa - Vila Velha (ES) - CEP: 29101-260

Facebook: <https://www.facebook.com/geneticamedicaDr.HectorYuri/>

E-mail: cwzservicosmedicos@gmail.com

Telefone: (27) 3140-5445 / (27) 99665-5445

Serviço de Genética Médica da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Vitória

Endereço: Rua Aluysio Simões, 185, Bento Ferreira, Vitória (ES) - CEP: 29050-010

Responsável: Maria Regina G. de Oliveira Rebouças

E-mail: labapae@apaevitoria.org.br

Telefone: (27) 2104-4018

ESTADO DE MINAS GERAIS

Laboratório de Genética Molecular do Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia

Endereço: Av. Pará, 1720, Bloco 2E, sala 24, Umuarama, Uberlândia (MG)

CEP: 38400-902

Responsável: Luiz Ricardo Goulart

E-mail: lrgoulart@ufu.br

Telefone: (34) 3218-2478

MMgenética

Responsável: Melissa Machado Viana

Endereço Avenida dos Andradas, 3323 Sala 1406, Santa Efigênia - Belo Horizonte (MG) - CEP: 31010-560

Site: <http://www.mmgenetica.com.br> / E-mail: melissa@mmgenetica.com.br

Telefone: (31) 99919-2304



Núcleo de Genética Médica

Endereço: Avenida Afonso Pena, 3111 – 9º andar, Belo Horizonte (MG)
CEP 30130-909

Responsável: Sérgio Danilo Pena

Site: laboratoriogene.com.br / E-mail: gene@gene.com.br

Telefone: (31) 3284-8000

Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Avenida Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte (MG)
CEP: 30150-260

Responsável: Marcos José Burle de Aguiar

E-mail: aguiarma@medicina.ufmg.br

Telefone: (31) 3248-9566

Neuroclínica Paulo Afonso

Responsável: Carlos Henrique Paiva Grangeiro

Endereço: Rua Paraíso, 158, Maria Helena - Uberaba (MG) - CEP: 38020-050

Telefone(s): (34) 3333-8130 / (34) 6 6642-4301

Neocentro

Responsável: Luiz Roberto Da Silva

Endereço: Avenida Raulino Cotta Pcaheco , 55 – Martins, Uberlândia (MG)

CEP: 38400-370

site: <http://www.neocentro.com.br> / E-mail: luizsilva.dr@gmail.com

Telefone(s): (34) 3235-1126 / (34) 9 9964-8183

Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Avenida Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte (MG)
CEP: 30150-260

Responsável: Marcos José Burle de Aguiar

E-mail: aguiarma@medicina.ufmg.br

Telefone: (31) 3248-9566

ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Ana Carolina Esposito

Endereço: Rua Conde de Bonfim, 255 sala 415, Tijuca - Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 20520-051

site: <http://www.anaesposito.com.br> / E-mail: contato@anaesposito.com.br

Telefone: (21) 2196-0288

**Ambulatório de Genética Médica do Departamento de Pediatria do Hospital
Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Endereço: Boulevard 28 de setembro, 77, Vila Isabel, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 20551-030

Responsável: Raquel Boy

E-mail: raquelboy@ig.com.br

Telefone: (21) 2587-6290

**Ambulatório de Genética Clínica e Laboratório de Citogenética do Instituto
Estadual de Diabetes e Endocrinologia**

Endereço: Rua Moncorvo Filho, 90, Centro, Rio de Janeiro (RJ) - CEP: 20211-340

Responsável: Rosa Rita dos Santos Martins

E-mail: rosaritamartins@globo.com

Telefone: (21) 2332-8658

**Ambulatório de Genética do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**

Endereço: Rua Mariz e Barros, 775, Tijuca, Rio de Janeiro (RJ) - CEP: 22290-240

Responsável: Fernando R. Vargas

E-mail: vargas@centroin.com.br

Telefone: (21) 2568-7920

**Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida do Instituto
Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz**

Endereço: Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 22250-020

Responsável: Juan Clinton Llerena Jr.

Dafne Horovitz – dafne@ceresgenetica.com.br – (21) 9 9985-0821

E-mail: llerena@iff.fiocruz.br

Telefone: (21) 2554-1709

Cegemerj - Centro de Genética Médica do Rio de Janeiro

Responsável: Cláudio Baptista Schmidt

Endereço: Avenida Branco, 156 sala 2609, Centro - Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 20040-901

Site: <http://www.cegemerj.com.br> / E-mail: cegemerj@cegemerj.com.br

Telefone(s): (21) 3178-3520 / (21) 3269-3133

Cegemerj - Centro de Genética Médica do Rio de Janeiro

Responsável: Cláudio Baptista Schmidt

Endereço: Avenida das Américas, 500 Bloco 16 sala 207, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro (RJ) - CEP: 22640-100

Site: <http://www.cegemerj.com.br> / E-mail: cegemerj@cegemerj.com.br

Telefone(s): (21) 3269-3133 / (21) 3178-3520

CERES-Genetica Centro de Referencia e Estudos em Genetica Medica

Responsável: Dafne Dain Gandelman Horovitz

Endereço: Avenida Ataulfo de Paiva, 135 sala 1605 Leblon, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 22449-900

Site: <http://www.ceresgenetica.com.br> / E-mail: info@ceresgenetica.com.br

Telefone(s): (21) 2274-4494 / (21) 2274-2705

Clínica de Genética Médica

Responsável: Maria Angelica de Faria Domingues de Lima

Endereço: Rua Dalcídio Jurandir, 255 232 Barra da Tijuca, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 22631-250

Site: <http://www.geneclin.com.br> / E-mail: geneclinrj@gmail.com

Telefone: (21) 2496-6125

CERES Genética

Responsável: Maria Angelica de Faria Domingues de Lima

Endereço: Av. Ataulfo de Paiva, 135 1605 Leblon, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 22449-900

Site: <http://www.ceresgenetica.com.br> / E-mail: info@ceresgenetica.com.br

Telefone: (21) 2274-4494

Genética Médica e Aconselhamento Genético - Clinicoop

Responsável: Raquel Boy

Endereço: Rua Sorocaba, 706, Botafogo - Rio de Janeiro (RJ) - CEP: 22271-110

Site: <http://www.clinicoop.com.br> / E-mail: raquelboy1@gmail.com

Telefone: (21) 2579-3713

Grupo de Aconselhamento Genético do Instituto Nacional do Câncer

Endereço: Rua André Cavalcanti, 37, 4º Andar, Centro, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 20231-050

Responsável: Fernando Regla Vargas

E-mail: vargas@centroin.com.br

Telefone: (21) 3233-1466

Hospital Geral de Bonsucesso da Rede Hospitalar Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Avenida Londres, 616, Bonsucesso, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 21041-030

Responsável: Patrícia Santana Correia

E-mail: patricia.correia@bol.com.br

Telefone: (21) 3977-9500

Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Avenida. Athos da Silveira Ramos, 149, Centro de Tecnologia, Bloco A, 5º Andar, sala 536C, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 21941-909

Responsável: Maria Lúcia Costa de Oliveira

E-mail: maucha@iq.ufrj.br

Telefone: (21) 2562-7364

Policlínica Nilza Cordeiro Herdy – Ambulatório de Genética Médica da Faculdade de Medicina da Unigranrio

Endereço: Rua Marechal Floriano, 918, bairro 25 de agosto, Duque de Caxias (RJ)
CEP: 25070-330.

Responsável: Ana Luiza Villaça Coelho

E-mail: luizavillaca@bol.com.br

Telefone: (21) 2672-7862

Serviço de Genética Humana do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524, Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha, 2º Andar, sala 218, Maracanã, Rio de Janeiro (RJ) - CEP: 20550-013

Responsável: Márcia Mattos Gonçalves Pimentel

E-mail: pimentel@uerj.br

Telefone: (21) 2587-7567

Serviço de Genética Médica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Rua Bruno Lobo, 50, 2º Andar, sala 16, Cidade Universitária, Rio de Janeiro (RJ) - CEP: 21941-912

Responsável: Márcia Gonçalves Ribeiro

E-mail: marciagen@yahoo.com.br

Telefone: (21) 2562-6148

Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense

Endereço: Avenida Marquês do Paraná, 303, 3º Andar, Centro, Niterói (RJ)
CEP: 24033-900

Responsável: Evelyn Kahn

E-mail: ekahn@terra.com.br

Telefone: (21) 2620-2828

Serviço e Registro de Informação Teratogênica do Rio de Janeiro do Laboratório de Malformações Congênitas do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Avenida. Athos da Silveira Ramos, 149, Centro de Tecnologia, Bloco A, 5º Andar, sala 536C, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro (RJ)

CEP: 21941-909

Responsável: Iêda Maria Orioli

E-mail: disqgest@acd.ufrj.br

Telefone: (21) 2560-3432

ESTADO DE SÃO PAULO

Associação de Assistência à Criança Deficiente

Endereço: Avenida Professor Ascendino Reis, 724, Moema, São Paulo (SP)

CEP: 04027-000

Responsável: Luis Garcia Alonso

E-mail: lgalonso.ops@terra.com.br

Telefone: (11) 5576-0777

Ambulatório de Especialidades do Jardim Peri Peri

Endereço: Rua João Guerra, 247, Jardim Peri Peri, São Paulo (SP)

CEP: 05535-100

Responsável: Zan Mustacchi

E-mail: zancepec@ibpinetsp.com.br

Telefone: (11) 3742-9513

Ambulatorio de diagnóstico da Deficiência Intelectual

Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo

Endereço: Rua Loefgreen, 2109, Vila Clementino, São Paulo (SP) - CEP: 04040-033

Responsável: Danielle Christofolli

Telefone: (11) 5080-7024

Site: <http://www.apaesp.org.br> / E-mail: ambdiagnostico@apaesp.org.br

Ambulatório de Genética Médica da Universidade Federal de São Carlos

Endereço: Rodovia Washington Luís, SP 310, km 235, Monjolinho, São Carlos (SP)

CEP: 13565-905.

Responsável: Débora Gusmão Melo

E-mail: debora.gusmao@gmail.com

Telefone: (16) 3351-8377

Ambulatório de Genética Médica da Universidade Metropolitana de Santos

Endereço: Rua Constituição, 374, Vila Nova, Santos (SP) - CEP: 11015-470

Responsável: Mirlene C. S. P. Cernach

E-mail: mirlenecernach@terra.com.br

Telefone: (13) 3226-3400

Centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo

Endereço: Rua do Matão, Travessa 13, 106, Cidade Universitária, São Paulo (SP)

CEP: 05508-090

Responsável: Mayana Zatz

E-mail: mayazatz@ib.usp.br

Telefone: (11) 3091-7966

Centro de Genética Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

Endereço: Rua Coronel Lisboa, 966, Vila Clementino, São Paulo (SP)

CEP: 04020-041

Responsável: Ana Beatriz Alvarez Perez

E-mail: geneticamed@epm.br

Telefone: (11) 5085-0188

Chromosome Medicina Genômica

Responsável: Caio Graco Bruzaca Almeida Vilela

Endereço: Alameda dos Maracatins, 780 Sala 1504, Indianópolis - São Paulo (SP)

CEP: 04089-001

Site: <http://www.chromosome.med.br> / E-mail: caio_graco@msn.com

Telefone: (11) 4561-2760 / (11) 4561-2761

Departamento de Oncogenética do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente da Universidade de São Paulo

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211, 1º SS, Liberdade, São Paulo (SP)

CEP: 01509-010.

Responsável: Maria Isabel Achatz

E-mail: miachatz@gmail.com

Telefone: (11) 2189-5181

Dr Wagner A. R. Baratela - CRM 121162

Assessor Médico de Genética Molecular do Grupo Fleury, Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 1.117, Itaim Bibi, São Paulo (SP) - CEP 04543-011

Tel: (11) 3179-0822 - ramal 7636 / 4511

Site: wagner.baratela@grupofleury.com.br

Faculdade de Medicina de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

Endereço: Praça Dr. José Ermírio de Moraes, 290, Sorocaba (SP) - CEP: 18030-230

Responsável: Marta Wey Vieira

E-mail: weyvieira@aol.com

Telefone: (15) 3212-9900

Genética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900, Unidade Campus, Monte Alegre, Ribeirão Preto (SP) CEP: 14048-900

Responsável: João Monteiro de Pina Neto

E-mail: jmdpneto@fmrp.usp.br

Telefone: (16) 3602-4500

Genética Médica e Forense

Responsável: Walter Pinto Júnior

Endereço: Avenida Tenente Haraldo Egídio de Souza Santos, 672, Jardim Chapadão Campinas (SP) - CEP 13024-500

E-mail: geneticamedica@geneticamedica.com.br

Telefone: (19) 3243-2544



Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20, Vila Universitária, Bauru (SP)

CEP: 17012-900

Responsável: Maria Leine Guion-Almeida

E-mail: mlguion@centrinho.usp.br

Telefone: (14) 3235-8132

Hospital Infantil Darcy Vargas do Estado de São Paulo

Endereço: Rua Seráfico de Assis Carvalho, 34, Morumbi, São Paulo (SP)

CEP: 05614-000

Responsável: Zan Mustacchi

E-mail: zancepec@ibpinetsp.com.br

Telefone: (11) 3723-3700

Instituto de Genética Ocular

Responsável: Juliana Maria Ferraz Sallum

Endereço: Rua Helena, 335 92, Vila Olímpia, São Paulo (SP) - CEP: 04552-050

Site: <http://www.institutodegeneticaocular.com.br> / E-mail: juliana@pobox.com

Telefone: (11) 3842-2608

Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas da Universidade Estadual de São Paulo

Endereço: Rua Cristóvão Colombo, 2265, Jardim Nazareth,

São José do Rio Preto/SP. CEP: 15054-000.

Responsável: Claudia Regina Bonini Domingos

E-mail: bonini@bio.ibilce.unesp.br

Telefone: (17) 3221-2392

NeuroGen Saúde

Responsável: Iara Leda Brandão de Almeida Pereira

Endereço: Rua Jandiatuba, 143 sala 502, Vila Andrade - São Paulo (SP)

CEP: 05716-150

Site: <http://www.neurogen.com.br> / E-mail: atendimento@neurogen.com.br

Telefone: (11) 2385-6478

NIMGenetics Brasil - Genômica e Medicina

Responsável: Ana Beatriz Alvarez Perez

Endereço: Rua Elvira Ferraz, 250 cj 211/212, Itaim, São Paulo (SP) - CEP: 04552-040

Site: <http://www.nimgenetics.com> / E-mail: abalvarez@nimgenetics.com

Telefone: (11) 3044-1813

Policlinica - Unicamp

Responsável: Andréa Trevas Maciel Guerra

Endereço: Rua Vital Brasil, 200, Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - campus da Unicamp Campinas (SP) - CEP: 13083-888

Site: <http://www.fcm.unicamp.br/policlinica/institucional> / E-mail: polifcm@fcm.unicamp.br

Telefone: (19) 3521-8922

Serviço de Genética e Citogenética Humana do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina de Marília

Endereço: Rua Lourival Freire, 240, Fragata, Marília (SP) - CEP: 17519-050

Responsável: Spencer Luiz Marques Payão

E-mail: slmpayao@famema.br

Telefone: (14) 3402-1744

Serviço de Genética Médica do Hospital Municipal e Maternidade Amador Aguiar

Endereço: Avenida Getúlio Vargas, 1260, Aliança, Osasco (SP) - CEP: 06233-020

Responsável: Flávia Balbo Piazzon

E-mail: flapiazzon@gmail.com

Telefone: (11) 3686-2530

Serviço de Genética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto Preto/ Hospital de Base (FAMERP/FUNFARME)

Endereço: Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544, Vila São Pedro, São José do Rio Preto (SP) CEP: 15090-000

Responsável: Agnes Cristina Fett Conte

E-mail: genetica@famerp.br

Telefone: (17) 3201-5000 - ramais 1931 / 1932

Serviço de Genética Clínica do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária, Campinas (SP) - CEP: 13081-970

Responsável: Carlos Eduardo Steiner

E-mail: genetica@fcm.unicamp.br

Telefone: (19) 3521-8907

Somatus Clínica Médica e Reabilitação

Responsável: Caio César Benetti Filho

Endereço: Largo São José, 125, Centro, Botucatu (SP) - CEP: 18602-113

E-mail: ccbene@uol.com.br

Telefone: (14) 3815-2656 / (14) 99716-1908

Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço: Rua Enéas Carvalho de Aguiar, 647, Jardim Paulista, São Paulo (SP) CEP: 05403-000

Responsável: Chong Ae Kim

Isabel F. Pinheiro – isabelmfurquim@gmail.com – (11) 9 7245-2539

E-mail: chong@icr.hcnet.usp.br

Telefone: (11) 2661-8671

SERVIÇOS DE GENÉTICA MÉDICA NA REGIÃO SUL DO BRASIL

ESTADO DO PARANÁ

Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labiopalatal

Endereço: Avenida República Argentina, 4334, Novo Mundo, Curitiba (PR)
CEP: 81050-000

Responsável: Josiane de Souza, Elaine Lustosa Mendes

E-mail: drajosianesouza@yahoo.com.br / Laine_med@yahoo.com.br

Telefone: (41) 3212-9200

Gemina

Responsável: Adriana Piram

Endereço: Rua Alvarenga Peixoto, 303, Lago Parque - Londrina (PR)

CEP: 86015-340

Site: <http://gemina.med.br> / E-mail: contato@gemina.med.br

Telefone: (43) 3029-1404

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética

Responsáveis: Salmo Raskin / Elaine Lustosa Mendes

Endereço: Rua Saldanha Marinho, 1782, Bigorriho - Curitiba (PR) - CEP: 80730-180

Site: <http://www.genetika.com.br/> E-mail: sac@genetika.com.br

E-mail: genetika@genetika.com.br

Telefone(s): (41) 3306-6838 / (41) 3306-6811

Serviço de Genética Médica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Endereço: Rua General Carneiro, 85, Alto da Glória, Curitiba (PR) - CEP: 80060-150

Responsável: Rui Fernando Pilotto / Israel Gomy / Elaine Lustosa Mendes

E-mail: ruipilotto@uol.com.br / isgomy@gmail.com /

E-mail: geneticamedica@uol.com.br / Laine_med@yahoo.com.br

Telefone(s): (41) 3360-7979 / (41) 9 9972-0321

ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

Ambulatório de Genética Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande

Endereço: Rua Canabarro s/n. Centro - Rio Grande (RS) - CEP: 96201-900

Responsável: Simone de Menezes Karam

E-mail: karam.simone@gmail.com

Telefone: (53) 3233-8832

Ambulatório Hospital Santo Antônio - Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Responsável: André Anjos Da Silva

Endereço: Av. Independência, 155, Centro - Porto Alegre (RS) - CEP: 90020-090

Site: <https://www.santacasa.org.br/pt>

Telefone: (51) 3214-8000

Clinica de Genética Médica

Responsável: Carolina Fischinger Moura De Souza

Endereço: Rua Soledade , 569 - 903^a, Três figueiras - Porto Alegre (RS)

CEP: 90470-340

E-mail: genetica@maededeuscenter.com.br

Telefone(s): (51) 3378-9808 / (51) 3378-9833

Grupo Diagnose

Responsável: André Anjos da Silva

Endereço: Rua Moreira César, 2650 sala 1203, Pio X - Caxias do Sul (RS)

CEP: 95020-050

Site: <http://www.grupodiagnose.com.br> / E-mail: doutorandreanjos@gmail.com

Telefone: (54) 3219-5126

Genética Médica do Hospital da Universidade Luterana do Brasil

Endereço: Rua Farroupilha, 8001, Prédio 21, São José - Canoas (RS)

CEP: 92425-900

Responsável: Ricardo Pires

E-mail: pires@portoweb.com.br

Telefone: (51) 3464-9600

Genética Médica do Hospital da Universidade Luterana do Brasil

Endereço: Rua Farroupilha, 8001, Prédio 21, São José - Canoas (RS)

CEP: 92425-900

Responsável: Ricardo Pires

E-mail: pires@portoweb.com.br

Telefone: (51) 3464-9600

Laboratório de Citogenética Humana do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Passo Fundo

Endereço: Rodovia BR 285, km 171, São José - Passo Fundo/RS - CEP: 99002-900

Responsável: Adil de Oliveira Pacheco

E-mail: adil@upf.tche.br

Telefone: (54) 3316-8100 - ramal 8633

Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília - Porto Alegre (RS)

CEP: 90035-903

Responsável: Roberto Giugliani / Lavinia Schuler-Facchini

Site: <http://www.geneticahcpa.ufrgs.br> / E-mail: geneticahcpa@ufrgs.br

Telefone(s): (51) 3358-8011 / (51) 3359-6338



Serviço de Genética Clínica da Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA)

Endereço: Avenida Independência, 155, Centro - Porto Alegre (RS)

CEP: 90020-090

Responsável: André Anjos da Silva

E-mail: doutorandreanjos@gmail.com

Telefone: (51) 3214-8000

Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, Sala 404, Centro Histórico - Porto Alegre (RS)

CEP: 90050-170.

Responsável: Paulo Ricardo Gazzola Zen / Carla Graziadio

E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br / carlagraziadio@uol.com.br

Telefone: (51) 3303-8771

Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital Universitário de Santa Maria

Endereço: Avenida Roraima, prédio 22, Campus, Camobi - Santa Maria (RS)

CEP: 97105-340

Responsável: Virgínia Maria Coser

E-mail: vmcoser@husm.ufsm.br

Telefone: (55) 3220-8500

Serviço de Genética Clínica do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

Endereço: Avenida Independência, 661, Bloco C, Porto Alegre (RS)

CEP: 90035-074

Responsável: Rafael Fabiano M. Rosa

E-mail: rfmr@terra.com.br

Telefone: (51) 3289-3000

Serviço de Aconselhamento Genético da Universidade Federal de Pelotas, Campus Universitário Pelotas

Endereço: Rua Gomes Carneiro, 1, Centro - Pelotas (RS) - CEP: 96010-610

Responsável: Gilberto de Lima Garcias

E-mail: garcias@phoenix.ucpel.tche.br

Telefone: (53) 3275-7340

Genética Médica do Hospital da Universidade Luterana do Brasil

Endereço: Rua Farroupilha, 8001, Prédio 21, São José - Canoas (RS)

CEP: 92425-900

Responsável: Ricardo Pires

E-mail: pires@portoweb.com.br

Telefone: (51) 3464-9600

ESTADO DE SANTA CATARINA

Núcleo de Genética Clínica do Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Campus Universitário, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/nº, Trindade, Florianópolis (SC) - Caixa Postal 5199 - CEP: 88036-800

Responsável: Pricila Bernardi

E-mail: pricila.bernardi@gmail.com

Telefone: (48) 3721-9154

Serviço de Genética do Hospital Infantil Joana de Gusmão

Endereço: Rua Rui Barbosa, 152, Agrônômica, Florianópolis (SC). CEP: 88025-301

Responsável: Gisele Rozone de Luca / Louise Lapagesse de Camargo Pinto

E-mail: geneticahijg@saude.sc.gov.br

Telefone: (48) 3251-9045

Centrinho Prefeito Luiz Gomes

Endereço: Rua Borba Gato, 685, Atiradores, Joinville (SC) - CEP: 89203-020

Responsável: Rômulo Mombach

Telefone: (47) 3433-1800

Núcleo de Assistência Integral ao Paciente Especial

Endereço: Rua Dr. Plácido Olímpio de Oliveira, 676, Bucarein, Joinville (SC)
CEP: 89202-450

Responsável: Rômulo Mombach

Telefone: (47) 3433-2278

Arco Iris Clínica Pediátrica

Responsável: Louise Lapagesse De Camargo Pinto

Endereço: Rua Delminda da Silveira, 30 esquina com Serv. Juvan Rocha, Agrônômica - Florianópolis (SC) - CEP: 88025-450

Site: <http://clinicaarcoiris.com.br> / E-mail: arcoiris@clinicaarcoiris.com.br

Telefone: (48) 3228-0215

Clínica materno-fetal

Responsável: Pricila Bernardi

Endereço: AV Rio Branco, 380 sala 1103, Centro - Florianópolis (SC)

CEP: 88015-200

Site: <http://www.maternofetal.com.br> / E-mail: maternofetalcentro@gmail.com

Telefone(s): (48) 3224-0180 / (48) 9 9962-2185 / (48) 9 9613-8035

Clínica EM.DIA

Responsável: Rômulo Mombach

Endereço: Rua Dr. Plácido Gomes, 520 Sala 6, Anita Garibaldi - Joinville (SC)

CEP: 89202-050

(47) 3029-1890 / (47) 3370-8890 / (47) 99914-2555



Andrea Mayumi Inafuku Katsuki – Terapeuta Ocupacional

Claudia Lopes Carvalho– Fonoaudióloga

Deborah Inacio da Silva - Psicóloga

Rafaelle Costa Sena – Fisioterapeuta

Rode Dias Pereira– Assistente Social

Leila Castro – Supervisora do Departamento de Envelhecimento

Valquiria Ribeiro Barbosa – Gerente de Inclusão

Deficiência Intelectual e Envelhecimento

A **terceira fase da vida** inicia-se por volta dos 30 anos. Nesta fase o processo de modificação do organismo que identificamos como envelhecimento já foi iniciado. Pequenas alterações podem ser detectadas, principalmente nas habilidades cognitivas, sensoriais, físicas e funcionais.

O envelhecimento populacional cursa com a predisposição para o aumento de doenças e condições que podem levar á incapacidade funcional. A incapacidade funcional é a dificuldade experimentada em realizar atividades em qualquer domínio da vida devido a um problema cognitivo, sensorial, físico ou de saúde geral.

O marco cronológico do envelhecimento ocorre a partir dos 60 anos de idade. O envelhecimento populacional é um fato mundial e a cada ano se torna maior nos países em desenvolvimento. Nesse cenário, torna-se indispensável perceber como funciona o processo de envelhecimento das pessoas com deficiência intelectual e a procura de alternativas para um atendimento inclusivo, visando garantir a qualidade de vida destas pessoas e de seus familiares.

O envelhecimento da pessoa com deficiência intelectual acontece de modo atípico e, em alguns casos, de forma precoce caracterizado por: maior incidência de comorbidades; alterações de comportamento e humor; deterioração no autocuidado; declínio da capacidade cognitiva e comunicativa, adaptativa e de socialização; alterações afetivas súbitas e maior risco para o desenvolvimento de demência do tipo Alzheimer. Com frequência, essas pessoas apresentam sinais sugestivos de envelhecimento a partir dos 35 ou 40 anos de idade, em especial na síndrome de Down.

Nos anos 80 a expectativa média de vida entre as pessoas com síndrome de Down era de 30 anos. De acordo com a nova expectativa de vida de 50 anos e dos estudos dedicados exclusivamente às pessoas com deficiência intelectual com síndrome de Down, o envelhecimento se dá de forma precoce, geralmente a partir dos 25 anos, fato provavelmente relacionado às alterações celulares e bioquímicas que lhes são típicas.

Em alguns anos de trabalho com adultos e idosos com deficiência intelectual atendidos pela Apae de São Paulo no Serviço de Envelhecimento, observou-se que o envelhecimento do público atendido ocorre de forma diferenciada se comparada com a população sem deficiência intelectual da mesma faixa etária. Estes aspectos do processo de envelhecimento podem ser evidenciados através de perdas cognitivas, sensoriais (auditivas e visuais) e motoras que podem resultar em incapacidades e comprometimento da independência e autonomia.

Considerando que a população com deficiência intelectual pode apresentar indicadores de envelhecimento a partir da terceira década de vida e que a avaliação destes deverá ser realizada por uma equipe multiprofissional especializada, as mudanças fundamentais relacionadas com a idade devem obedecer a quatro condições importantes:

- a)** devem ser deletérias, ou seja, devem apresentar declínio na funcionalidade;
- b)** devem ser progressivas, isto é, devem se estabelecer gradualmente;
- c)** devem ser intrínsecas, isto é, não devem ser resultados de um componente ambiental modificável. Cabe ressaltar, aqui, que o ambiente tem forte influência sobre o aparecimento e a velocidade dessas mudanças, apesar de não ser sua causa;
- d)** devem ser universais: todos os membros de uma espécie deveriam mostrar tais mudanças graduais com o avanço da idade.

Por esses motivos, surge o termo senescência para descrever as mudanças que ocorrem num organismo, relacionadas com a idade. O termo senilidade refere-se ao estágio final da senescência, com maior prevalência para o desenvolvimento de doenças relacionadas ao processo de envelhecimento senil.

Com base nas informações acima descritas sobre o processo de envelhecimento da pessoa com deficiência intelectual, sugere-se a realização de um atendimento diferenciado que considere as diferenças e necessidades específicas existentes nesta população.

Aspectos relevantes sobre Envelhecimento

O atendimento realizado pela Apae de São Paulo à pessoa com deficiência intelectual adulta e idosa visa a promoção de saúde e manutenção da funcionalidade, realizadas através de atendimento especializado e com equipe multidisciplinar, como descrito abaixo:

1. Mapeamento de sinais sugestivos de envelhecimento através de Triagem Gerontológica. A aplicação da triagem é realizada por profissionais da equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, fonoaudiólogo, psicólogo e terapeuta ocupacional). Nesse momento são coletadas informações referentes ao processo de envelhecimento funcional da pessoa e a expectativa do familiar/responsável legal sobre o atendimento;

2. Realização da avaliação multidimensional através da Avaliação Geriátrica Ampla (AGA). A AGA utilizada no Departamento de Envelhecimento está adaptada de acordo com os parâmetros de cada profissional visando o atendimento das demandas específicas do envelhecimento da pessoa com deficiência intelectual. Atualmente esse instrumento conta com a avaliação dos seguintes profissionais: psicologia, serviço social, fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia;

3. Discussão de caso em equipe multidisciplinar. Os resultados obtidos após aplicação da AGA são compartilhados e discutidos em reunião multidisciplinar e levantadas as principais demandas por área (fisioterapia, fonoaudiologia, psicologia, serviço social e terapia ocupacional). A partir das demandas levantadas é elaborado o Projeto Terapêutico Singular (PTS).

Essa etapa do atendimento é de suma importância no que se refere à promoção da funcionalidade, saúde e qualidade de vida da pessoa com deficiência intelectual que envelhece. Portanto, faz-se necessário retomar os conceitos sobre a intervenção multiprofissional.

O processo de envelhecimento é complexo e inclui vários aspectos inter-relacionados nos âmbitos biológicos, psicossocial e cultural. A Gerontologia se caracteriza como uma ciência que utiliza trabalhos mono, multi e interdisciplinares, interagindo nos resultados e na construção e teorias sobre o envelhecimento;

4. Elaboração do Planejamento Terapêutico Singular (PTS). Essa estratégia de atendimento está baseada na normativa da Política Nacional de Humanização (PNH/2008), que tem como objetivo o planejamento de vida da real necessidade e condição de vida da pessoa com deficiência intelectual adulta e idosa, abordando questões relacionadas às condições clínicas e funcionais, socioeconômica, culturais e espirituais, e a promoção da qualidade de vida. Este instrumento visa o planejamento da intervenção considerando seu histórico de vida.

Nessa proposta, estabelecem-se as metas de curto, médio e longo prazo que englobam as questões demonstradas acima com o estabelecimento de condutas pela equipe multiprofissional. Após a definição das metas, ocorre o compartilhamento das decisões e a divisão das responsabilidades entre os profissionais envolvidos, elegendo um profissional de referência para o caso, que visa o monitoramento das ações e a rediscussão dos casos. As metas estabelecidas são compartilhadas com os familiares e/ou responsáveis legais em encontros agendados previamente com o profissional de referência. No primeiro encontro, há o momento de escuta e esclarecimentos sobre as metas estabelecidas, bem como a viabilidade do cumprimento da mesma sob a óptica do familiar e/ou responsável e a pessoa com deficiência intelectual envolvida. A reavaliação das propostas é retomada após a rediscussão do caso. Durante o desenvolvimento do PTS, é estabelecido um profissional de referência;

5. Desenvolvimento de ações de saúde com foco na promoção e manutenção da funcionalidade. O Serviço de Envelhecimento da Apae de São Paulo tem gerado impacto na saúde e na qualidade de vida das pessoas com deficiência intelectual através de medidas de prevenção e promoção de saúde implementadas pela equipe multiprofissional. O impacto das comorbidades e dos prejuízos funcionais advindas do envelhecimento precoce justifica a necessidade de um modelo de intervenção multidisciplinar com ações interdisciplinares efetivas, especializado na implementação de medidas de prevenção e promoção de saúde com foco na manutenção da funcionalidade;

6. Assistência e suporte às familiares e/ou cuidadores da pessoa atendida. O atendimento é realizado conforme a demanda da pessoa atendida, que pode ser percebida pela família e pela equipe multidisciplinar. No atendimento a esses familiares e à pessoa assistida é importante a realização do matriciamento sociofamiliar que é realizado quando as necessidades do núcleo familiar são contempladas em seu território, caso contrário é encaminhado para a rede mais próxima que atenda a sua demanda. Essa medida é monitorada sistematicamente pela equipe e, em algumas situações, realiza-se visita domiciliar como estratégia para a efetividade das ações propostas;

7. Incentivo à participação e inclusão das pessoas atendidas e de seus familiares/cuidadores. Articulação com as Redes do Município.

A pessoa com deficiência intelectual enfrentou, ao longo da história, um processo de exclusão social que dificultou a sua participação social na escola, no mundo do trabalho, nas atividades de lazer e cultura e comunitária, entre outros.

De acordo com a Política Nacional de Assistência Social (2004), o matriciamento sociofamiliar deverá ter como base a territorialidade, ou seja, cada território é responsável por suprir as necessidades e demandas das famílias. Portanto, a Apae de São Paulo atua com os familiares, cuidadores e responsáveis legais, tendo como premissa a inclusão da pessoa com deficiência intelectual no seu território de origem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Society of Human Genetics . Genetic Counseling. Am J Hum Genet 1992; 27:240-2.
- American Society of Human Genetics. Board of Directors. Eugenics and the misuse of genetic information to restrict reproductive freedom: ASHG statement. Am J Hum Genet 1999; 64: 335-8.
- Canadian College of Medical Genetics . China's eugenics law: position statement. J Med Genet 1997; 34: 960.
- Esmer C, Urraca N, Carnevale A, Del Castillo V. Patient follow-up is a major problem at genetic clinics. Am J Med Genet A 2004; 125:162-6.
- Fraser FC (1974) Genetic Counseling. Am J Hum Genet 1974; 26:636-9
- Irvin NA, Kennell JH, Klaus MH. The fathers of a baby with congenital malformations. In: Warkany J: Congenital malformations: notes and comments, Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc; 1971.
- Kessler S. Genetic Counseling. Psychological Dimensions. New York: Academic Press ; 1979.
- Mao X. Chinese geneticists' views of ethical issues in genetic testing and screening: evidence for eugenics in China. Am J Hum Genet 1998; 63:688-95.
- Mao X and Wertz DC. China's genetic services providers' attitudes towards several ethical issues: a cross-cultural survey. Clin Genet 1997;52(2):100-9.
- Penrose LS. On the interaction of heredity and environment in the study of human genetics (with special reference to mongolism imbecility) J Genet 1932; 25:407-22.
- Pina-Neto JM and Petean EBL Genetic Counseling Follow-Up – A retrospective study with a quantitative approach. Genetics and Molecular Biology 1999; 22: 295-307.
- Porter IH. Evolution of genetic counseling in America. In: Genetic Counseling, Lubs HA and de la Cruz F., editors. New York: Raven Press ; 1977.
- Reed SC. A short history of Human Genetics in the USA. Am J Med Genet 1979; 3:281-95.
- Walker AP (2007) Genetic Counseling. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2007. P 717-46.
- Wertz DC and Fletcher JC Attitudes of genetic counselors: a multinational survey. Am J Hum Genet 1988; 42:592-600.
- Wertz DC Eugenics is alive and well: a survey of genetic professionals around the world. Sci Context 1998; 11:493-510.

Wertz DC, Fletcher JC, Nippert I, Wolff G, Ayme S. In focus: Has patient autonomy gone to far? Geneticists' views in 36 nations. *Am J Bioeth.* 2002; 2: W21.

Westwood G, Pickering RM, Latter S, Lucassen A, Little P, Karen Temple I Feasibility and acceptability of providing nurse counselor genetics clinics in primary care. *J Adv Nurs* 2006; 53:591-604.

WHO GENETIC COUNSELING : Third Report of the WHO Expert Committee on Human Genetics. World Health Organization Technical Report Series No. 416, Geneva, Switzerland; 1969.

WHO ETHICS IN MEDICAL GENETICS : Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services, Geneva, Switzerland; 1998.

Brunoni, D. & Perez, Ana Beatriz Alvarez (2013) *Genética Médica*. Editora Manole Ltda., São Paulo, SP, 1031pp.

Strachan, Tom & Read, Andrew P. (2013) *Genética Molecular Humana*. 4ª Edição. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, RS, 780 pp.

Kim, Chong Ae; Albano, Lilian Maria José; Bertola, Débora Romeo (2010) *Genética na Prática Pediátrica*. Editora Manole Ltda., São Paulo, SP, 602pp.

Strachan, Tom & Read, Andrew P. (2013) *Genética Molecular Humana*. Quarta Edição. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, RS, 780 pp.

Turnpenny, Peter & Ellard, Sian (2009) *Emery - Genética Médica*. 13a Edição. Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, RJ, 426 pp.

Read, Andrew & Donnai, Dian (2008) *Genética Clínica: uma nova abordagem*. Artmed Editora S.A., Porto Alegre, RS, 425 pp.

Nussbaum, Robert L.; McInnes, Roderick R.; Willard, Huntington F. (2008) *Thompson & Thompson – Genética Médica*. Sétima Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 525 pp.

Snustad, D. Peter & Simmons, Michael J. (2008) – *Fundamentos de Genética*. Quarta Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 903 pp.

Griffiths, Anthony J.F.; Wessler, Susan R.; Lewontin, Richard C.; Carroll, Sean B. (2008) *Introdução à Genética*. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 712 pp.

Korf, Bruce R. (2008) *Genética Humana e Genômica*. Terceira Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 257 pp.

Carakushansky, Gerson (2001) *Doenças Genéticas em Pediatria*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 503 pp.

Beiguelman, Bernardo (1982) *Citogenética Humana*. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 328 pp.

American Academy of Pediatrics; American Thyroid Association; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. ***Pediatrics* 2006; 117(6):2290-2303.**

Nesi-França S, Sandrini R. Editorial: Rastreamento neonatal do hipotireoidismo congênito. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1997;41(1):III-IV.

Meirelles RMR. Editorial: Triagem neonatal: ficção ou realidade? **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44(2):119-120.

Carvalho TM, Santos HP, Santos ICGP, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inherited Metab Dis* 2007; 30(4):615

Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. ISBN 978-85-334-2407-4

França, S.N.; Domingos, M. *Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito: Novas Conquistas. Novos Desafios*. Arq Bras Endocrinol Metab vol.52 no.4 São Paulo June 2008.

_____. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html.

_____. Portaria GM/MS nº 2829, de 14 de Dezembro de 2012. Inclui a *Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS*. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html

J. M. G. Wilson, G. Jungner Principles and practice of screening for disease, *J R Coll Gen Pract*. Outubro de 1968; 16 (4): 318.

Bulletin of the World Health Organization - Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years - Volume 86, Number 4, April 2008, 241-320 Disponível em <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112/en/>

ALI, Y.F. et al. Metabolic screening and its impact in children with nonsyndromic intellectual disability. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 13, p. 1065-1070, 2017.

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 33-41.

ATHANASAKIS, E. et al. Next generation sequencing in nonsyndromic intellectual disability: from a negative molecular karyotype to a possible causative mutation detection. *Am J Med Genet A*, v. 164A, n. 1, p. 170-6, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 60p.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment - United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v. 53, n. 3, p. 57-59, 2004.

- CHOKROBORTY-HOQUE, A.; ALBERRY, B.; SINGH, S.M. Exploring the complexity of intellectual disability in fetal alcohol spectrum disorders. *Front Pediatr*, v. 2, artigo 90, p. 1-9, 2014.
- COOPER, S.A. et al. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry*, v. 190, p. 27-35, 2007.
- FAHEY, M.C. et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, v. 59, n. 5, p. 462-469, 2017.
- FLORE, L.A.; MILUNSKY, J.M. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol*, v. 19, n. 4, p. 173-180, 2012.
- FRASER, F.C. Genetic counseling. *Am J Hum Genet*, v. 26, n. 5, p. 636-661, 1974.
- GÉCZ, J.; SHOUBRIDGE, C.; CORBETT, M. The genetic landscape of intellectual disability arising from chromosome X. *Trends Genet*, v. 25, n. 7, p. 308-316, 2009.
- GOLDENBERG, A.; SAUGIER-VEBER, P. Genetics of mental retardation. *Pathol Biol (Paris)*, v. 58, n. 5, p. 331-342, 2010.
- HELSMOORTEL, C. et al. Challenges and opportunities in the investigation of unexplained intellectual disability using family-based whole-exome sequencing. *Clin Genet*, v. 88, n. 2, p. 140-148, 2015.
- HOPE, S. et al. The investigation of inborn errors of metabolism as an underlying cause of idiopathic intellectual disability in adults in Norway. *Eur J Neurol*, v. 23, n. Suppl 1, p. 36-44, 2016.
- JOHNSON, C.P.; MYERS, S.M.; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 120, n. 5, p. 1183-1215, 2007.
- MAULIK, P.K. et al. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil*, v. 32, n. 2, p. 419-436, 2011.
- MAY, P.A. et al. Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 134, n. 5, p. 855-866, 2014.
- MEFFORD, H.C.; BATSHAW, M.L.; HOFFMAN, E.P. Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med*, v. 366, n. 8, p. 733-743, 2012.
- MICLEA, D. et al. Genetic testing in patients with global developmental delay / intellectual disabilities: a review. *Clujul Med*, v. 88, n. 3, p. 288-292, 2015.
- MILLER, D.T. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*, v. 86, n. 5, p. 749-764, 2010.
- MOESCHLER, J.B.; SHEVELL, M.; COMMITTEE ON GENETICS. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*, v. 134, n. 3, p. e903-918, 2014.

OESEBURG, B. et al. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellectual and Developmental Disabilities*, v. 49, n. 2, p. 59-85, 2011.

OMS - Organização Mundial da Saúde. *CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. Tradução Centro Colaborador da OMS para Classificação de Doenças em Português. 10a rev. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2007.

SAYSON, B. et al. Retrospective analysis supports algorithm as efficient diagnostic approach to treatable intellectual developmental disabilities. *Mol Genet Metab*, v. 115, n. 1, p. 1-9, 2015.

SCHALOCK, R.L. et al. *Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Supports*. 11 ed. Washington, DC: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, 2010.

SRIVASTAVA, A.K.; SCHWARTZ, C.E. Intellectual disability and autism spectrum disorders: causal genes and molecular mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, n. 46, v. Pt 2, p. 161-174, 2014.

THOMPSON, R.A.; NELSON, C.A. Developmental science and the media: early brain development. *Am Psychol*, v. 56, n. 1, p. 5-15, 2001.

TOPPER, S.; OBER, C.; DAS, S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clin Genet*, v. 80, n. 2, p. 117-126, 2011.

VAN KARNEBEEK, C.D. et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet*, v. 13, n. 1, p. 6-25, 2005.

WELLESLEY, D. et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*, v. 20, n. 5, p. 521-526, 2012.

WILLEMSSEN, M.H.; KLEEFSTRA, T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet*, v. 85, n. 2, p. 101-110, 2014.

SITES RECOMENDADOS

Sobre Deficiência Intelectual

American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD):
<https://aaidd.org/>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) the United States - Developmental disabilities:

<https://www.cdc.gov/ncbddd/developmentaldisabilities/index.html>

Sobre Transtorno do Espectro Autista

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) the United States - Autism spectrum disorder (ASD):

<https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/index.html>

Sobre Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) the United States - Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD):

<https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/index.html>

Sobre Paralisia Cerebral

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) the United States –Cerebral Palsy:

<https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/index.html>

Sobre Desordens do Espectro Alcoólico Fetal

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) the United States - Fetal alcohol spectrum disorders (FASDs):

<https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/>

Sobre Síndrome de Down

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) the United States - Down syndrome:

<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/DownSyndrome.html>

Sobre doenças cromossômicas

Unique - The Rare Chromosome Disorder Support Group:

<http://www.rarechromo.org>

Associação X Frágil do Brasil:

<http://www.xfragil.org.br/>

Sobre síndrome do X-Frágil

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) the United States -Fragile X syndrome (FXS):

<https://www.cdc.gov/ncbddd/fxs/index.html>

Sobre síndrome de Rett

U.S. National Library of Medicine, Genetics Home Reference – Rett syndrome:
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/rett-syndrome#genes>

Sobre Doenças Raras

ORPHANET - The portal for rare diseases and orphan drugs:
<http://www.orpha.net/>

OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Gene Clinics / Gene Tests:
<https://www.genetests.org/>

National Organization for Rare Diseases:
www.rarediseases.org

Genetic Interest Group:
www.gig.org.uk

P.O.S.S.U.M (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations):
<https://www.possum.net.au/>

Sobre deficiência auditiva

Hereditary Hearing Loss:
<http://hereditaryhearingloss.org/>

Sobre prevenção de doenças genéticas e defeitos congênitos

SIAT – Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos:
<http://gravidez-segura.org/>

Fundação Síndrome de Down:
<http://www.fsdwn.org.br/>

Movimento Down:
<http://www.movimentodown.org.br/>



APAE BRASIL
Federação Nacional das Apaes

www.apaebrasil.org.br

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-86242-26-7



9 788586 242267