

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

**CROMOSSOMOPATIAS EM CRIANÇAS MATRICULADAS NO PROGRAMA DE  
DESENVOLVIMENTO INFANTIL CAMINHAR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
BETTINA FERRO DE SOUZA.**

AMANDA QUINTAIROS E SILVA  
AYURI MAYRA JUCÁ MEGURO

BELÉM-PARÁ  
2008

AMANDA QUINTAIROS E SILVA  
AYURI MAYRA JUCÁ MEGURO

CROMOSSOMOPATIAS EM CRIANÇAS MATRICULADAS NO PROGRAMA DE  
DESENVOLVIMENTO INFANTIL CAMINHAR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
BETTINA FERRO DE SOUZA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dra. Isabel Cristina  
Neves de Souza.

**Co-orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dra. Amira  
Consuelo Figueiras.

BELÉM-PARÁ

2008

AMANDA QUINTAIROS E SILVA  
AYURI MAYRA JUCÁ MEGURO

CROMOSSOMOPATIAS EM CRIANÇAS MATRICULADAS NO PROGRAMA DE  
DESENVOLVIMENTO INFANTIL CAMINHAR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
BETTINA FERRO DE SOUZA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

Banca Examinadora:

\_\_\_\_\_  
Nome / Orientador

\_\_\_\_\_  
Nome / Instituição

\_\_\_\_\_  
Nome / Instituição

Aprovado em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Conceito:** \_\_\_\_\_

BELÉM-PARÁ

2008

À **Deus**, antes de tudo, por toda a força e coragem para a concretização deste sonho.

Aos meus **pais** e minhas **irmãs** pelo amor e apoio que sempre me fortaleceram e impulsionam em todos os momentos de minha vida.

Ao meu querido namorado **Thiago Carvalho** pela compreensão, carinho e suporte incondicional.

À nossa orientadora, Dra. **Isabel Neves**, pela competência, dedicação e disponibilidade mesmo nos momentos de cansaço.

À minha amiga e companheira de TCC, **Amanda Quinteiros**, com quem compartilho a grande conquista de um árduo, porém gratificante trabalho.

Aos meus amigos **Larissa, Lígia, Bernard, Gilmário**, que tornaram a minha caminhada mais alegre e pelo suporte oferecido nos momentos difíceis.

**Ayuri Mayra Jucá Meguro**

Primeiramente e acima de tudo à **Deus**, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Aos meus queridos pais, **Luiz Otávio** e **Sandra**, por todo amor sem medidas a mim dedicado, por todo cuidado e pela preciosa educação que recebi ao longo desses anos, com a qual seguirei para o resto da vida. Amo vocês mais do que tudo!

À minha irmã **Aida** por todo carinho, pela compreensão e pela ajuda nas horas de estudo e trabalho. Amo-Te!

Ao meu amado **Leônidas**, pelo amor, companheirismo, por me apoiar nos momentos mais difíceis e fazer das minhas horas vagas as mais felizes. Você é único.

À minhas avós **Graziela** e **Tereza**, e à minha tia **Carmem**, pela torcida e orações e por compreenderem a minha ausência em alguns momentos. Obrigada pelo carinho e por todos os mimos.

Ao meu avô **Luis Gonzaga** (in memoriam) de quem mais tenho saudades nesse mundo e de quem guardo as melhores lembranças. Onde estiver, esse trabalho é seu também.

À nossa orientadora **Dra. Isabel Neves** pela dedicação exemplar, pelos ensinamentos e pelo bom humor mesmo nas reuniões mais longas. Muito Obrigada!

À minha amiga e parceira de trabalho, **Ayuri** que tornou a execução desse trabalho mais suave e mais feliz. Obrigada principalmente pela amizade.

Aos verdadeiros amigos **Liane, Nayara, Vívian Lis, Karla, Bernard, José Augusto, Gilmário, Lígia, Larissa Sales, Lorena Rodrigues e Thaís**, que acompanham cada passo da minha caminhada, com os quais compartilho alegrias e tristezas e que me fazem sentir muito querida. Muito Obrigada.

Aos “tios” **Leônidas, Socorro**, e à **Lorena**, pelo apoio e carinho, por me fazerem sentir tão bem quando estão por perto e pelos lanchinhos no intervalo do estudo. Adoro vocês!

**Amanda Quinteiros e Silva**

## **AGRADECIMENTOS**

À nossa orientadora Dra. Isabel Neves de Souza, pela paciência e dedicação na orientação, pelos ensinamentos e incentivo que tornaram possível a conclusão desta monografia.

Aos funcionários da Divisão de Arquivamento Médico e Estatístico (DAME) do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, pela paciência e cooperação no fornecimento dos prontuários.

À Dra. Marta e à Cíntia do Laboratório de Genética Humana e Médica da Universidade Federal do Pará pela constante disponibilidade e paciência nas informações e fornecimento dos resultados de exames.

Ao nosso estatístico Rogério por fazer tanto “o mais rápido possível”.

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

**“Os fatos não deixam de existir só por serem ignorados.”**

**J. Sádaba**

## RESUMO

As síndromes genéticas são consideradas riscos biológicos estabelecidos que aumentam a probabilidade de déficit no desenvolvimento neuropsicomotor da criança. Este trabalho pretende verificar a prevalência de doenças cromossômicas em serviço de referência de crianças com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor na cidade de Belém-PA, assim como enumerar as cromossomopatias diagnosticadas por avaliação citogenética. A população deste estudo constituiu-se de crianças de até 13 anos de idade com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor admitidas no Programa de Desenvolvimento Infantil Caminhar do Hospital Bettina Ferro de Souza no período de janeiro a dezembro de 2006. O diagnóstico citogenético foi realizado pelo Laboratório de Genética Humana e Médica da Universidade Federal do Pará. As informações sobre cada paciente foram obtidas através de revisão dos prontuários e preenchimento de protocolo de coleta dados. A população total constituiu-se de 153 crianças com atraso do desenvolvimento, com uma média de idade de  $5,31 \pm 3,56$  anos. Foi solicitado cariótipo para 25 crianças, obtendo-se apenas 20 resultados; dos quais 45% (09) encontravam-se alterados. A Síndrome de Down predominou com 55,56% (05) das cromossomopatias encontradas. As demais alterações cromossômicas corresponderam a Síndrome 12q2+, Síndrome de Cri-Du-Chat, Síndrome 13q - e uma cromossomopatia estrutural tipo duplicação no 20p. Em relação às alterações funcionais mais frequentes na população com atraso do desenvolvimento observou-se que a maioria correspondeu a atraso de linguagem (30,43%), seguida por distúrbio de comportamento (21,43%) e atraso motor (18,94%).

**Palavras-chave: cromossomopatias; atraso do desenvolvimento; cariótipo.**

## ABSTRACT

The genetic syndromes increase the chance of neuropsychomotor developmental disturbance in children. This retrospective study aims to evaluate the prevalence of chromosome disease and propose a clinic protocol diagnostic in a reference institution of neuropsychomotor developmental delayed children, in the city of Belém, Pará state, Brazil. Children until 13 years old with neuropsychomotor developmental delay admitted in Children Development Program “Caminhar” from Bettina Ferro de Souza Hospital – Pará Federal University (UFPA), in the period of January to December 2006, are the researched population. The cytogenetic diagnostic studies have been made by the Human and Medical Genetics Laboratory of the same University. The total number of children analyzed is 153, with median age of  $5.31 \pm 3.56$  years old. Twenty karyotypes results have been found in 25 children with nine positive results. The more prevalent alteration found is Down Syndrome (55.56% - 5 cases). We have also found other pathologies as 12q2+ Syndrome, Cri-Du-Chat Syndrome, 13q- Syndrome and a 20p duplication structural mutation. Language delay (30.43%), behavioral disturbance (21.43%) and motor delay (18.94%) are the more frequent functional disturbance observed.

**Key-words: chromosome diseases; developmental delay; karyotype.**

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 01: Faixa etária da criança na admissão no Programa Caminhar.....	24
Figura 02: Escolaridade de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar.....	26
Figura 03: Motivo de encaminhamento de crianças para o Programa Caminhar.....	27
Figura 04: Alterações funcionais de crianças matriculadas no Programa Caminhar.....	29
Figura 05: Motivo da solicitação do cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar .... .....	34

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 01: Faixa etária da criança na admissão no Programa Caminhar .....	24
Tabela 02: Frequência entre os sexos de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	25
Tabela 03: Escolaridade de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	25
Tabela 04: Motivos de encaminhamento de crianças para o Programa Caminhar .....	27
Tabela 05: Alterações funcionais de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	28
Tabela 06: Antecedentes familiares de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	29
Tabela 07: Faixa etária materna ao nascimento de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	30
Tabela 08: Número de abortos prévios de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	30
Tabela 09: Tipo de parto de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	31
Tabela 10: Idade gestacional ao nascimento de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	31
Tabela 11: Intercorrência gestacional de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	32
Tabela 12: Solicitação de cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	32
Tabela 13: Motivo da solicitação do cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	33
Tabela 14: Resultado dos cariótipos de crianças matriculadas no Programa Caminhar.....	34
Tabela 15: Cariótipos de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	35
Tabela 16: Relação faixa etária materna ao nascimento com o resultado do cariótipo, de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	36
Tabela 17: Relação idade gestacional ao nascimento com resultado do cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	36
Tabela 18: dos motivos da solicitação com o resultado do cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar .....	37

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO -----	12
1.1	OBJETIVOS -----	15
2	REVISÃO DA LITERATURA -----	16
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS -----	22
4	RESULTADOS -----	24
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA -----	24
4.2	FATORES ASSOCIADOS -----	29
4.3	CARIÓTIPO -----	32
5	DISCUSSÃO -----	38
5.1	CONSIDERAÇÕES FINAIS -----	45
6	CONCLUSÃO -----	46
	REFERÊNCIAS -----	48
	BIBLIOGRAFIA -----	53
	APÊNDICES -----	54
	ANEXOS -----	57

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo Marcondes, Setian e Carraza (2002, p.24), “desenvolvimento é o aumento da capacidade do indivíduo na realização de funções cada vez mais complexas”. Em um conceito mais abrangente, desenvolvimento infantil é um processo que se inicia na vida intra-uterina envolvendo crescimento físico, maturação neurológica, construção de habilidades do comportamento, cognição, socialização e afetividade da criança. O que torna a criança competente para responder às suas necessidades e às do seu meio, considerando seu contexto de vida (MIRANDA; RESEGUE; FIGUEIRAS, 2003).

O censo brasileiro de 2000 aponta que 14,5% da população apresenta algum tipo de deficiência, posicionando os problemas de desenvolvimento como um dos mais prevalentes agravos da infância e da adolescência (IBGE, 2002, p.63). Através dos números apresentados em diversas pesquisas, pode-se notar uma prevalência muito maior de crianças e de adolescentes com deficiência do que de qualquer outra patologia (MIRANDA; RESEGUE; FIGUEIRAS, 2003, p. 34).

O conhecimento sobre fatores de risco para alterações do desenvolvimento é fundamental para identificar os casos suspeitos de atraso e encaminhar para avaliação e seguimento multidisciplinar. Deve haver atenção especial aos fatores de risco biológicos e/ou às condições sociais muito desfavoráveis, os mais relevantes para o prognóstico de desenvolvimento (PALFREY; FRAZER, 2000; SILVERSTEIN et al, 2006; RESEGUE; PUCCINI; SILVA, 2007).

Alguns trabalhos têm demonstrado a importância da detecção e intervenções precoces nas alterações do desenvolvimento. É essencial, portanto, que a estimulação ocorra nos primeiros anos de vida, por maior susceptibilidade da criança à estimulação e da plasticidade do cérebro humano. Desta forma, a evolução de crianças com problemas de desenvolvimento pode ser otimizada pela implantação de programas de cuidado à saúde infantil, ou de estratégias que viabilizem um melhor acolhimento e acompanhamento desta população (LEVY; HYMAN, 1993;

MIRANDA; RESEGUE; FIGUEIRAS, 2003; HERNÁNDEZ-MUELA; MULAS; MATTOS, 2004).

As síndromes genéticas são consideradas riscos biológicos estabelecidos que aumentam a probabilidade de déficit no desenvolvimento neuropsicomotor da criança. Por isso, a informação sobre o crescimento e desenvolvimento de crianças com suspeita de síndromes dismórficas é parte essencial da avaliação clínica. Algumas síndromes determinam atraso global no desenvolvimento, outras em áreas específicas, como na síndrome de Down em que a linguagem é geralmente mais acometida (GRAMINHA; MARTINS, 1997; CARAKUSHANSKY; MUSTACCHI, 2001).

As anomalias cromossômicas são responsáveis por uma parte significativa das doenças genéticas, ocorrendo em aproximadamente 1:150 nativos. Correspondem a uma proporção significativa dos insucessos reprodutivos, malformações congênitas e retardo mental (GARDNER; SUTHERLAND, 1996; CARAKUSHANSKY; PELLEGRINI, 2001; GUITART-FELIUBADALÓ et al, 2006).

O pediatra precisa ter orientações sobre doenças cromossômicas, pois pode único médico a observar desde um caso grave de malformações múltiplas até pequenas alterações fenotípicas. Portanto, pode viabilizar o diagnóstico e o aconselhamento familiar. Ocasão em que deve realizar procedimentos como fotografar o paciente; solicitar estudo anátomo-patológico, na evolução fatal; solicitar o estudo radiológico ósseo completo, em especial, se houver prejuízo de crescimento e deformidades ósseas e colher sangue para o exame de cariótipo. Com o diagnóstico definido ou não, a criança necessita freqüentemente de acompanhamento por equipe multidisciplinar (KIM, 2005; MIRANDA; RESEGUE; FIGUEIRAS, 2003).

A Secretaria Municipal de Saúde em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde, a Universidade Federal do Pará e a Unidade de Referência Especializada Materno-Infantil (SESPA), com o objetivo de melhorar a identificação oportuna dos problemas de desenvolvimento nas crianças de Belém desenvolveu um projeto de capacitação de recursos

humanos, que deu origem ao PROGRAMA DE VIGILÂNCIA DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL, desenvolvido no período de 2000 a 2004. Este programa melhorou a identificação de crianças com problemas de desenvolvimento, oportunizando-as a um busca de tratamento adequado e conseqüentemente melhor qualidade de vida.

O desenvolvimento desse programa pela Secretaria Municipal de Saúde de Belém mostrou a necessidade da criação de outros pólos de atendimento. O Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS), localizado no Guamá, estruturou-se para dar suporte de diagnóstico e tratamento de reabilitação aos casos referenciados de crianças com alterações de desenvolvimento, através do Programa de Desenvolvimento Infantil Caminhar, que iniciou suas atividades em outubro de 2002. Atualmente, o Programa possui 905 crianças matriculadas e conta com a parceria da SESMA.

O Hospital Bettina Ferro de Souza, através do Programa Caminhar, atua também como pólo de capacitação em desenvolvimento infantil para alunos da área de saúde, onde há rodízio de estudantes de graduação dos cursos de medicina (internato de pediatria), psicologia, serviço social e nutrição da UFPA e para profissionais da atenção à saúde sendo um dos setores da Residência Médica de Pediatria do Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará.

Nos anos de 2005 e 2006 em parceria com a Sociedade de Pediatria, Secretaria Estadual de Proteção Social do Pará, Secretaria Estadual de Saúde e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) foram realizados quatro Cursos Estaduais de Vigilância do desenvolvimento Infantil no Contexto da AIDPI para médicos e enfermeiros de diversos municípios do Pará. Após, houve articulação entre a Sociedade Paraense de Pediatria, Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), Universidade Federal do Pará (UFPA), OPAS e o Governo do Estado do Pará para a estruturação da Rede Crescer que seriam Ações Integradas para o Desenvolvimento Infantil, com a realização de 12 capacitações, em desenvolvimento infantil e competências familiares, de profissionais da saúde, educação e assistência social, de 62 municípios do Estado do Pará.

O Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza além do Programa Desenvolvimento Infantil possui Serviço de Otorrinolaringologia, Serviço de Oftalmologia, Serviço de Psicologia e oferece atendimento de outras especialidades Neurologia, Neuropediatria, Genética Médica, Endocrinologia, Cardiologia dentre outras, o que permite um adequado acompanhamento e investigação dos casos.

Alguns trabalhos mostram frequência elevada de cromossomopatias em populações específicas, como o feito por Srour, Mazer e Shevell (2006) em população com atraso global do desenvolvimento onde a frequência de aberrações cromossômicas foi de 24%. Destaca-se ainda que desordens cromossômicas têm sido associadas à deficiência mental. Esses achados mostram a relevância deste estudo realizado no Programa Desenvolvimento Infantil Caminhar (DUARTE et al, 2004; FÉLIX et al, 1998; SANTOS et al, 2000; VELEDA, 2006).

### **1.1. OBJETIVOS**

- Verificar a prevalência de cromossomopatias em crianças atendidas no Programa de Desenvolvimento Infantil Caminhar, do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza no período de Janeiro à Dezembro de 2006;
- Caracterizar a população estudada quanto as variáveis: idade de admissão, sexo, escolaridade materna, motivos de encaminhamento e alterações funcionais;
- Descrever fatores associados às cromossomopatias;
- Verificar as solicitações e os resultados de cariótipo no período da pesquisa.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Além do já referido conceito de desenvolvimento segundo Marcondes, Setian e Carraza (2002, p.24) no qual o “Desenvolvimento é o aumento da capacidade do indivíduo na realização de funções cada vez mais complexas”, outras definições foram desenvolvidas na tentativa de abranger a complexidade deste conceito. Segundo Pérez et al (2003, p. 265), “o desenvolvimento é o resultado dos processos de crescimento e maturação, e se expressa na capacidade do indivíduo em adquirir maior estabilidade interna com relação às mudanças do meio, refletidas em seu contexto”.

A avaliação do desenvolvimento é parte fundamental de toda consulta pediátrica. Em um estudo realizado com amostra de crianças norte-americanas entre quatro e trinta e cinco meses, observou-se que apenas 57% das famílias entrevistadas referiam que seus filhos haviam sido submetidos a algum tipo de avaliação do desenvolvimento durante as visitas ao pediatra. Essas famílias relatavam maior satisfação com os cuidados recebidos, além de maior tempo de consulta e mais orientações quanto ao desenvolvimento da criança, quando comparadas com aquelas que não referiam a ocorrência da avaliação. Desse modo, os profissionais envolvidos no atendimento de crianças devem estar cientes sobre o processo de desenvolvimento normal, os possíveis fatores de risco que possam intervir no mesmo e as possibilidades de intervenção (HALFON et al, 2004; RESEGUE; PUCCINI; SILVA, 2007).

As alterações do desenvolvimento são definidas como desvios transitórios ou definitivos, seja de componentes anatômicos, funcionais ou do comportamento infantil. Alguns fatores atuam como moduladores deste processo de desenvolvimento, podendo, em determinadas circunstâncias, tornarem-se fatores de risco para as alterações do desenvolvimento como promovê-lo. Entre esses fatores são encontrados: Fatores biológicos, condições do ambiente, hábitos da criança, a disponibilidade de tempo materna, quantidade e qualidade dos recursos econômicos disponíveis, mudanças culturais e de valores, entre outros (PÉREZ et al, 2003, p. 270).

Fator de risco é definido como um elemento que, quando presente, pode determinar uma maior probabilidade do surgimento de alterações, ou seja, uma seqüência de eventos negativos associados com o aparecimento de problemas físicos, sociais ou emocionais. Desse modo, são considerados fatores que tornam um indivíduo mais susceptível a desenvolver determinada doença ou agravo de saúde (HALPERN et al, 2000; MIRANDA; RESEGUE; FIGUEIRAS, 2003).

A literatura atual enfatiza a importância dos fatores de risco biológicos e ambientais sobre o curso do desenvolvimento infantil. Prematuridade, baixo peso ao nascimento, má nutrição, idade materna elevada, baixo nível educacional, são alguns dos fatores de risco que se relacionam com o desenvolvimento neuropsicomotor infantil. Estes, geralmente não ocorrem de forma isolada e, a medida que se associam aumenta a probabilidade de um maior evento negativo ocorrer (ANDRACA et al, 1998). Abaixo, encontram-se listados os principais fatores de risco destacados na literatura (MIRANDA; RESEGUE; FIGUEIRAS, 2003):

- Fatores de Risco Biológicos:

- Pré-natais: Problemas maternos como hipertensão, diabetes e cardiopatias; Infecções congênitas; incompatibilidade Rh; uso de álcool ou drogas durante a gestação.

- Perinatais: Prematuridade; baixo peso ao nascimento, principalmente peso inferior a 1.500g; retardo do crescimento intra-uterino; hipóxia neonatal grave; hiperbilirrubinemia; distúrbios metabólicos graves, como hipoglicemia por hiperinsulinismo; hemorragia intracraniana; crise convulsiva no período perinatal; Infecções.

- Pós-natais: Meningites, encefalites ou outras infecções graves; Traumatismos intencionais ou não intencionais.

- Fatores de Risco Estabelecidos: Síndromes genéticas-cromossômicas; erros inatos; malformações congênitas;

- Fatores de Risco Ambientais: Cuidados precários à saúde e ou educação; fatores econômicos; ambiente familiar e/ou meio desfavorável (acidentes, violência).

Estima-se que as anomalias cromossômicas atingem no mínimo 7,5% de todas as concepções. No entanto, a maior parte destes conceptos é abortada espontaneamente. A freqüência de aberrações cromossômicas em abortos está ao redor de 50% e entre os nativos é

de 0,6%. Suas manifestações clínicas incluem retardo mental e malformações congênitas (CONNOR; FERGUSON-SMITH, 1997; PENCHASZADEH, 1993).

Em alguns estudos realizados em populações específicas esses números se elevam, como no estudo realizado por Duarte et al (2004), em que a população atendida em dois serviços de aconselhamento genético na cidade de Pelotas-RS obteve 29,3% de aberrações cromossômicas no exame citogenético. Srour, Mazer e Shevell (2006) também observaram em pesquisa sobre Atraso do Desenvolvimento Global, que a etiologia mais comum correspondeu a 24% de anormalidades cromossômicas. Outro feito por Basei et al (2004) encontrou uma porcentagem de 22% de anormalidades cromossômicas em material coletado de pacientes que foram encaminhados pelo ambulatório de genética, centro obstétrico (natimortos e fetos mortos), neonatologia, pediatria e serviço de endocrinologia ao Laboratório de Citogenética do Hospital Universitário-UFSC.

Um grande número de desordens cromossômicas está associado à deficiência mental. Nos países em desenvolvimento, a prevalência de retardo mental é alta. No Brasil estima-se um número de 6,7 em 1.000 nascidos vivos (FÉLIX et al, 1998).

Do ponto de vista da genética médica molecular, as doenças genéticas são a consequência final de toda alteração do código genético. Quando esta alteração é decorrente de uma mutação que compromete segmentos relativamente grandes de um cromossomo, permitindo sua visualização através da microscopia de luz são denominadas aberrações cromossômicas. Essas aberrações quando apresentam manifestações visíveis enquadradas em critérios clínicos correspondem a síndromes cromossômicas (CARAKUSHANSKY; PELLEGRINI, 2001).

A literatura relata a importância de um exame genético-clínico detalhado, com descrição do fenótipo, e quando necessário, a documentação fotográfica, visto que a maioria dos casos de dismorfismo é de diagnóstico clínico (BRUNONI et al, 2007).

Destaca-se que a avaliação do paciente é feita pela história clínica obtida dos pais da criança, para identificar os possíveis fatores de risco responsáveis pelas alterações presentes. Devem ser indagados a respeito de fatores maternos pré-natais, como doença aguda ou crônica (ex. Infecção pelo HIV), uso de drogas e/ou álcool, história de aborto recorrente. Deve-se também questionar sobre complicações obstétricas, prematuridade, baixo peso ao nascimento e gestações múltiplas, além de fatores neonatais (história de sepse ou meningite, hipóxia, hiperbilirrubinemia) e pós-natais. A ocorrência de episódios (anormalidades cromossômicas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, etc.) familiares e de fatores sociais se mostra cada vez mais relevante na literatura. Em relação a estes últimos, não devem ser esquecidas as situações como divórcios, falecimentos e dificuldades econômicas (FIRST; PALFREY, 1994).

Atualmente, com uma tendência cada vez mais precoce ao reconhecimento das alterações do desenvolvimento, torna-se relevante a caracterização da população estudada em trabalhos de centros e/ou programas específicos, na tentativa de estabelecer a faixa etária, na qual essas alterações são percebidas pela família e quais os tipos de queixa as levam a procurar atendimento específico. A literatura revela que, quando a criança é pequena, a preocupação dos pais parece mais centrada no atraso geral do desenvolvimento do filho, quando é observada a dificuldade em cumprir determinadas tarefas características de sua faixa etária. Já para as crianças maiores, a queixa dos pais é geralmente multifatorial, provavelmente devido ao fato de a criança se encontrar em idade escolar e apresentando problemas nas áreas de linguagem, motora e cognitiva, que interferem com a aquisição de novas habilidades e mesmo com o seu rendimento acadêmico (GRAMINHA; MARTINS, 1997).

Alguns trabalhos demonstram a associação entre peso de nascimento, idade gestacional e suspeita de atraso, confirmando assim a importância dessas variáveis na determinação de um teste de desenvolvimento suspeito. As crianças com menor peso de nascimento têm mais chance de apresentar problemas do que aquelas com maior peso; da mesma forma, as crianças com menor tempo de gestação têm chance de 60% de apresentar problemas (HALPERN et al, 2000, p. 425).

Em relação a outros fatores como escolaridade materna, alguns autores afirmam que o risco aumenta conforme diminui a escolaridade da mãe. As mães analfabetas têm uma chance 2,2 vezes maior de gerarem um filho com suspeita de atraso no desenvolvimento, quando comparadas com as de maior escolaridade (HALPERN et al, 2000, p. 424).

Concomitantemente à investigação clínica desses pacientes sindrômicos deve ser realizada, quando necessária, uma etapa laboratorial. Esta análise é realizada principalmente através da citogenética humana, que possibilitou avanços extraordinários para identificação de anomalias cromossômicas anteriormente não detectadas. A técnica de bandeamento cromossômico permitiu pela primeira vez a identificação individual de todos os 23 pares dos cromossomos humanos, além da identificação precisa e detalhada dos locais onde as diversas anomalias costumam ocorrer (RASKIN; FAUCZ, 2001).

As aberrações cromossômicas diagnosticadas pelo cariótipo podem ser numéricas ou estruturais. As numéricas são ditas poliploidias quando há um aumento na quantidade de cromossomos, correspondente a um múltiplo exato do número haplóide (diploidias, triploidias, tetraploidias...); e são aneuploidias quando o número de cromossomos não é um número exato do número haplóide. Já as aberrações estruturais caracterizam-se pela ocorrência de quebras cromossômicas seguidas de mecanismos de reparo que podem originar diferentes tipos de mutação, cujos principais são: translocações, inversões, duplicações, deleções e isocromossomos (CARAKUSHANSKY; PELLEGRINI, 2001; SHARKEY; MAHER; FITZPATRICK, 2005).

Atualmente está bem estabelecido que, o cariótipo deve ser realizado de forma sistemática em todo paciente com atraso mental, associado ou não a alterações fenotípicas, sem causas óbvias, e é aconselhável que tenha um nível mínimo de bandas G de 550. Quando a análise cromossômica é realizada mediante a citogenética padrão com uma resolução de 400-500 bandas cromossômicas, são encontradas anomalias em 40% dos pacientes com atraso mental grave e em 10% dos casos com atraso mental leve. Estas anomalias podem ser entre outras, trissomias, deleções, duplicações, e translocações (GUITART-FELIUBADALÓ et al, 2006, p. 21-22).

Para indicar a solicitação de uma análise de cromossomos pelo cariótipo é necessária uma avaliação clínica diagnóstica que indique (Dados combinados de CARAKUSHANSKY; PELLEGRINI, 2001; SHARKEY; MAHER; FITZPATRICK, 2005 e BRUNONI et al, 2007):

- Características clínicas sugestivas de síndromes cromossômicas conhecidas (por exemplo, Síndrome de Down, Síndrome de Patau, etc.);
- Retardo de crescimento intra-uterino de causa inexplicada;
- Características de mosaicismo: manchas hipomelanóticas, distúrbios de pigmentação, assimetrias;
- Pessoas com suspeita de uma síndrome cromossômica reconhecível (Retardo mental ou atraso de desenvolvimento em crianças dismórficas ou com múltiplas anomalias físicas);
- Embriões espontaneamente abortados, Natimortos com malformações ou morte fetal sem motivo aparente, e placentas hidrópicas;
- Pais (e eventualmente outros familiares) de fetos ou RNs com alteração cromossômica estrutural (translocações, deleções ou duplicações);
- Genitália indiferenciada;
- Meninas ou adolescentes com baixa estatura proporcional e/ou amenorréia primária; e rapazes com testículos pequenos ou ginecomastia significativa.
- Uma ou mais malformações maiores;
- Padrão de crescimento anormal durante o pré-natal;
- Fenótipo comportamental raro, freqüente no espectro autista;
- Dismorfismo craniofacial;
- Alterações de dermatoglifos;
- História familiar com múltiplos abortos, dificuldade no aprendizado, ou malformações.

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Programa de Desenvolvimento Infantil Caminhar, que assiste crianças com alterações no desenvolvimento, no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS). Este programa atende crianças até 12 anos. Têm como objetivos: oferecer diagnóstico e tratamento especializado multidisciplinar para crianças com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e da linguagem ou regressão neuropsicomotora, procedentes de Unidades Básicas de Saúde, Programa de Saúde da Família e outras instituições da área da saúde, da educação e da assistência social, preferencialmente, públicas.

Para ser realizada, esta pesquisa obteve a aprovação da Coordenação do Programa Caminhar, da Divisão Acadêmica do HUBFS e do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS) (ANEXO A).

A população deste estudo foi constituída de 153 prontuários de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período janeiro a dezembro de 2006. Estabeleceu-se como critério de inclusão a presença de avaliação clínica multidisciplinar e como critério de exclusão a avaliação clínica incompleta que inviabilizasse a investigação ou extravio de prontuário.

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, que compreendeu o período de janeiro a dezembro de 2006.

O protocolo de pesquisa (APÊNDICE A) conteve dados de identificação dos pacientes e de seus pais, desenvolvimento gestacional, parto e nascimento, antecedentes familiares, achados do exame físico e dados complementares. Esses dados foram obtidos através dos prontuários dos pacientes consultados na Divisão de Arquivamento Médico e Estatístico (DAME) do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS). Cabe ressaltar que o total crianças estudadas por variável, esteve na dependência da presença da informação.

Na identificação foi verificada a idade da mãe, visto que a literatura revela o aumento do risco de distúrbios genéticos em crianças nascidas de pais com idade avançada, entre os quais as aberrações do tipo numéricas estão mais relacionadas com idade materna avançada (ANDRADE et al, 2004).

Nos antecedentes gestacionais e neonatais foi pesquisado o desenvolvimento da gestação, presença ou não de intercorrências gestacionais, tipo de parto, dados da criança ao nascer, e outros fatores que pudessem levar a retardo de crescimento, baixo peso ao nascimento ou algum tipo de anomalia congênita.

Nos antecedentes familiares foi verificada a existência de casos semelhantes na família, anomalias congênitas, deficiência mental e doença genética conhecida. Foram verificados ainda a avaliação multidisciplinar realizada e o(s) motivo(s) pelo(s) qual(is) o cariótipo foi solicitado.

Os cariótipos solicitados no Programa Caminhar são realizados em um único laboratório, que é o Laboratório de Genética Humana e Médica da Universidade Federal do Pará. A análise é feita através do estudo dos cromossomos metafásicos, obtidos através de cultura temporária de linfócitos, seguido de bandeamento G por coloração Wright, por uma única citogeneticista.

Quanto ao método estatístico, Os *softwares* utilizados para realização do trabalho foram *Word e Excel* versão 2003 da *Microsoft* e o estatístico, *Bioestat* versão 4.0 *for Windows*, sendo este último utilizado para realizar a inferência nos dados por meio do Teste de aderência e independência Qui-Quadrado, tendo como nível de significância  $\alpha = 0.05$ .

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Caracterização da População estudada

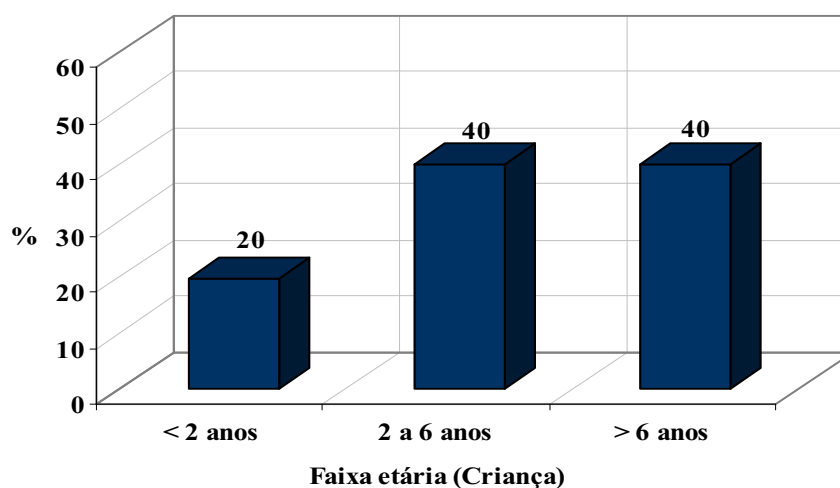
No período de Janeiro a Dezembro de 2006 foram admitidas 153 crianças no Programa Caminhar, selecionadas de acordo com os critérios estabelecidos previamente. A média de idade dessa população no momento da admissão foi de 5,31 anos com 3,56 Desvio-Padrão para mais ou para menos. A distribuição por faixa etária mostrou que a maioria 80% (118) das crianças tinha mais de dois anos na admissão (Tabela 01 e figura 01).

**Tabela 01** - Faixa etária da criança na admissão no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Faixa etária (Criança)	Frequência	%
< 2 anos	29	20
2 a 6 anos	59	40
> 6 anos	59	40
<b>Total</b>	<b>147</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

$P < 0.05$  (Teste Qui-Quadrado  $P = 0.0022$ )



Fonte: DAME do HUBFS

**Figura 01** - Faixa etária da criança na admissão no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Em relação ao sexo, 42,67% (64) são do sexo feminino e 57,33% (86) do sexo masculino. O sexo de três pacientes não foi registrado no prontuário (Tabela 02).

**Tabela 02** - Frequência entre os sexos de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>Sexo</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Feminino	64	42.67
Masculino	86	57.33
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS P > 0.05 (Teste Qui-Quadrado P = 0.0864)

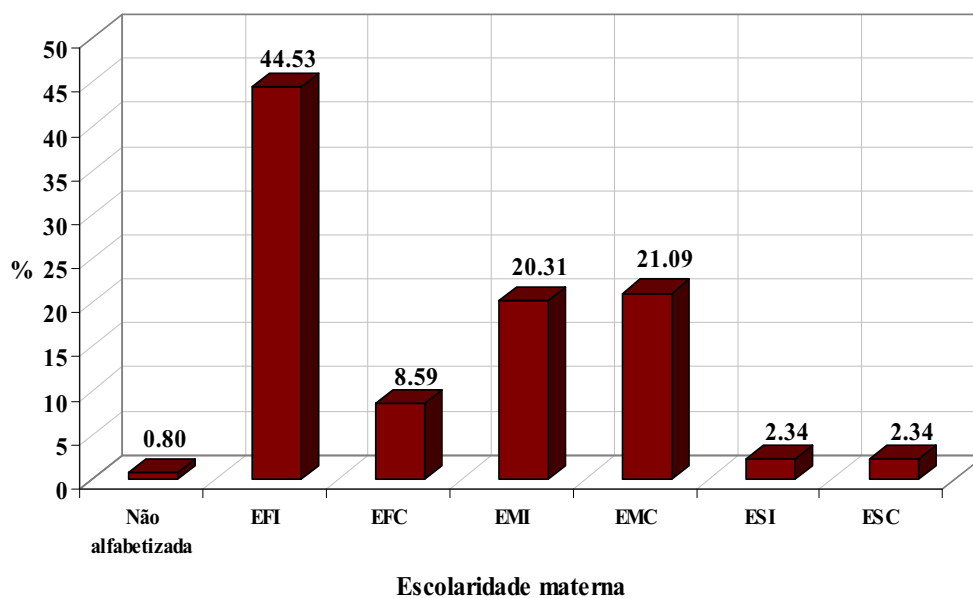
A tabela 03 mostra resultados sobre a variável escolaridade materna com a ocorrência de 0,80% (01) de mães não alfabetizadas. Destaca-se que 45,33% (58) corresponderam as não alfabetizadas e as com ensino fundamental incompleto (figura 02).

**Tabela 03** - Escolaridade de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>Escolaridade</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Não alfabetizada	01	0.80
EFI	57	44.53
EFC	11	8.59
EMI	26	20.31
EMC	27	21.09
ESI	03	2.34
ESC	03	2.34
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

Legenda: EFI – Ensino fundamental incompleto, EFC – Ensino fundamental completo, EMI – Ensino médio incompleto, EMC – Ensino médio incompleto, ESI – Ensino superior incompleto, ESC - Ensino superior completo.



Fonte: DAME do HUBFS

Legenda: EFI – Ensino fundamental incompleto, EFC – Ensino fundamental completo, EMI – Ensino médio incompleto, EMC – Ensino médio incompleto, ESI – Ensino superior incompleto, ESC - Ensino superior completo.

**Figura 02** - Escolaridade de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Os motivos de encaminhamento podiam ser únicos ou múltiplos para cada paciente. Evidenciou-se que o maior número de encaminhamentos ocorreu por atraso de linguagem em 28,57%, mas 5,36% foram por alterações fenotípicas (Tabela 04 e figura 03).

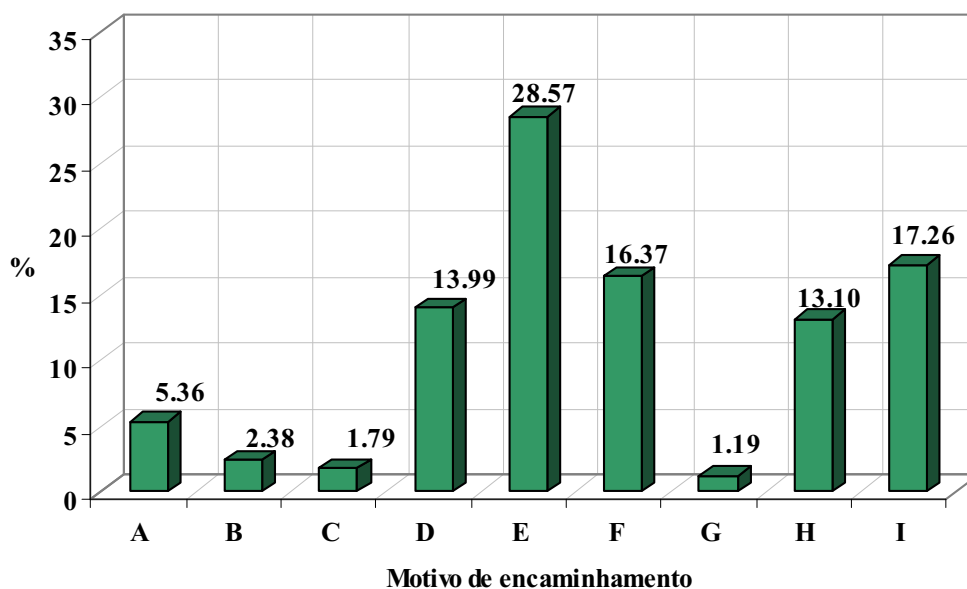
**Tabela 04** - Motivos de encaminhamento de crianças para o Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Motivo do encaminhamento	Frequência	%
A	18	5.36
B	08	2.38
C	06	1.79
D	47	13.99
E	96	28.57
F	55	16.37
G	04	1.19
H	44	13.10
I	58	17.26
<b>Total</b>	<b>336</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

P < 0.05 (Teste Qui-Quadrado P < 0.0001)

Legenda: **A** – Alterações fenotípicas, **B** – Problema visual, **C** – Problema auditivo, **D** – Atraso motor, **E** – Atraso na linguagem, **F** – Distúrbio de comportamento, **G** – Regressão do desenvolvimento, **H** – Atraso escolar, **I** – Outros.



Fonte: DAME do HUBFS

Legenda: **A** – Alterações fenotípicas, **B** – Problema visual, **C** – Problema auditivo, **D** – Atraso motor, **E** – Atraso na linguagem, **F** – Distúrbio de comportamento, **G** – Regressão do desenvolvimento, **H** – Atraso escolar, **I** – Outros.

**Figura 03** - Motivo de encaminhamento de crianças para o Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Após avaliação clínica das 153 crianças encaminhadas, foi obtida a frequência isolada e associada de cada alteração funcional; as mais frequentes foram: distúrbio da linguagem com 30,43% (98) dos casos, seguido por 21,43% (69) de distúrbio de comportamento, 18,94% (61) de déficit motor e 16,46% (53) de déficit cognitivo (Tabela 05 e figura 04).

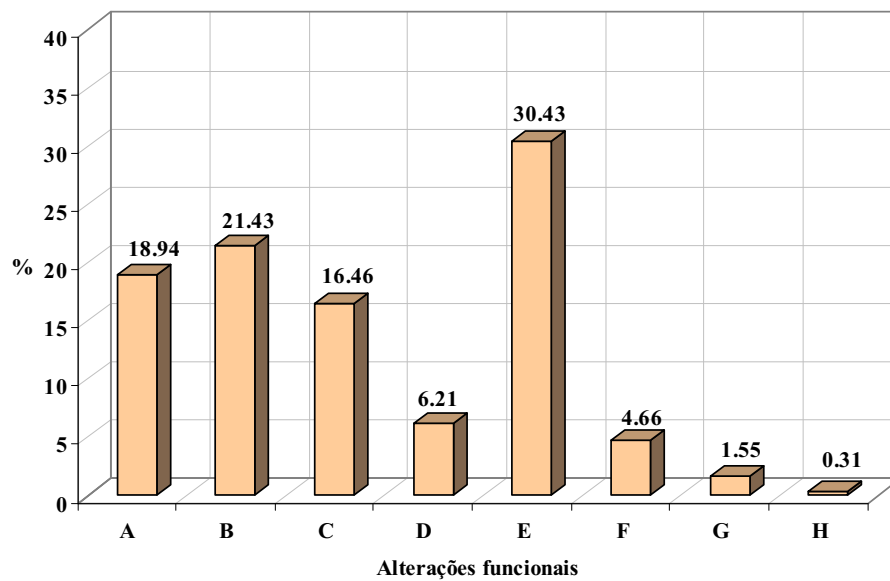
**Tabela 05** - Alterações funcionais de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>Alterações funcionais</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
A	61	18.94
B	69	21.43
C	53	16.46
D	20	6.21
E	98	30.43
F	15	4.66
G	05	1.55
H	01	0.31
<b>Total</b>	<b>322</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

P < 0.05 (Teste Qui-Quadrado P < 0.0001)

Legenda: A – Motora, B – Comportamento, C – Cognição, D – Conduta, E – Linguagem, F - Auditiva, G – Visual, H – Outras.



Fonte: DAME do HUBFS.

Legenda: A – Motora, B – Comportamento, C – Cognição, D – Conduta, E – Linguagem, F – Auditiva, G – Visual, I – Outras.

**Figura 04** - Alterações funcionais de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

#### 4.2. Fatores Associados

Em relação aos antecedentes familiares, em 45,31% (58) foi verificada a existência de casos semelhantes de alteração de desenvolvimento, anomalias congênitas, deficiências ou doenças genéticas. Foram considerados casos de crianças com mais de um antecedente (Tabela 06).

**Tabela 06** - Antecedentes familiares de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Antecedentes familiares	Frequência	%
Sim	58	45.31
Não	70	54.69
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

Quanto à idade materna ao nascimento da criança observou-se uma maior frequência de mães na faixa etária entre 20 e 34 anos correspondente a 63,89% (92) e 13,89% (20) com idade maior ou igual a 35 anos (Tabela 07).

**Tabela 07** - Faixa etária materna ao nascimento de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro à dezembro de 2006 .

<b>Idade materna</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Até 19 anos	32	22,22
20 a 34 anos	92	63,89
35 ou + anos	20	13,89
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

P < 0.05 (Teste Qui-Quadrado P = 0.0001)

A ocorrência de abortos prévios demonstrou uma frequência de 21,01% (25) de mães com história positiva, variando de uma a três ocorrências por mãe (Tabela 08).

**Tabela 08** - Número de abortos prévios de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro à dezembro de 2006.

<b>Nº. de abortos</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Nenhum	94	78.99
Um	16	13.45
Dois	07	5.88
Três	02	1.68
<b>Total</b>	<b>119</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

Em relação aos tipos de parto, observou-se à frequência de 64,54% (91) para espontâneos e 34,75% (49) para cesáreas (Tabela 09).

**Tabela 09** - Tipo de parto de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>Parto</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Cesáreo	49	34.75
Espontâneo	91	64.54
Fórceps	01	0.71
<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

Quanto à idade gestacional de 136 crianças admitidas no Programa Caminhar no período do estudo, 15,44% (21) foram pré-termo (Tabela 10).

**Tabela 10** - Idade gestacional ao nascimento de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>Idade gestacional</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Pós-termo	03	2.21
Pré-termo	21	15.44
Termo	112	82.35
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

Quanto à intercorrência gestacional, houve relato em 54,89% das mães de 133 crianças admitidas no Programa Caminhar no período do estudo (Tabela 11).

**Tabela 11** - Intercorrência gestacional de mães de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>Intercorrência gestacional</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Não	60	45.11
Sim	73	54.89
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

### 4.3. Cariótipo

O cariótipo foi solicitado em 16,34% (25) das crianças matriculadas no Programa Caminhar no período do estudo (Tabela 12).

**Tabela 12** - Solicitação de cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>Solicitou cariótipo</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Não	128	83.66
Sim	25	16.34
<b>Total</b>	<b>153</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

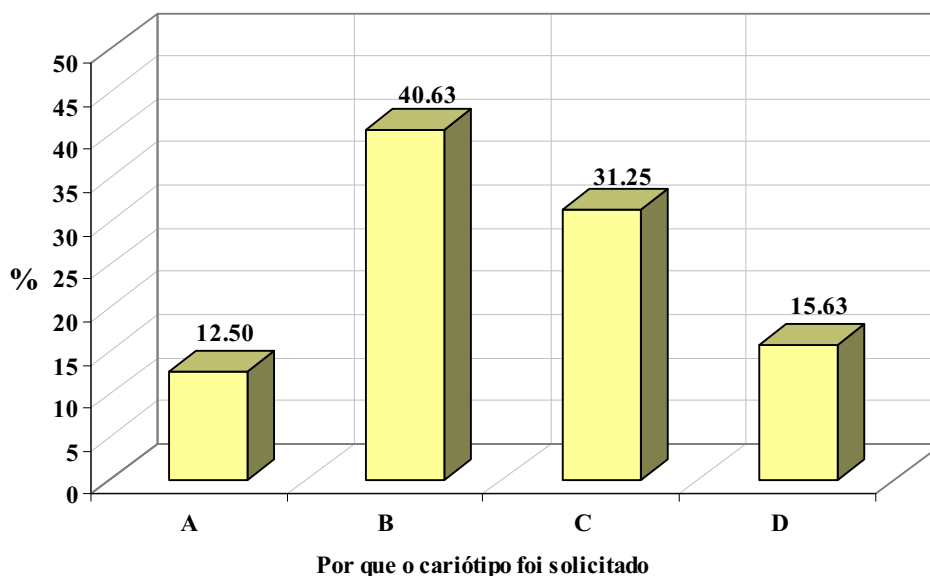
Evidenciou-se que dentre os motivos de solicitação (isolados ou associados) de cariótipo 40,63% (13) foram por alterações fenotípicas e a porcentagem de 15,63% (05) correspondeu a outros motivos justificados por atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e outros (Tabela 13 e figura 04).

**Tabela 13** - Motivo da solicitação do cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>Por que</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
A	04	12.50
B	13	40.63
C	10	31.25
D	05	15.63
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

Legenda: A – História familiar sugestiva, B – Alterações fenotípicas, C – Deficiência Mental, D – Outros.



Fonte: DAME do HUBFS

Legenda: A – História familiar sugestiva, B – Alterações fenotípicas, C – Deficiência Mental, D – Outros.

**Figura 05** - Motivo da solicitação do cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

De 25 cariótipos solicitados 20 foram realizados e destes, 45% (09) apresentaram resultado alterado (Tabela 14).

**Tabela 14** - Resultado dos cariótipos de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Resultado	Frequência	%
Alterado	09	45
Sem alteração	11	55
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

Considerando-se o total de pacientes matriculados no período da pesquisa (153) a frequência de cromossomopatias foi de 5,9% (09). A Tabela 15 mostra os resultados dos cariótipos realizados, destaca-se que 25% (05) corresponderam a Síndrome de Down. Considerando-se apenas os cariótipos alterados a trissomia 21 corresponde a 55,56%.

**Tabela 15** - Cariótipos de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

<b>RESULTADO</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
46, XX / 2 N = 46, XY	11	55
46, XY, 12q2+	01	5
46, XY, del 5 (pter -> p 14)	01	5
46, XX, t (14q21q)	01	5
46, XY, del (13)(q32-q34)	01	5
46, XY, t (21q21q)	01	5
46,XX, dup (20p13)	01	5
47,XX + 21 / 47, XY+21	03	15
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Fonte: DAME do HUBFS

Na distribuição de frequência de cromossomopatias por faixa etária materna destaca-se que no grupo de 35 anos ou mais 60% apresentaram alterações (Tabela 16).

**Tabela 16** - Relação faixa etária materna ao nascimento com o resultado do cariótipo, de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Cariótipo	Faixa-materna						Total
	Até 19	%	20 a 34	%	35 ou +	%	
Normal	02	100	07	53,85	02	40	11
Alterado	00	00	06	46,15	03	60	09
<b>Total</b>	<b>02</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>	<b>05</b>	<b>100</b>	<b>20</b>

Fonte: DAME do HUBFS

P > 0.05 (Teste Qui-Quadrado P = 0.3503)

Na avaliação de idade gestacional e cromossomopatias observou-se que das crianças que nasceram a termo 58,82% (10) não apresentaram alterações cromossômicas, entretanto a única criança que nasceu de gestação pré-termo apresentou alteração, sendo que um prontuário de uma criança com alteração cromossômica não informou o tipo de parto (Tabela 17).

**Tabela 17** - Relação idade gestacional ao nascimento com resultado do cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro à dezembro de 2006.

Cariótipo	Idade Gestacional						Total
	Pós-termo	%	Pré-termo	%	Termo	%	
Normal	01	100	00	00	10	58,82	11
Alterado	00	00	01	100	07	41,18	08
<b>Total</b>	<b>01</b>	<b>100</b>	<b>01</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>19</b>

Fonte: DAME do HUBFS

P > 0.05 (Teste Qui-Quadrado P = 0.3485)

Dos 25 cariótipos solicitados apenas 23 apresentaram justificativa para a solicitação desse exame, podendo uma criança apresentar mais de uma justificativa. Ao relacionar os motivos para a solicitação do cariótipo com resultado do cariótipo, destacou-se que dentre os pacientes com alterações fenotípicas 77,78% (07) apresentaram alteração ao exame de cariótipo (Tabela 18).

**Tabela 18** – Relação dos motivos da solicitação com o resultado do cariótipo de crianças matriculadas no Programa Caminhar, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Cariótipo	Porque o cariótipo foi solicitado								
	A	%	B	%	C	%	D	%	Total
Normal	02	50	02	22,22	03	50	04	100	11
Alterado	02	50	07	77,78	03	50	00	00	12
<b>Total</b>	<b>04</b>	<b>100</b>	<b>09</b>	<b>100</b>	<b>06</b>	<b>100</b>	<b>04</b>	<b>100</b>	<b>23</b>

Fonte: DAME do HUBFS

P > 0.05 (Teste Qui-Quadrado P = 0.0804)

Legenda: A – História familiar sugestiva, B – Alterações fenotípicas, C – Deficiência Mental, D – Outro.

## 5. DISCUSSÃO

As crianças matriculadas no Programa de Desenvolvimento Infantil – Caminhar, do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, no período de janeiro a dezembro de 2006, foram caracterizadas com média de idade de admissão de 5,3 anos, 80% dos admitidos tinham idade a partir da faixa-etária pré-escolar. No estudo de Srouf, Mazer e Shevell (2006) com uma população de 261 crianças abaixo de cinco anos com distúrbio do desenvolvimento global, observou-se que a média de idade foi mais baixa de  $2,8 \pm 1,3$  anos, enquanto na pesquisa de Graminha e Martins (1997) na qual buscaram identificar os fatores de risco aos quais foram expostas 22 crianças de 01 a 96 meses, encontraram que 50% delas tinham 72 a 96 meses; resultados que se aproximaram mais dos apresentados neste trabalho. As autoras destacaram que na idade escolar são mais explícitos os problemas de desenvolvimento na área da linguagem, motora e cognitiva, interferindo na aquisição de novas habilidades e no rendimento acadêmico.

A análise quanto ao sexo mostrou um predomínio do sexo masculino (57,33%) em relação ao feminino (42,67%) em uma razão de 1,34:1, concordando com os resultados de Duarte et al (2004), que obteve uma frequência de 50,9% de pacientes do sexo masculino e 48,5% do sexo feminino no estudo com 916 pacientes atendidos por dois serviços de aconselhamento genético em Pelotas, no Rio Grande do Sul. Resultados relativamente diferentes foram encontrados por Larentis et al (2006) em trabalho realizado com população com Síndrome de Down, onde o sexo feminino sobressai em relação ao masculino numa razão de 1,09:1.

Um estudo prospectivo realizado por Korhonen et al (1993), concluiu que o baixo nível educacional materno estava significativamente relacionado com o desempenho neuropsicológico pobre da criança em 36% dos casos, corroborando com o trabalho de Halpern et al (2000) que apontaram um maior risco de atraso do desenvolvimento infantil em mães com baixa escolaridade e uma chance 2,2 vezes maior para mães analfabetas. Esses resultados assemelham-se ao que foi observado pelo presente estudo, no qual há um predomínio de baixa escolaridade (44,53% com ensino fundamental incompleto) em mães de crianças com atraso do desenvolvimento, apesar da baixa frequência de analfabetismo nesta população (0,80%). Larentis

et al (2006) em uma população com Síndrome de Down encontrou um percentual de mães analfabetas de 6,5%, apresentando uma frequência predominante de ensino fundamental completo (46,7%), seguida de 25,2% com ensino médio completo e 7,5% com ensino superior completo. Talvez a menor expressividade de mães não alfabetizadas no presente estudo decorra da maior dificuldade delas reconhecerem a necessidade e buscarem um serviço especializado.

Quanto aos motivos de encaminhamento prevaleceram às alterações de linguagem (28,57%), seguidas pelas alterações do comportamento (16,37%), atraso motor (13,99%) e atraso escolar (13,10%), sendo que as alterações fenotípicas corresponderam a 5,36%. Outros motivos que não se enquadraram nos grupos acima citados totalizaram 17,26% das justificativas de encaminhamento, entre eles: distúrbio no sono, síndrome convulsiva, etc. As alterações de linguagem como principal motivo de direcionamento de crianças para serviços especializados é bem definido pela literatura, entretanto geralmente seguidas em frequência pelo atraso motor e cognitivo, dado que diferencia este trabalho por colocar as alterações do comportamento em segundo lugar em frequência dos motivos de encaminhamento. Graminha e Martins (1997) obtiveram em seu estudo, baseado nas queixas mais comuns dos pais em relação a atrasos funcionais de seus filhos, uma porcentagem de 36% dos pacientes com problemas da linguagem, 23% com distúrbios motores, 18% com dificuldade de aprendizagem, 18% com agitação e inquietude, assim como em 9 % dos casos, comportamento diferente/ estranho. Estes dois últimos quando somados totalizaram 27% de alterações no comportamento, mostrando predomínio em relação às motoras, como encontrado neste trabalho. Presume-se que o fato do programa Caminhar atender crianças maiores corroborou com a maior frequência de encaminhamentos por alterações na linguagem.

A avaliação multidisciplinar realizada permitiu o diagnóstico de alterações funcionais dessa população. A alteração mais observada, assim como descrito na literatura, foi o distúrbio da linguagem que correspondeu a 30,43%, seguida pela alteração do comportamento (21,43%), motora (18,94%) e déficit de cognição (16,46%); compatível com os principais motivos de encaminhamento identificados antes da avaliação do profissional especializado no Programa Caminhar. Os demais diagnósticos funcionais foram anormalidade de conduta (6,21%), problema auditivo (4,66%), distúrbio visual (1,55%) e outros (0,31%), como síndrome epiléptica. Segundo

dados de Pérez-Jurado (2005), os transtornos específicos da linguagem têm uma prevalência aproximada de 6-7% na idade pré-escolar e se associam em etapas posteriores à dificuldade para aprender a ler. Hage et al (2004) constataram que crianças com alterações específicas do desenvolvimento da linguagem apresentavam o desenvolvimento motor e cognitivo normal ou muito próximo do normal, ao contrário de Webster et al (2006), em seu trabalho publicado no *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, que observou que a alteração motora pode ser uma comorbidade comum em pacientes com distúrbio da linguagem e apóia a hipótese de que fatores biológicos comuns para a linguagem e a função motora possam ser fatores etiológicos no prejuízo do desenvolvimento da linguagem.

A história familiar positiva foi relatada em 45,31% dos casos por apresentar alteração de desenvolvimento, anomalias congênitas, deficiências ou doença genética. Resultados concordantes com estudo realizado por Nazer et al (2003), no qual 50,5% dos casos com alterações cromossômicas apresentaram história familiar de malformação. Apesar disto, ressalta-se que esses antecedentes não foram muito específicos e abrangeram alterações de desenvolvimento.

A faixa etária materna ao nascimento obteve uma frequência predominante de mães entre 20 e 34 anos (63,89%), não demonstrando relação entre idade materna inferior a 19 anos (22,22%) ou superior a 35 anos (13,89%) com crianças com atraso do desenvolvimento. Halpern et al (2000) em estudo sobre fatores de risco para suspeita de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de vida não obteve associação estatisticamente significativa com a idade materna. Pelos dados analisados nos resultados do presente estudo observou-se maior relevância da faixa etária materna igual ou superior a 35 anos (60%) no grupo de mães de crianças com cromossomopatias. Avaliando a população total submetida à realização de cariótipo (20) notou-se que o intervalo da idade materna entre 20 e 34 anos foi numericamente maior, porém com predomínio de mães de crianças sem alterações cromossômicas nesta faixa etária (53,85%). Estes dados concordam com a literatura quanto à análise da idade materna. Larentis et al (2006) encontraram uma maior prevalência de casos de cromossomopatias, como Síndrome de Down entre a faixa etária de 35 a 45 anos (55,1%), porém, nos controles, a faixa etária predominante foi a de 20 a 34 anos (67,1%). No estudo de Rodini et al (2004), das mulheres que

estavam acima de 35 anos na ocasião de seu abortamento 64% tinham seus produtos fetais com alterações cromossômicas na avaliação citogenética, enquanto que aquelas com idade abaixo de 35 anos tiveram uma frequência de 51,7% de alterações em suas perdas fetais.

Nas crianças que ingressaram no Programa Caminhar o tipo de parto mais freqüente foi o normal ou espontâneo (64,54%), enquanto a frequência de cesariana e fórceps foi de 34,75% e 0,71%, respectivamente. Estes dados foram semelhantes aos obtidos em estudo realizado com população de risco para atraso do desenvolvimento que revelou 55,9% de partos normais. Neste mesmo estudo, houve um aumento, comparativamente, na frequência de cesarianas (43,6%); do total, 0,5% foram partos normais realizados com auxílio de fórceps (VELEDA, 2006). Analisando dados da literatura foi possível observar que, quando se comparou exclusivamente à população de cromossomopatias o percentual de partos espontâneos, cesarianas e fórceps não se alteraram. Dados do presente trabalho foram semelhantes aos apresentados por Larentis et al (2006) em população específica de crianças com síndrome de Down, no qual foi encontrada uma frequência de 63,6% para parto normal, 24,3% para cesariana e 1,9% para fórceps, enquanto na população específica de cromossomopatias foi encontrada 54,55%, 37,5% e 0%, respectivamente.

A idade gestacional, no contexto das alterações do desenvolvimento se revela um dado importante na literatura, no sentido de que, quanto menor a idade gestacional deve-se estar mais atento para problemas no desenvolvimento na criança. Halpern et al (2000) estudou população com suspeita de alterações no desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de idade e encontrou um grande percentual de partos a termo (91,8%). Quando analisou a população com testes alterados para alterações no desenvolvimento, esse mesmo estudo revelou frequência relevante de parto prematuro de crianças com peso adequado ao nascer (45,7%). Este número se elevou mais ainda quando associado aos recém-nascidos com baixo peso ao nascer (59%), identificando a idade gestacional como variável importante na determinação de um teste suspeito. No âmbito das crianças com alterações do desenvolvimento portadoras de cromossomopatias, a idade gestacional é considerada como uma variável que interfere no risco de alterações cromossômicas, pois estes fetos têm maiores riscos de óbito espontâneo intra-uterino do que fetos normais, conseqüentemente, o risco dessas anomalias diminui com o avançar da gestação (RODINI et al, 2004). Velede (2006) publicou trabalho no qual a maioria das crianças da amostra

nasceu com idade gestacional entre 37 e 42 semanas de gestação (65,9%), estando, portanto, na condição à termo, assim como no presente estudo (82,35%). No entanto, destacou-se a porcentagem elevada de crianças pré-termo que fizeram parte da amostra (29,1%), mais elevada do que a encontrada no Programa Caminhar (15,44%). Esses dados não variaram significativamente quando se avaliou a população de crianças submetidas ao cariótipo (alterado ou não): 85% nasceram de parto a termo. Uma das explicações para esses números pode ser a de que o grau de seleção entre as diferentes cromossomopatias é variável.

Quanto ao peso e a estatura ao nascimento, Veleda (2006) analisou em sua pesquisa crianças de 8 a 12 meses de idade indicadas como de risco ao nascimento. Deste modo, observou que a maior parte de sua população analisada, apresentou peso superior a 2.500g e estatura na faixa situada entre 45,1cm e 48,9 cm. A média de peso e estatura ao nascer, encontrada em crianças do Programa Caminhar foi, respectivamente, 3.003g e 48.44cm. Em ambos os estudos, portanto, peso e estatura baixos ao nascimento, não se associaram de forma relevante com a suspeita de atraso no desenvolvimento. Cachapuz e Halpern (2006), não demonstraram igualmente, associação significativa com alterações no desenvolvimento. Alguns estudos referem que baixo peso ao nascimento e crianças pequenas para a idade gestacional apresentam maiores riscos de alterações no seu desenvolvimento (ANDRACA et al, 1998). Em relação às crianças com alterações cromossômicas, nenhuma criança da população estudada apresentou peso menor que 2.500g, talvez pelo número pequeno de casos encontrados (09 casos com alterações no cariótipo) quando comparado a outros estudos, como o de Larentis et al (2006), que apresentou 103 casos de Síndrome de Down, cromossomopatia mais prevalente, e encontrou 15,9% de crianças com peso inferior a 2.500g, porém mantendo a maior prevalência de crianças com peso superior a 2.500g.

Dentre os antecedentes gestacionais, a história de abortamento prévio não mostrou uma frequência elevada nas mães das crianças admitidas no Programa, com 78,99% sem nenhum relato de aborto, 13,45% com apenas um, 5,88% com dois e 1,68% com três abortos anteriores. A relação entre abortos prévios e mães de crianças com alterações cromossômicas não foi positiva, visto que, das mães com história de perda gestacional houve uma frequência igual (50% para cada) de crianças com cariótipo alterado e normal, nos grupo com um ou dois episódios; e para

ocorrência de três episódios houve completo predomínio de crianças com cariótipo normal (100%). Das mães sem nenhum aborto prévio, 53,32% tinham filhos sem alteração citogenética comparados com 46,68% de mães de crianças alteradas. Em contrapartida, o estudo de Rodini et al (2004) em uma população de 752 mulheres atendidas no Setor de Ginecologia e Obstetrícia da Clínica de Educação para a Saúde da Universidade do Sagrado Coração em Bauru revelou que 46,9% dos produtos de abortamento apresentavam cromossomopatias em análise citogenética.

Do total de mães com filhos com alterações no desenvolvimento, 45,11% não apresentaram nenhum tipo de intercorrência gestacional, tendo a maioria (54,89%), portanto, apresentado algum tipo de problema durante a gestação. Praticamente, o mesmo percentual foi encontrado para população específica de mães de filhos com cromossomopatias, 55,56%. Delgado (2004) desenvolveu estudo que analisou fatores de risco para o desenvolvimento neuropsicomotor em recém-nascidos, e, apesar desta população diferir, em relação à faixa etária, da apresentada neste trabalho, a incidência de mães que não tiveram nenhuma intercorrência gestacional foi ainda menor, apenas 14,5%.

A solicitação de cariótipo foi de 16,34% (25) no Programa Caminhar no ano de 2006. A maioria destes por alterações fenotípicas (40,63%), seguida de deficiência mental (31,25%). O estudo de Santos et al (2000), realizado em população específica, com deficiência mental e/ou malformações congênitas, apresentou em um período de dois anos, 98 pacientes com malformações congênitas, 85% destas associadas à deficiência mental e 15% com malformações isoladas, para os quais o exame citogenético foi solicitado. Essas diferenças podem ser devidas simplesmente ao tipo de população do estudo e aos critérios de inclusão da pesquisa.

Avaliações citogenéticas foram realizadas nos pacientes do Programa Caminhar para elucidação etiológica de atraso do desenvolvimento e 45% dos resultados encontravam-se alterados. Essa frequência é superior à encontrada por Duarte et al (2004), que em sua população atendida em dois serviços de aconselhamento genético na cidade de Pelotas-RS obtiveram 29,3% de aberrações no exame citogenético semelhante aos 28,6% vistos por Santos et al (2000) em sua amostra de pacientes com atraso mental e/ou malformação congênita. Srouf, Mazer e Shevell

(2006) também observaram em seu estudo sobre Atraso do Desenvolvimento Global que a etiologia mais comum correspondeu a 24% de anormalidades cromossômicas, assim como Basei et al (2003) encontraram uma porcentagem de 22% de anormalidades cromossômicas em material coletado de pacientes que foram encaminhados pelo ambulatório de genética, centro obstétrico (natimortos e fetos mortos), neonatologia, pediatria e serviço de endocrinologia ao Laboratório de Citogenética do Hospital Universitário-UFSC. Frequência menor ainda foi encontrada no trabalho de Bodi, Madrigal-Bajo e Milà-Recasens (2006) com resultado de 10% em pacientes com retardo mental. Segundo Duarte et al (2004) essas diferenças nas frequências das alterações cromossômicas podem refletir as variações nos critérios de inclusão e o método citogenético utilizado.

Dentre os cariótipos alterados foram encontradas anormalidades cromossômicas estruturais e numéricas, com um predomínio da Síndrome de Down, correspondendo a 30% do total de resultados obtidos e 55,56% das alterações cromossômicas encontradas. Esse dado concorda com a maioria dos resultados da literatura, sendo considerada a mais comum anomalia no grupo das trissomias e também a mais freqüente de todas as anormalidades cromossômicas, responsável pela maioria (11%) da população estudada por Santos et al (2000) e por 47,1% dos pacientes avaliados por Duarte et al (2004). Talvez essa maior prevalência de Síndrome de Down deva-se, segundo Rodini et al (2004), ao grau de seleção entre diferentes cromossomopatias que é altamente variável, por exemplo, na síndrome de Down, cerca de um terço dos fetos sobrevivem até o termo, enquanto que nos casos de triploidia, menos que 1% atinge o terceiro trimestre e algumas trissomias autossômicas, como a do cromossomo 16, são vistas somente em abortos espontâneos.

Para Basei et al (2003) houve uma preponderância de cariótipos compatíveis com a síndrome de Down e com a síndrome de Turner, as alterações cromossômicas mais freqüentes na população; entretanto esse dado não é compatível ao encontrado no presente estudo, visto que não se obteve nenhuma anormalidade envolvendo cromossomos sexuais no período estudado. As demais anomalias cromossômicas estruturais encontradas foram: 46,XY,12q2+, 46, XY, del (13)(q32-q34), síndrome de Cri-du-chat (46, XY, del 5 (pter -> p 14) e 46,XX, dup (20p13), todas elas apresentando uma freqüência de 5% do total de cariótipos. Quanto as anormalidades

vistas ao cariótipo para síndrome de Down, foi observado uma variabilidade de apresentação das alterações incluindo casos de trissomias livres (dois 47,XY+21 e um 47,XX+21), translocação Robertsoniana entre os cromossomos 14 e 21 (um 46,XX, t(14q21q) e entre dois cromossomos 21 (um 46, XY, t(21q21q), semelhante ao que foi apresentado por Duarte et al (2004) e Santos et al (2000), porém sem nenhum mosaïcismo.

## **5.1. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em relação à coleta de dados, esta ocorreu de forma simultânea por ambas as autoras deste trabalho para que não houvesse situações que pudessem influenciar ou alterar a qualidade dos dados coletados. Apesar deste cuidado, teve-se perda de dados durante esta coleta. Assim, 153 prontuários de crianças matriculadas foram incluídos na pesquisa, com algumas perdas de variáveis isoladas. Sabe-se da dificuldade que é realizar pesquisa em prontuários, pois se considera que sempre ocorrerão perdas de dados e se terá prejuízo a cerca dos resultados. A implantação do protocolo de atendimento de primeira consulta e retorno no Programa Caminhar, em 01 de agosto de 2007, cria perspectiva de melhor registro de informações nos prontuários, e de que futuras pesquisas possam ser realizadas com melhores perspectivas sobre as alterações de desenvolvimento preenchendo lacunas sobre este tema tão relevante.

Ressalta-se aqui a relevância do Programa Caminhar no âmbito de formação de futuros médicos que já levam consigo toda uma vivência sobre desenvolvimento infantil, que se integra com os ambulatórios de genética, endocrinologia e neuropediatria. E na prática vêem a importância do diagnóstico precoce e da prevenção de distúrbios do desenvolvimento infantil, assim como na adequada atenção a estas crianças.

## 6. CONCLUSÃO

- Considerando-se o total de pacientes matriculados no período da pesquisa a frequência de cromossomopatias foi de 5,9% .
- A grande maioria das crianças (80%) que participaram do estudo apresentou idade superior a dois anos no momento da avaliação inicial, com maior percentual do sexo masculino 57,33%.
- Destaca-se que 45,33% tinham mães não alfabetizadas ou com ensino fundamental incompleto.
- Dos motivos de encaminhamento prevaleceram as alterações de linguagem em 28,57% e as alterações fenotípicas corresponderam a 5,36%.
- As alterações funcionais mais frequentes foram: distúrbio da linguagem com 30,43% , seguidas de distúrbio de comportamento, déficit motor e déficit cognitivo.
- Em relação aos antecedentes familiares em 45,31% foi verificada a existência de casos semelhantes na família de alteração de desenvolvimento, anomalias congênitas, deficiências ou doença genética.
- A faixa etária materna mais elevada (acima de 35 anos) esteve mais relacionada com o desfecho de cromossomopatias, embora essa relação não tenha sido significativa.
- Nesse estudo não foi encontrada relação significativa entre abortamentos prévios e os desfechos. A maioria dos partos realizados foi espontâneo e à termo.

- A maioria das mães (54,89%) apresentou algum tipo de problema durante a gestação, assim como mães de crianças com cromossomopatias.
- O resultado do cariótipo apresentou alteração em 45% dos exames realizados. A Síndrome de Down foi a anomalia cromossômica mais freqüente (25%) e o cariótipo mais observado foi o de trissomia simples.

## REFERÊNCIAS

ANDRACA, I., PINO P., PARRA A., CASTILLO M. Factores de riesgo para el desarrollo psicomotor em lactantes nascidos em óptimas condiciones biológicas. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 2, p. 138-147, abril 1998.

ANDRADE, P.C., LINHARES, J.J., MARTINELLI, S., ANTONINI, M., LIPPI, U.G., BARACAT, F.F. Resultados Perinatais em Grávidas com mais de 35 anos: Estudo Controlado. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 26, n. 9, p. 697-702, out. 2004.

BASEI, F.L., MACIEL, F.S.A., WAGNER, G., NUERNBERG, A., Liz, T.S., PEREIRA, E.T., SARTORELLI, E.M.P., RIBEIRO, M.C.M. Avaliação e caracterização de aberrações cromossômicas no laboratório de citogenética do hospital universitário-UFSC. **Extesio: Revista Eletrônica de Extensão**, v. 1, n. 0, p. 1-11, maio 2004.

BODI, L.R.R., MADRIGAL-BAJO, I., MILÀ-RECASENS, M. Retraso Mental de origen genético. **Revista de Neurologia**, v. 43, n. 1, p. 181-186, 2006.

BRUNONI, D., MARTINS, A.M., CAVALCANTI, D.P., CERNACH, M.C.S.P. Avaliação Genético-Clínica do Recém-Nascido. **Projeto Diretrizes, Sociedade Brasileira de Genética Clínica**, p. 1-9, set. 2007.

CACHAPUZ, R.F., HALPERN, R. A influência das variáveis ambientais no desenvolvimento da linguagem em uma amostra de crianças. **Revista da AMRIGS**, v. 50, n. 4, p. 292-301, 2006.

CARAKUSHANSKY, G., PELLEGRINI, S.A. A Base Cromossômica das Doenças. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 24-35.

CARAKUSHANSKY, G., MUSTACCHI, Z. Síndrome de Down. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 112-119.

CONNOR, M., FERGUSON-SMITH, M. Chromosomal disorders. In: CONNOR, M., FERGUSON-SMITH, M. **Essential Medical Genetics**. 5.ed. London: Wiley-Blackwell, 1997. p. 116-129.

DELGADO, M.C.C.O. **Follow Up do Recém Nascido de Risco - Fatores de risco para o desenvolvimento neuropsicomotor**. Monografia (Especialização “Lato sensu” Auditoria em Saúde) – Universidade Gama Filho – Rio de Janeiro, Universidade UNIMED – Juiz de Fora, 2004.

DUARTE, A.C., CUNHA, E., ROTH, J.M., FERREIRA, F.L.S., GARCIAS, G.L., MARTINO-ROTH, M.G. Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v. 3, n. 3, p. 303-308, jul. 2004.

FÉLIX, T.M., LEITE, J.C.L., MALUF, S.W., COELHO, J.C. A genetic diagnostic survey in a population of 202 mentally retarded institutionalized patients in the south of Brazil. **Clinical Genetics**, v. 54, n. 3, p. 219-223, 1998.

FIRST, L.R., PALFREY, J.S. The Infant or Young Child with Developmental Delay. **The New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 7, p. 478-483, 1994.

GARDNER, R.J.M., SUTHERLAND, G.R. Pregnancy loss and infertility. In: GARDNER, R.J.M., SUTHERLAND, G.R., DAY, T.C. **Chromosome abnormalities and genetic counseling**. 3.ed. Oxford: Oxford University Press, 1996. p.311-331.

GRAMINHA, S.S.V., MARTINS, M.A.O. Condições adversas na vida de crianças com atraso no desenvolvimento. **Revista Medicina Ribeirão Preto**, v. 30, n. 2, p. 259-267, abr./jun. 1997.

GUITART-FELIUBADALÓ, M., BRUNET-VEGA, A., VILLATORO-GÓMEZ, S., BAENA-DÍEZ, N., GABAU-VILA, E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. **Revista de Neurología**, v. 42, n. 1, p. 21-26, 2006.

HAGE, S.R.V., JOAQUIM, R.S.S., CARVALHO, K.G., PADOVANI, C.R., GUERREIRO, M.M. **Diagnóstico de crianças com alterações específicas de linguagem por meio de escala de desenvolvimento**, São Paulo, 2004. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br/imprimir.php?noticiaid=13544>>. Acesso em: 19 outubro 2007.

HALFON, N., REGALADO, M., SAREEN, H., INKELAS, M., REULAND, C.H., GLASCOE, F.P., OLSON, L.M. Assessing Development in the Pediatric Office. **Pediatrics**, v. 113, n. 6, p. 1926-1933, 2004.

HALPERN, R., GIUGLIANI, E.R.J., VICTORA, C.G., BARROS, F.C., HORTA, B.L. Fatores de risco para suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de vida. **Jornal de Pediatria**, v. 76, n. 6, p. 421-428, 2000.

HERNÁNDEZ-MUELA, S., MULAS, F., MATTOS, L. Plasticidad neuronal funcional. **Revista de Neurología**, v. 38, n. 1, p. 58-68, 2004.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico 2000**, Rio de Janeiro, 2002. p. 62-71.

KIM, C.A. **O Pediatra e o aconselhamento Genético**, São Paulo, 2005. Disponível em: <<http://www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/html/1093/body/04.htm>>. Acesso em: 10 julho 2006.

KORHONEN, T.T., VAHA-ESKELI, E., SILLANPAA, M., KERO P. Neuropsychological sequelae of perinatal complications: a six year follow-up. **Journal of Clinical Child Psychology**, v. 22, n. 2, p. 226-235, 1993.

LARENTIS, D.Z., FONTANA, T., JAEGER, G.P., CUNHA, E.C.M, MOREIRA, P.B., FERNÁNDEZ, R.R., GARCÍAS, G.L., MARTINO-ROTH, M.G. Prevalência e fatores predisponentes de síndrome de Down na cidade de Pelotas, RS. **Revista da AMRIGS**, v. 50, n. 1, p. 16-20, 2006.

LEVY, S.E., HYMAN, S.L. Pediatric assessment of the child with developmental delay. **Pediatr Clin North Am**, v. 40, n. 3, p. 465-477, 1993.

MARCONDES, E., SETIAN, N., CARRAZZA, F.R. Desenvolvimento Físico (Crescimento) e Funcional da Criança. In: MARCONDES, E., VAZ, F.A.C., RAMOS, J.L.A., OKAY, Y. **Pediatria Básica – Tomo I – Pediatria Geral e Neonatal**. 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 23-35.

MIRANDA L.P.; RESEGUE, R.; FIGUEIRAS, A.C.M. A criança e o adolescente com problemas do desenvolvimento no ambulatório de Pediatria. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 1, p. 33 – 42, mai/jun. 2003.

NAZER, J., ANTOLINI, M., JUAREZ, M.E., CIFUENTES, L., HUBNER, M.E., PARDO, A., CASTILLO, S. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile: Período 1990-2001. **Rev. méd. Chile**, v.131, n 6, p.651-658, jun. 2003.

PALFREY, J.S., FRAZER, C.H. Determining the etiology of developmental delay in very young children: What if we had a common internationally accepted protocol?!. **The Journal of Pediatrics**, v. 136, n. 5, p. 569-570, 2000.

PENCHASZADEH, V.B. Genética y Salud Pública. **Bol of Sanit Panam**, v. 115, n. 1, p. 1-11, 1993.

PÉREZ, M.C.S., RÁBAGO, P.M.L., VALDÉS, M.A.M., ESQUILIANO, G.R., NÁJERA, R.M.N., GONZÁLEZ, R.R. El Desarrollo del Niño, Seguimiento e Intervención. In: TORRES, R.C. (Org.). **Neurodesarrollo Neonatal e Infantil, Um enfoque multi-inter y trnsdisciplinario em la prevención del daño**. 1.ed. México, D.F.: Panamericana, 2003. p. 263-286.

PÉREZ-JURADO, L.A. Genética y lenguaje. **Revista de Neurologia**, v. 41, n. 1, p. 47-50, 2005.

RASKIN, S., FAUCZ, F.R. Conceitos Básicos e Principais Técnicas de Análise Molecular. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 9-20.

RESEGUE, R., PUCCINI, R.F., SILVA, E.M.K. Fatores de risco associados a alterações no desenvolvimento da criança. **Pediatria (São Paulo)**, v.29, n. 2, p. 117-128, 2007.

RODINI, E.S.O., TSURIBE, P.M., MOREIRA, L.M.V., SOUZA, M.O., CAPANNACCI, J., AGOSTINHO, M.A.B. Abortamentos espontâneos: estudos citogenéticos e riscos de recorrência. **Arq Ciênc Saúde**, v. 11, n. 1, p. 37-39, 2004.

SANTOS, C.B., BOY, R.T., SANTOS, J.M., SILVA, M.P.S., PIMENTEL, M.M.G. Chromosomal investigation in patients with mental retardation and/or congenital malformations. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 4, p. 703-707, 2000.

SHARKEY, F.H., MAHER, E., FITZPATRICK, D.R. Chromosome Analysis: What and when to request. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, p. 1264-1269, ago. 2005.

SHEVELL, M., ASHWAL, S., DONLEY, D., FLINT, J., GINGOLD, M., HIRTZ, D., MAJNEMER, A., NOETZEL, M., SHETH, R.D. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. **American Academy of Neurology**, v. 60, p. 367-380, 2003.

SILVERSTEIN M., SAND N., GLASCOE F.P., GUPTA V.B., TONNIGES T.P., O'CONNOR K.G. Pediatrician practices regarding referral to early intervention services: is an established diagnosis important? **Ambul Pediatr**, v. 6, n. 2, p. 105-109, 2006.

SROUR, M., MAZER, B., SHEVELL, M.I. Analysis of Clinical Features Predicting Etiologic Yield in the Assessment of Global Developmental Delay. **Pediatrics**, v. 118, n. 1, p. 138-145, 2006.

VELEDA, A.A. **Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças identificadas como de risco pelo projeto “ser saudável” no município do rio grande, RS.** 2006. 252f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2006.

WEBSTER, R.I., ERDOS, C., EVANS, K., MAJNEMER, A., KEHAYIA, E., THORDARDOTTIR, E., EVANS, A., SHEVELL, M.I. The Clinical Spectrum of Developmental Language Impairment in School-Aged Children: Language, Cognitive, and Motor Findings. **Pediatrics**, v. 118, n. 5, p. 1541-1549, 2008.

**BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**

AGUIAR, M.J.B. Exame Morfológico da Criança. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 66-86.

AYRES, Manuel. **BioEstat, aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Manaus: Sociedade Civil Mamirauá, 2005.

LLERENA, J.C. Anomalias dos Cromossomos Sexuais. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 134-144.

MUSTACCHI, Z., PERES, S. Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossomopatias. In: MUSTACCHI, Z., PERES, S. **Genética Baseada em Evidências, Síndrome e Heranças**. São Paulo: CID Editora, 2000. p. 263-335.

SUGAYAMA, S.M.M., KIM, C.A.E. Anomalias Autossômicas. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 120-131.

SYBERT, V.P., MCCAULEY, E. Turner's Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 12, p. 1227-1238, sept. 2004.



- Solicitou cariótipo?

Sim

Não

Se sim...

- Quem solicitou?

Pediatra

Neuropediatra

Outro \_\_\_\_\_

**- Por que o cariótipo foi solicitado ?**

História familiar sugestiva: \_\_\_\_\_

Alterações fenotípicas

Deficiência mental

Outro \_\_\_\_\_

- Data da realização:

- Idade da criança na época:

**- Resultado:**

- Alterações funcionais:

Motora

Conduta

Visual

Comportamento

Linguagem

Autismo

Cognição

Auditiva

Outras \_\_\_\_\_

**- Alterações no exame físico:**

Fácies típica. Sugestiva de \_\_\_\_\_

Déficit de crescimento

Anomalia Congênita tipo \_\_\_\_\_

**\* Cabeça e pescoço**

Microcefalia

Baixa implantação auricular

Macrocefalia

Implantação dos olhos/hipertelorismo

Assimetria facial

Lábio leporino

Pescoço alado

Fenda palatina

Micrognatia

Displasia auricular

Pescoço curto

Outros \_\_\_\_\_

**\* Tórax (sistema cardiovascular)**

Tórax em quilha

Pectus excavatum

Outros \_\_\_\_\_

**\* Abdome:** Alterada: Não Sim , \_\_\_\_\_

**\* Membros e extremidades**

Polidactilia

Prega simiesca

Hipotonia

Outros \_\_\_\_\_

**\* Pele e anexos**

Coloração da pele \_\_\_\_\_ Alterações nas unhas \_\_\_\_\_  
Manchas \_\_\_\_\_ Descamações \_\_\_\_\_  
Outros \_\_\_\_\_

\* **Genitália:** Alterada: Não Sim, \_\_\_\_\_

**6) Dados complementares:**

Rx de tórax \_\_\_\_\_  
Ecocardiograma \_\_\_\_\_  
ECG \_\_\_\_\_  
US abdominal \_\_\_\_\_  
Tomografia: \_\_\_\_\_  
Eletroencefalograma: \_\_\_\_\_  
RNM: \_\_\_\_\_  
Avaliação Neurológica: \_\_\_\_\_  
Avaliação Oftalmológica: \_\_\_\_\_  
Fisioterapia: \_\_\_\_\_  
Fonoaudiologia: \_\_\_\_\_  
Terapia Ocupacional: \_\_\_\_\_  
Psicologia: \_\_\_\_\_  
Otorrinolaringologia: \_\_\_\_\_  
Nutrição: \_\_\_\_\_  
Outros: \_\_\_\_\_

## ANEXO A



Universidade Federal do Pará



CEP-CCS/UFPA

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**

A: Prof<sup>ª</sup> Dra. Izabel Cristina Neves de Souza

Carta: 086/06 CEP-CCS/UFPA.

Belém, 14 de setembro de 2006.

Senhora Pesquisadora, temos a satisfação de informar que seu projeto de pesquisa intitulado “Cromossomopatias em crianças com alterações do desenvolvimento em programa de estimulação precoce (caminhar) do Hospital Universitário Bettina ferro de Souza ” sob o protocolo nº: 102/06 CEP-CCS/UFPA, foi apreciado e aprovado em ata na reunião do dia 12 de setembro de 2006. Você tem como compromisso a entrega do relatório até o dia 30 de Dezembro de 2006 no CEP-CCS/UFPA situado no Campus universitário do Guamá no Complexo de sala de aula do CCS – sala 13 (Altos), (em frente ao estacionamento do Curso de Odontologia).

Atenciosamente,

  
**Prof. M. Sc. Wallace Raimundo Araújo dos Santos**  
 Coordenador do CEP-CCS/UFPA

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-CCS/UFPA) - Complexo de Sala de Aula/ CCS - Sala 13 - Campus Universitário, nº 01, Guamá – CEP: 66075-110 - Belém-Pará Tel /Fax 3201-8028 E-mail: cecps@ufpa.br