

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO
INFANTIL - MESTRADO ACADÊMICO**

MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO ATENDIDOS EM SERVIÇO
ESPECIALIZADO DE GENÉTICA MÉDICA, SÃO LUÍS-MA**

**São Luís
2012**

MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO ATENDIDOS EM SERVIÇO
ESPECIALIZADO DE GENÉTICA MÉDICA, SÃO LUÍS-MA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

Área de Concentração: Ciclo Materno-Infantil

Orientadora: Prof^{fa} D^{ra} Zeni Carvalho Lamy

Co-Orientadora: Prof^{fa} D^{ra} Patrícia da Silva Sousa
Carvalho

Coordenadora: Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa
Chein

**São Luís
2012**

Doriqui, Maria Juliana Rodovalho.

Avaliação clínico-epidemiológica de crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos em serviço especializado de genética médica, São Luís-MA / Maria Juliana Rodovalho Doriqui. – São Luís, 2012.

110f.

Orientadora: Dra. Zeni Carvalho Lamy.

Co-orientadora: Dra. Patrícia da Silva Sousa Carvalho.

Dissertação (Mestrado Materno Infantil) – Universidade Federal do Maranhão, 2012.

1. Deficiência Intelectual. 2. Atraso Global de Desenvolvimento. I. Título. II. Lamy, Zeni Carvalho. III. Carvalho, Patrícia da Silva Sousa

MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO ATENDIDOS EM SERVIÇO
ESPECIALIZADO DE GENÉTICA MÉDICA, SÃO LUÍS-MA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do
Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde
Materno-Infantil.

**A Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado apresentada em
sessão pública, considerou a candidata aprovada em: ____/____/____.**

Prof^{ra} D^{ra} Zeni Carvalho Lamy
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof^{ra} D^{ra} Patrícia da Silva Sousa Carvalho
Co-orientadora
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof. Dr. João Monteiro de Pina Neto
Universidade de São Paulo - USP Ribeirão Preto
Examinador

Prof^{ra}. D^{ra}. Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz
Examinadora
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof^{ra}. D^{ra}. Mônica Elinor Gama
Examinadora
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

São Luís

2012

À Deus, alfa e ômega, sal e luz do mundo;

Aos meus pais, Milton e Helena, fortaleza e refúgio, fonte
inesgotável de amor;

Aos irmãos e familiares, certeza de abrigo, sorrisos e
aplausos sinceros;

Ao meu esposo e família, pelo companheirismo, incentivo
e paciência.

AGRADECIMENTOS

Às minhas orientadora e co-orientadora, pela dedicação e amizade ímpares;

Aos professores, que muito contribuíram para a minha formação, graduação e pós-graduação;

À equipe do Programa de Pós-Graduação PPGSMIN -UFMA;

À equipe da APAE e da Clínica-escola das faculdades Santa Terezinha/CEST;

Às equipes dos projetos que vem proporcionando os exames confirmatórios para os pacientes envolvidos nesse estudo, em nome de seus coordenadores:

Prof^{ra} D^{ra} Silma Regina Ferreira Pereira do laboratório de Citogenética e de

Biologia Molecular do Departamento de Biologia da UFMA, Prof^{ra} D^{ra}

Angelina Xavier Acosta do projeto “Rede de Investigação Genética da

Deficiência Mental nas Regiões Norte/Nordeste/Centro-oeste no âmbito do

SUS”, Roberto Giuliani do projeto “Rede Brasileira de Referência e

Informação em Síndromes de Microdeleção – Rede BRIM” e da Rede EIM

Brasil;

Às acadêmicas de medicina da UFMA, que vem contribuindo para a

realização desse estudo, Bárbara Nascimento, Jéssica Rodrigues, Jéssica

Mendes, Mayara Cruz, Nildany Reis;

Ao meu esposo, à nossa grande família e amigos, que caminharam ao meu lado, muito obrigada;

Aos pacientes e família, motivo primordial deste estudo.

“Não há nenhuma doença que seja tão rara que não mereça atenção.

As doenças raras são raras, mas os doentes com doenças raras são muito numerosos”

Autor desconhecido (disponível em: <http://www.orpha.net/>)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A deficiência intelectual (DI) ocorre em 2 a 3% da população e tem etiologia heterogênea (genética, ambiental ou multifatorial). O diagnóstico de DI requer uso de instrumentos validados, indisponíveis para crianças com idade inferior a 5 anos, para os quais reserva-se o termo atraso global do desenvolvimento (AGD). É imprescindível a avaliação especializada das pessoas com AGD/DI, isolado ou sindrômico, bem como a obtenção de um panorama detalhado dos fatores que possam se associar ao seu aparecimento.

OBJETIVOS: Analisar os casos de AGD/DI em crianças e adolescentes que frequentaram a APAE São Luís descrevendo as características sociodemográficas, as condições da gestação, do parto, do recém-nascido, da evolução clínica e do acompanhamento.

METODOLOGIA: Estudo quantitativo descritivo do tipo transversal. Foi realizada coleta de dados primários dos 156 pacientes atendidos no serviço de Genética Médica desta instituição em dezembro de 2009 a dezembro de 2010 e, utilizados Windows Excel Microsoft Office 2008 para tabulação e Epi Info 3.5.1 para cálculo de frequências simples.

RESULTADOS: Foram observados: idade média de 36 meses, razão entre os sexos masculino e feminino de 1,2:1; deslocamento periódico para a capital, em 20% dos casos; consanguinidade parental de 4,5%; casos semelhantes na família em 7%. As mães: maioria entre 20 e 34anos, do lar, com pelo menos o Ensino Fundamental Completo e até duas gestações. Gestação: início do pré-natal até o terceiro mês em 63,5% (só 11% ainda no primeiro mês); 14% de exposição ao etanol, maioria nega exposição ao tabaco ou a fármacos impróprios; em 60%, houve intercorrências; em 17,3%, diagnósticos pré-natais de malformações ou infecções congênitas. Parto: 88,5% em hospital; 72% a termo e 21,8% pré-termos; via vaginal em 54,5% e cesárea em 35,3%; apresentação cefálica em 86%. Condições do recém-nato: 39% tem suspeita de hipóxia; 46,8% necessitaram de internação em UTI e, 44,5% estiveram internados por mais de oito dias. Anomalias do sistema nervoso central (SNC) foram encontradas em 61,5%, incluindo aquelas que puderam ser observadas pelas simples medida de perímetro cefálico - microcefalia (50%), macrocefalia (5%). A maioria não teve acesso aos exames complementares fundamentais à investigação diagnóstica (imagem de SNC, cariótipo, avaliação auditiva e oftalmológica).

CONCLUSÕES: Reitera-se a carência de estudos sobre o tema; a iniquidade do acesso ao diagnóstico e ao tratamento; a necessidade de qualificação da assistência ao pré-natal e ao parto e, da implementação de fato da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica.

Palavras-chave: Atraso global do desenvolvimento; deficiência intelectual; assistência pré-natal e ao parto.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Intellectual disability (ID) occurs in 2-3% of the population and it has a heterogeneous etiology (genetic, environmental or multifactorial). The diagnosis of DI requires use of validated instruments, unavailable for children younger than 5 years, for which reserves the term global developmental delay (GDD). It is essential specialized assessment to the people with GDD /ID, isolated or syndromic, as well as to obtain a detailed overview of factors that may be associated with its onset. **OBJECTIVES:** To analyze cases of GDD / ID in children and adolescents who attended APAE St. Louis describing the sociodemographic characteristics, conditions of pregnancy, childbirth, the newborn, the clinical evolution and monitoring. **METHODS:** A quantitative cross-sectional descriptive study. It was collected primary data of 156 patients evaluated at the Medical Genetics Service from this institution in December 2009 to December 2010, and used Windows Microsoft Office Excel 2008 for tabulation and Epi Info 3.5.1 to calculate simple frequencies. **RESULTS:** It were observed: mean age 36 months, the ratio between males and females of 1.2:1; journal to offset the capital, 20% of cases; parental consanguinity in 4.5%, similar cases in the family 7 %. The mothers, mostly had between 20 and 34 years old, exclusively home occupation, with at least primary education and until two pregnancies. **Pregnancy:** begun antenatal care until the third month in 63.5% (only 11% in the first month), 14% ethanol exposure, the majority denies exposure to tobacco or drugs inappropriate for pregnancy; and in 60% were referred some eventful; 17.3%, antenatal diagnosis of congenital malformations or infections. **Delivery:** 88.5% in hospital, 72% at term and 21.8% preterm, 54.5% in vaginal delivery and cesarean section in 35.3%, 86% in cephalic presentation. **Conditions of newborns:** 39% had hypoxia suspicion, 46.8% required ICU admission, and 44.5% had been hospitalized for more than eight days. **Anomalies of the central nervous system (CNS)** were found in 61.5%, including those that could be observed by simply measuring head circumference - microcephaly (50%), macrocephaly (5%). Most had no access to basic exams to diagnostic investigation (CNS imaging, karyotype, hearing and vision assessment). **CONCLUSIONS:** Reiterate the lack of studies on the subject, the inequity of access to diagnosis and treatment, the need for qualification of antenatal and childbirth care, and of the implementation in fact of the Integral Attention National Policy on Clinical Genetics.

Key words: global development delay; intellectual deficiency; antenatal service and delivery care.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1**– Distribuição segundo sexo, das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento avaliados no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010..... 26
- Tabela 1**– Distribuição segundo naturalidade e procedência das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010..... 27
- Tabela 2** – Distribuição segundo responsável (is) pelas crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010. 27
- Tabela 3** – Distribuição segundo idade, ocupação e escolaridade das mães de crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE, São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010. 29
- Figura 2** – Distribuição do número de gestações de mães das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento, avaliados no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010. 30
- Tabela 4** – Distribuição segundo início de consultas pré-natais, exposições intraútero e intercorrências clínicas relativas ao período pré-natal das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010. 31
- Figura 3** – Diagnósticos realizados no período pré-natal em 27 crianças e adolescentes, entre os 156 avaliados no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010. 33
- Tabela 5** – Distribuição segundo local de nascimento, tipo de parto e apresentação de crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010..... 34
- Tabela 6** – Distribuição segundo idade gestacional, peso ao nascer, Apgar no 1º e no 5º minutos, internação em UTI, permanência na maternidade de crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010. 35
- Figura 4** – Distribuição em percentil, do perímetro cefálico das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento medidos durante avaliação no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010..... 36

LISTA DE SIGLAS

AGD	Atraso global do desenvolvimento
ALCOA	<i>Aluminum Company of America</i>
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEST	Faculdades Santa Terezinha
<i>CGHa</i>	<i>Comparative genomic hybridisation array</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DEAF	Desordens do Espectro Álcool Fetal
DFTN	Defeito de fechamento de tubo neural
DI	Deficiência intelectual
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EHI	Encefalopatia hipóxico-isquêmica
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão
<i>FISH</i>	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
<i>FMRI</i>	<i>Fragile X mental retardation 1</i>
<i>FMRP</i>	<i>Fragile X mental retardation protein</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MCT	Ministério da Ciência e Tecnologia
<i>PCR</i>	<i>Polimerase chain reaction</i>
PN	Peso ao nascer
RN	Recém-nascido
SAF	Síndrome Alcoólica Fetal
SNC	Sistema nervoso central
SXF	Síndrome do X Frágil
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TORCHS	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples, Sífilis
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
LISTA DE SIGLAS	9
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	19
2.1 Geral	19
2.2 Específicos	19
3 METODOLOGIA	20
3.1 Tipo de estudo	20
3.2 Período e local de estudo	20
3.3 População do estudo	22
3.4 Variáveis do estudo	23
3.5 Coleta de dados	24
3.6 Processamento e análises epidemiológica e estatística dos dados	24
3.7 Considerações éticas	25
4 RESULTADOS	26
4.1 Características sociodemográficas	26
4.2 Dados maternos	28
4.3 Dados relativos à gestação e ao parto	30
4.4 Condições ao nascimento	34
4.5 Dados referentes aos aspectos clínicos e aos exames diagnósticos	36
5 DISCUSSÃO	39
6 CONCLUSÃO	52
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	61
PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO	68
SEGUNDO ARTIGO CIENTÍFICO	93
ANEXOS	107

INTRODUÇÃO

Um marco dos estudos genéticos dos defeitos congênitos foi a descrição feita por Lejeune e colaboradores em 1959, da associação existente entre a síndrome de Down e uma cópia extra do cromossomo 21. Este trabalho identificou a causa da síndrome cromossômica mais comum (1:700 nascimentos), que cursa com anomalias congênitas múltiplas e com deficiência intelectual e mostrou que as deficiências congênitas podem ser analisadas sob a perspectiva da etiologia genética (PRESCOTT; WILKIE, 2007).

A partir de então houve um grande desenvolvimento da Genética na Medicina, incorrendo em maior aplicação até o momento, na área do esclarecimento etiológico das deficiências congênitas. Entre as deficiências, a área que despertou mais preocupação e estudos foi a da deficiência intelectual (DI), sendo que o primeiro teste de avaliação da função intelectual foi publicado em 1905 por Binet e Simon. Segundo Chelly e Mandel (2001), a DI ocorre em 2 a 3% da população geral em países desenvolvidos. Dados censitários do ano de 2000 fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BRASIL, 2000) revelam que 24,5 milhões de brasileiros apresentam algum tipo de incapacidade, sendo que 8,3% dentre esses (2.033.500) são portadores de DI.

Consoante à Associação Americana de Deficiência Mental, o diagnóstico de DI requer a avaliação da inteligência através de instrumentos validados, os quais não estão disponíveis para a primeira infância. Assim sendo, para crianças tipicamente com idade inferior a cinco anos, reserva-se o termo atraso global do desenvolvimento (AGD). Define-se como AGD, déficits específicos em dois ou mais domínios do desenvolvimento (habilidade motora fina/grosseira, linguagem, cognição, pessoal/social, atividades da vida diária) com desempenho abaixo de dois desvios-padrão ao ser comparado com a média observada para crianças de mesma idade (SHEVELL *et al.*, 2003).

Vale ressaltar, que crianças com AGD não são destinadas a ser intelectualmente deficientes. Como exemplo, podemos citar as desordens neuromusculares que levam ao AGD, porém quando as crianças acometidas atingem idade suficiente para realizar os testes cognitivos, estas alcançam a média da população geral (SHEVELL *et al.*, 2003; VASCONCELOS, 2004).

Além disso, deve-se atentar ao fato de que atualmente têm-se dado menos importância aos índices numéricos de quociente de inteligência e, mais à avaliação qualitativa da pessoa

com DI, com maior atenção aos critérios adaptativos, por exemplo, observando-se mais os aspectos de necessidade de apoio em habilidades sociais ou de comunicação, conferindo dessa forma, maior enfoque à autonomia do indivíduo e à sua inclusão na sociedade (BATISTA, 2008).

Tanto o AGD quanto a DI são manifestações comuns a várias doenças, seja de etiologia genética (cromossômicas ou gênicas), seja ambiental ou multifatorial (interação entre fatores predisponentes genéticos e desencadeadores ambientais). Vêm-se observando grande heterogeneidade etiológica, e também, a permanência de cerca de 20 a 50% dos casos sem etiologia definida (VAN BUGGENHOUT *et al.*, 2001).

Na prática clínica, a DI está frequentemente associada a outros erros de morfogênese. Dois fatos importantes a serem lembrados são: primeiro que além da DI, há outros sintomas neurológicos comumente encontrados tais como ataxia, distonia, coréia, crises convulsivas; segundo, muitas características dismórficas podem ser sutis ao nascimento, tornando-se mais evidentes ao longo do tempo (KAHLER; FAHEY, 2003).

Entre os mecanismos conhecidos de disfunção cerebral, encontram-se os defeitos na produção de energia (desordens da cadeia oxidativa), expressão alterada de genes levando a programação aberrante do desenvolvimento cerebral ou à redução tecidual (síndrome de X-frágil, síndrome de Rett), níveis anormais de neurotransmissores (hiperglicemia não-cetótica, desordens da biópterina), excesso de substrato levando aos distúrbios na formação ou na função da mielina (fenilcetonúria, doenças de depósito lisossômico) (KAHLER; FAHEY, 2003).

Durante as primeiras quatro semanas da embriogênese humana, período em que muitas mulheres ainda desconhecem o fato de estarem gestantes, múltiplos fatores podem levar às desordens de fechamento do tubo neural (DFTN) (DE MARCO *et al.*, 2006). O espectro clínico desse grupo de patologias varia desde DFTN abertos como anencefalia e encefalocele (ausência de fusão, de variável extensão, da porção cranial do tubo neural) e meningomielocelo (ausência de fusão da porção caudal do tubo neural) até DFTN fechados como espinha bifida oculta. Apesar de procedimentos médicos disponíveis, os indivíduos afetados estão em risco de apresentarem deficiências (intelectual, física, sensorial, bexiga e/ou intestino neurogênico) (MITCHELL, 2005; DE MARCO *et al.*, 2006). Observa-se ainda, uma maior mortalidade na idade adulta (MITCHELL, 2005). Segundo o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas, a prevalência dos DFTN é de cerca de 1,05:1.000 (AGUIAR *et al.* 2003). Contudo, tais taxas exibem variações geográficas e

temporais, além de serem influenciadas pela disponibilidade de diagnóstico pré-natal e pela possibilidade de antecipação eletiva do parto (MITCHELL, 2005).

Na região rostral do tubo neural forma-se o cérebro humano. A complexa estrutura laminada do córtex cerebral, a porção mais externa do cérebro, é composta de seis camadas de neurônios, fibras neurais e células de suporte, e tem o seu pico de formação entre o segundo e o sexto mês de gestação. Didaticamente divide-se a formação cerebral nas seguintes etapas: proliferação, migração neuronal ao longo das células gliais radiais, organização e mielinização. Alterações nesse processo, geneticamente controlado, podem resultar em disfunção ou malformação cortical clinicamente significativa (LEVENTER; MILLS; DOBYNS, 2000), tais como microcefalia, megalencefalia, lisencefalia, polimicrogiria, dentre outros.

As malformações corticais representam uma causa maior de DI, de epilepsia e de desvantagem reprodutiva. Estima-se que cerca de 40% das crianças com epilepsia de difícil controle tenha uma malformação cortical. Técnicas de imagem como a ressonância magnética de alta resolução, têm contribuído para identificar um vasto grupo de malformações corticais, através da observação de parâmetros como distribuição e profundidade dos sulcos corticais, espessura cortical, intensidade de sinal. (GUERRINI; CARROZZO, 2001; GUERRINI, MARINI, 2006). As classificações, inicialmente baseadas em estudos anatomopatológicos, têm sido modificadas após as análises dos achados de imagem (particularmente aqueles da ressonância nuclear magnética) e, também dos estudos moleculares já disponíveis e ainda mais, após a descoberta de novos genes e de mecanismos etiológicos envolvidos (SQUIER; JANSEN, 2010).

A identificação de perda ou ganho (deleções ou duplicações, respectivamente) em exames citogenéticos de rotina (bandamento GTG com resolução de cerca de 500 bandas) representa o envolvimento de vários genes e, quase inevitavelmente, reflete anormalidades de desenvolvimento durante a embriogênese. Entre estas anormalidades a mais comum é a DI, frequentemente associada a malformações cardíacas e a características dismórficas. Ocasionalmente, são descritas variações sem significado clínico, usualmente envolvendo regiões de eucromatina (RAYMOND; TARPEY, 2006).

No início da década de 90, microdeleções detectadas somente por hibridização *in situ* fluorescente (FISH), hibridização genômica comparativa (CGHa) ou técnicas similares foram associadas com síndromes como lisencefalia de Miller-Dieker, Wolf-Hirshhorn, *Cri du Chat*, Williams, Prader-Willi, Angelman, Rubinstein-Taybi, Smith-Magenis, Alagille, Di George, Velocardiofacial. Publicações recentes mostram que cerca de 10% dos pacientes com DI e até

20% daqueles com defeitos congênitos são portadores de deleções ou duplicações (KOK *et al.*, 2005; RAYMOND; TARPEY, 2006; LU *et al.*, 2008).

As desordens gênicas que causam DI podem ser herdadas de forma autossômica dominante (ou ser mutação nova), autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X, ou mitocondrial. A história familiar tem um papel importante na investigação etiológica, sendo recomendada a construção de heredograma incluindo pelo menos três gerações. A importância de alterações em genes localizados no cromossomo X, como causa da DI é reconhecida há décadas, observando-se um excesso de cerca de 30% de indivíduos do sexo masculino entre os pacientes com DI. Numerosas famílias com casos de DI foram relatadas com padrão de herança, claramente ligado ao cromossomo X. Estudos, com metodologia e uso de testes de laboratório variados, estimam a prevalência de 3 a 10% entre os pacientes com DI. Cerca de 200 *loci* diferentes, situados no cromossomo X, têm sido associados à DI (STEVENSON, 2000; VASCONCELOS, 2004).

A síndrome do X-frágil (SXF), a síndrome de DI ligada ao cromossomo X mais comum (prevalência de cerca de 1:4000 homens e de 1:6000 mulheres), caracteriza-se por DI, macroorquidismo, dismorfias faciais típicas como face alongada e orelhas proeminentes, alterações de comportamento - hiperatividade, “*flapping hands*”, ecolalia, ausência de contato do olhar (WILLEMSSEN; OOSTRA, 2000).

A imensa maioria dos indivíduos com SXF apresenta uma grande expansão do número de repetição do trinucleotídeo CGG na região promotora do gene FMR1. Na população normal o número de repetições CGG varia entre seis e 53. Foi demonstrado que esse número tende a expandir durante a oogênese, sendo que são considerados alelos pré-mutados e alelos com mutação completa, aqueles com número de repetições entre 55 e 200, e aqueles com mais de 200, respectivamente. Os alelos com mutação completa estão associados com a metilação da região CG, com conseqüente silenciamento do gene FMR1 e, ulterior ausência da proteína FMRP, resultando na SXF (TASSONE *et al.*, 2000).

Dentre as causas ambientais de DI destaca-se a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), um conjunto de defeitos congênitos permanente, caracterizada por deficiência de crescimento pré ou pós-natal, anomalias craniofaciais típicas, disfunções do sistema nervoso central (SNC); e exposição pré-natal ao álcool. (ASTLEY; CLARREN, 2000).

Conforme a revisão publicada pelo Instituto de Medicina em 1996, as desordens do espectro do álcool fetal (DEAF) constituem um *continuum*. Em um extremo, situam-se os casos de SAF e, no outro, aqueles indivíduos com déficits cognitivos e alterações comportamentais provenientes de injúria encefálica pré-natal causada pelo consumo de álcool

durante a gestação, sem anomalias físicas ou com algumas dismorfias discretas (CHUDLEY *et al.*, 2007).

Alguns fatores foram sugeridos como moduladores da susceptibilidade fetal ao álcool, como a quantidade ingerida; a época de exposição; o estado nutricional do binômio materno-fetal; a capacidade de metabolização do etanol, tanto a materna, quanto a fetal (DOWSON *et al.*, 2001).

Haja vista não haver uma quantidade de álcool que uma gestante poderia consumir, definida como segura na literatura, recomenda-se abstinência total durante todo o período de gestação. Fabri (2002) afirma que, em geral, o valor médio de 28 gramas ocasionais de álcool absoluto poderia levar a efeitos fetais do álcool ou mesmo, à SAF. Considera-se que em um drinque existam, em média, 14gramas de álcool absoluto, o que é equivalente a 360ml de cerveja, ou 120ml de vinho, ou ainda 36ml de licor e similares (KRUSE, 1984).

Na tentativa de mensurar a ingesta alcoólica, vários instrumentos para rastreamento de abuso de álcool foram elaborados, como os questionários CAGE, MAST e T-ACE. Dentre eles, destaca-se o T-ACE como o instrumento eficiente (com especificidade em torno de 89% e sensibilidade de 69%) quando aplicado em gestantes (SOKOL *et al.*, 1989). Ressalta-se que Fabri (2002) validou uma versão em língua portuguesa do T-ACE.

As DEAF têm sido descritas como o maior problema de saúde pública em qualquer sociedade em que as mulheres consumam bebidas alcoólicas durante a gestação (RILEY; MCGEE, 2005).

O diagnóstico precoce implica em obtenção de melhores resultados, tais como redução do risco para incapacidades secundárias para o afetado, intervenção com suporte e orientação para a mãe, reconhecimento de outros irmãos afetados com subsequente intervenção e prevenção de futuras crianças afetadas (CHUDLEY *et al.*, 2005).

Estudo realizado na APAE de Batatais/SP (GIULIANI, 2005) no período de 2001 a 2003, foi possível estabelecer o diagnóstico etiológico em 49% dos pacientes. Foi evidenciado que 18,5% dos casos possuíam causa genética, 16,2% eram devidos a fatores ambientais, 3,2% tinham malformação isolada do SNC. Entre os casos em que não foi possível definir a etiologia, 21,86% apresentavam prováveis síndromes genéticas e permaneceram em estudo. Dos casos de etiologia ambiental, os fatores mais importantes foram a encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), a desnutrição e o álcool na gestação; e entre os de causa genética destacaram-se os casos de síndrome de Down e de microcefalia autossômica dominante.

Considerando-se a escassez de estudos na área no estado do Maranhão, bem como a grande heterogeneidade etiológica da DI, faz-se imprescindível a avaliação especializada dos

indivíduos com esse diagnóstico, sejam casos de AGD ou de DI (isolados ou sindrômicos) e a melhor caracterização dos dados sociodemográficos dessa população.

Esta dissertação faz parte do estudo genético-clínico de indivíduos com AGD atendidos no serviço de Genética Médica da APAE de São Luís/MA, cujo primeiro ano foi realizado como parceria APAE São Luís/MA, Sistema Único de Saúde (SUS) e apoio do Instituto ALCOA. Tal projeto propõe-se a verificar os dados sociodemográficos da população de indivíduos com AGD/DI que frequentam a citada instituição, além de descrever as condições de atenção ao pré-natal, ao parto e período pós-natal, e posteriormente, traçar o perfil etiológico e estabelecer a correlação entre os achados clínicos, de imagem e eletroencefalográficos.

Esse estudo continua em andamento, buscando contornar os empecilhos encontrados para acesso via SUS aos exames de imagem, bem como àqueles confirmatórios das patologias genéticas, tentando conseguir outras fontes de fomento. Atualmente, conta com auxílio do CNPq, através da aprovação dos projetos multicêntricos intitulados “Implantação de uma Rede de Investigação Genética da Deficiência Mental nas Regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no Âmbito do SUS” e “Rede Brasileira de Referência e Informação em Síndromes de Microdeleção – Rede BRIM” através do Edital MCT/CNPq/CT- SAÚDE N^o57/2010 e da Rede EIM Brasil; bem como, da FAPEMA através do projeto intitulado “Análise citogenética e molecular de pacientes com suspeita clínica de distúrbios genéticos, no estado do Maranhão” contemplado no edital FAPEMA N^o30/2010. Os projetos supracitados estão possibilitando a realização de exames, tais como dosagens enzimáticas, cariótipo (apesar de constar no rol de exames realizados pelo SUS, no Maranhão a análise citogenética não vem sendo disponibilizada de forma rotineira) e pesquisa molecular de algumas síndromes de microdeleções, que são confirmatórios para algumas patologias genéticas.

Espera-se que, com a implementação, de fato, da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, conforme portaria n^o81 (BRASIL, 2009a), sejam disponibilizados também aos cidadãos brasileiros com doenças genéticas cuidados integrais em saúde (promoção, prevenção, tratamento e reabilitação) em todos os níveis de atenção. Dessa forma, os mesmos não mais dependerão de projetos de pesquisa ou de verbas particulares para receber um diagnóstico apurado e tratamento genético adequado, incluindo aconselhamento genético.

Este estudo vem proporcionando também, como retorno imediato à sociedade maranhense, a realização de estratégias de prevenção das deficiências nos níveis primário, secundário e terciário, através da utilização de conhecimentos da história natural das

síndromes diagnosticadas para promover melhor monitoração clínica dos indivíduos afetados e da realização de medidas de prevenção primária através do aconselhamento genético e de palestras à comunidade sobre prevenção, em particular, das deficiências de etiologia ambiental.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar os casos de crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento, atendidos em serviço especializado de Genética Médica, São Luís/MA.

2.2 Específicos

- Descrever características sociodemográficas da população de estudo;
- Caracterizar condições de gestação, parto e nascimento;
- Avaliar os aspectos clínicos e referentes aos exames diagnósticos;
- Verificar a história pregressa de casos semelhantes em familiares;
- Identificar anomalias congênitas, com atenção especial para malformações anatômicas do sistema nervoso central.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Estudo quantitativo descritivo do tipo transversal.

3.2 Período e local de estudo

O presente estudo foi realizado a partir de coleta primária de dados dos pacientes atendidos no ambulatório de Genética Médica da APAE - São Luís/MA, no período de dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

A APAE - São Luís/MA é uma instituição filantrópica, beneficente, conveniada do SUS, fundada em 10 de março de 1971, tendo como marco a criação da Escola Eney Santana em 25 de março de 1972. Uma iniciativa de um grupo, de pais de pessoas portadoras de necessidades especiais, movido pela necessidade de atendimento adequado para o desenvolvimento cognitivo, social e psicomotor das pessoas com DI.

A Associação procura articular ações de Defesa de Direitos no sentido de propor e subsidiar a formulação de legislações e garantir que os direitos das pessoas portadoras de necessidades especiais estejam incluídos em todas as políticas públicas; ações de Apoio à Família cujo fulcro consiste em criar condições para que a família tenha apoio e informações para assumir seu papel frente a questões relacionadas ao seu familiar com DI; ações de Inclusão Social visando fortalecer o movimento social pela inclusão, respeitando o ritmo, as condições e as necessidades da pessoa com DI, da sua família e da sua comunidade.

Ao longo desses anos, a APAE São Luís/MA obteve várias conquistas possibilitando a inclusão de crianças e adolescentes no ensino comum público, de jovens e adultos no mercado formal de trabalho, em grupos artísticos e esportivos, com participações vitoriosas em festivais e olimpíadas municipais, estaduais e nacionais.

A APAE São Luís/MA disponibiliza também o setor de psicologia que realiza a escuta das demandas subjetivas, que prejudicam o funcionamento afetivo, cognitivo, psicomotor, relacional, sociabilidade, aprendizagem, dentre outros aspectos de formação do ser humano. Oferece psicomotricidade, ludoterapia, orientação familiar, avaliação psicológica e encaminhamento para serviços especializados oferecidos pela APAE e outras instituições congêneres.

A Clínica-Escola Santa Edwiges (criada pela APAE São Luís / CEST), através dos seus setores de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Fonoaudiologia, Enfermagem e Nutrição, oferece atendimento especializado a crianças, jovens, adultos e idosos com algum tipo de necessidade especial permanente ou temporária encaminhados dos diversos setores da APAE ou de outros serviços de saúde.

O setor de estimulação precoce atende crianças com atraso do desenvolvimento sensório-motor, promovendo ações voltadas para orientações aos familiares, incluindo a utilização de técnicas corretas de manuseio e estimulação da criança em casa. A média de atendimento diário é de aproximadamente 20 crianças (fisioterapia e terapia ocupacional) e cinco crianças para fonoaudiologia. Todos os pacientes são inicialmente avaliados por alunos sob supervisão docente em relação aos diferentes aspectos do desenvolvimento para o direcionamento da abordagem terapêutica. Os atendimentos são realizados em média duas vezes por semana em cada setor, por um período aproximado de 30 minutos em cada área, com objetivos de estimular a percepção visual, auditiva e tátil, estimular a preensão, a coordenação de membros superiores, assim como, estimularem todas as aquisições motoras.

Na APAE São Luís/MA, o atendimento ambulatorial com consultas de diversas especialidades e exames clínicos e de imagem, busca garantir os direitos dos usuários com e sem necessidades especiais em relação aos procedimentos autorizados pelo SUS.

O ambulatório de Genética Médica nesta instituição foi criado em maio de 2008, de forma pioneira no Estado, visando atender particularmente os indivíduos diagnosticados como afetados por doenças genéticas, detectados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Maranhão. No período de dezembro de 2009 a dezembro de 2010, com o apoio do Instituto ALCOA, foi oferecido atendimento em Genética Médica também àqueles que frequentavam o setor de estimulação precoce da Clínica Escola Santa Edwiges. Ressalta-se que no Maranhão, na época do estudo, havia apenas dois ambulatórios de Genética Médica atendendo usuários SUS – um na APAE São Luís/MA e outro no Hospital e Maternidade Marly Sarney. Este último, criado em fevereiro de 2010.

3.3 População do estudo

3.3.1 Caracterização dos sujeitos

Foram estudados todos os pacientes atendidos no Serviço de Genética Médica da APAE- São Luís/MA, encaminhados pelos serviços de fisioterapia e terapia ocupacional da Clínica-Escola Santa Edwiges. O universo de crianças e adolescentes atendidos nos serviços de fisioterapia e terapia ocupacional no período do estudo foi de 375 pacientes. Dentre estes, após encaminhamento, agendamento de consulta para o serviço de Genética Médica supracitado e comparecimento no dia agendado, 156 foram avaliados por médico geneticista no período de dezembro de 2009 a dezembro de 2010, compondo a amostra de conveniência desse estudo. Durante o atendimento clínico em Genética Médica, os dados foram coletados utilizando questionário previamente elaborado (APÊNDICE A).

3.3.2 Critérios de inclusão

Crianças e adolescentes de ambos os sexos, com diagnóstico de AGD e menores de 19 anos, que frequentaram a APAE São Luís/MA no setor de estimulação precoce da Clínica-Escola Santa Edwiges e que foram atendidos pelo serviço de Genética Médica da APAE São Luís no período de dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

3.3.3 Critérios de não inclusão

Indivíduos atendidos no ambulatório de Genética Médica da APAE São Luís sem história de AGD, indivíduos maiores de 19 anos completos, que não frequentaram setor de

estimulação precoce da Clínica-Escola Santa Edwiges, ou que não preencheram os critérios de inclusão.

3.4 Variáveis do estudo

3.4.1 Características sociodemográficas

Idade, sexo, naturalidade, procedência, principal (is) responsável (is), número de casos semelhantes na família, consanguinidade parental.

3.4.2 Dados maternos

Idade materna na época do parto, escolaridade materna, ocupação materna, número de gestações, número de abortamentos.

3.4.3 Variáveis relativas à gestação e ao parto

Início das consultas pré-natais, exposição ao etanol, ao tabaco e/ou a fármacos, intercorrências clínicas, diagnóstico pré-natal de malformações, local e tipo de parto, apresentação.

3.4.4 Condições ao nascimento

Idade gestacional, peso ao nascer, choro ao nascimento, Apgar no primeiro e no quinto minutos, internação em UTI, permanência na maternidade.

3.4.5 Dados referentes aos aspectos clínicos e aos exames diagnósticos

Perímetro cefálico, diagnóstico de malformações associadas, exames complementares realizados (imagem de sistema nervoso central, eletroencefalograma, triagem neonatal, ultrassonografias, ecocardiografia, análise citogenética, análise molecular específica, avaliação oftalmológica, avaliação auditiva).

3.5 Coleta de dados

Os dados contidos nos questionários preenchidos durante o atendimento no serviço de Genética Médica da APAE São Luís/MA foram revisados. E visto que todos os casos avaliados nesse período específico atendiam aos critérios de inclusão, foram preenchidas planilhas previamente elaboradas.

Os casos de encefalocele e de lisencefalia foram selecionados para uma reavaliação mais detalhada. Foi realizado o convite em um dos momentos de comparecimento à APAE. Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B) pelos responsáveis, foi novamente realizado o exame clínico pela médica geneticista, nesse momento em conjunto com a neuropediatra. Foram também coletados dados referentes à anamnese, ao exame físico e aos exames complementares e foi ainda, realizado registro fotográfico, previamente autorizado.

3.6 Processamento e análises epidemiológica e estatística dos dados

Para tabulação dos dados e para obtenção de média e mediana foi utilizado o programa Windows Excel Microsoft Office 2008 (Microsoft Corporation, Estados Unidos) e, para cálculo de frequências simples, o programa Epi Info 3.5.1 (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Estados Unidos).

Para análise da variável peso ao nascer (PN), foi classificado como recém-nascido (RN) de baixo peso quando o PN era menor que 2500g, como RN de muito baixo peso quando o PN era menor que 1500g, normal quando PN era acima de 2500g (BRASIL, 1999), acrescentando a essa classificação o RN macrossômico para aqueles com PN acima do percentil 97 para idade gestacional.

Para variável número de gestações, foram classificadas como primíparas as gestantes que tiveram uma gestação, múltíparas para aquelas com quatro ou mais gestações e, para duas e três gestações, sem classificação específica (BRASIL, 1999). Para abortamentos repetidos (com necessidade de investigação), foram considerados aqueles casos com dois ou mais abortamentos (KIWI, 2006).

Quanto à história de hipóxia neonatal, ressalta-se que o Apgar não estava disponível na maioria dos casos, seja por falta de anotação na carteira de nascimento, seja porque a mesma não foi levada à consulta. Acrescenta-se ainda que o Apgar do primeiro minuto não estivesse disponível em cerca de 5% mais casos que o Apgar de quinto minuto, pois algumas carteiras mais antigas não possuíam espaço para essa informação. Dessa forma, optamos por valorizar mais nesse trabalho como história de hipóxia neonatal, a informação subjetiva fornecida pelo responsável sobre escuta do choro do RN após o parto.

Foram consideradas ignoradas, as informações que não estavam disponíveis, seja por ausência de preenchimento no questionário ou devido informante inadequado para aquela informação específica (como exemplo, pais adotivos ou tios ou avós que não sabiam informar detalhes sobre dados gestacionais e/ou parto e sobre história da família biológica nos casos de adoção).

3.7 Considerações éticas

O presente projeto foi autorizado pela instituição, local da realização da pesquisa, a APAE São Luís (ANEXO A). E também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, conforme preconiza a Resolução CNS 196/96 (ANEXO B).

4 RESULTADOS

4.1 Características sociodemográficas

Dentre os 156 sujeitos do estudo, a idade variou de um mês a cento e oitenta meses, com média de 36,86 meses e mediana de 24,5 meses.

Quanto ao sexo, foram avaliadas 86 crianças e adolescentes do sexo masculino (55%) e 70 (45%) do sexo feminino (Figura 1). A razão entre os sexos masculino e feminino, na população estudada, foi de 1,2:1.

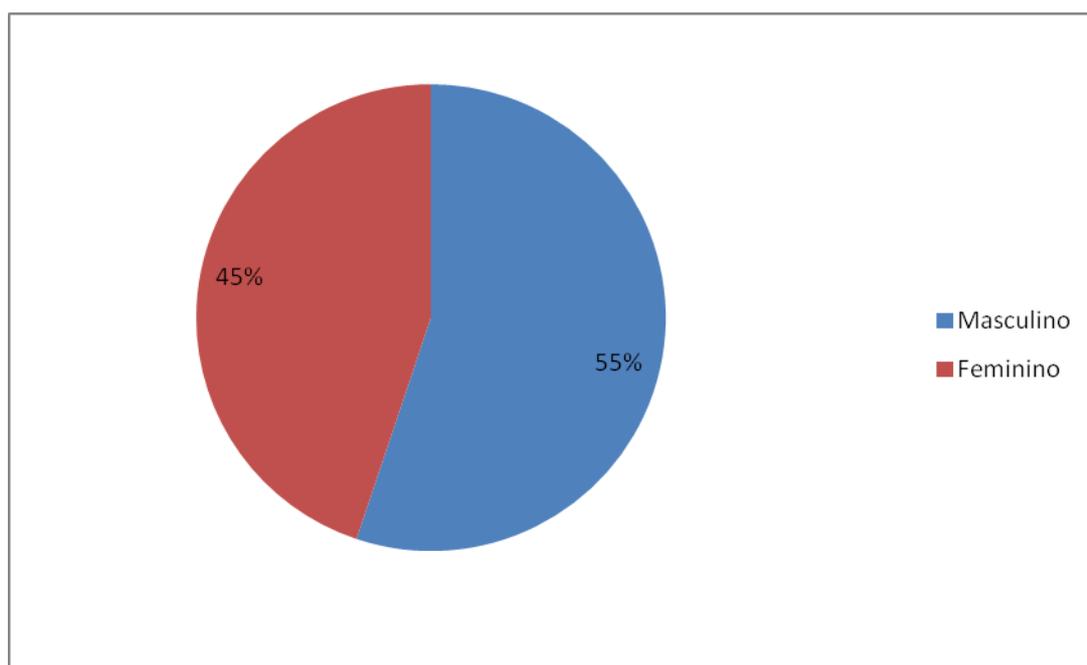


Figura 1 – Distribuição segundo sexo, das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento avaliados no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

No tocante ao local de nascimento, 114 (73%) dos participantes do estudo são naturais de São Luís, 39 (25%) de cidades do interior do Estado e, três (1,9%) de outros Estados.

Atualmente 123 (78,8%) residem na Grande São Luís, 32 (20,6%) moram no interior do Estado e, uma (0,6%), em outro estado (Tabela 1). Constata-se também que 21,2% da população estudada deslocam-se periodicamente para a capital maranhense visando realizar tratamento com equipe multidisciplinar, inclusive para estimulação precoce.

Tabela 1 – Distribuição segundo naturalidade e procedência das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

Local de origem	Naturalidade		Procedência	
	Nº.	%	Nº.	%
São Luís	114	73,1	123	78,8
Interior MA	39	25,0	32	20,6
Interior outros estados	3	1,9	1	0,6
Total	156	100	156	100

A maioria das crianças e adolescentes avaliada (64,1%) reside com os pais, 23,7% moram com as mães e 5,7% com outros familiares. Na grande maioria das vezes, a mãe estava presente durante a consulta (94,9%), sendo a única responsável pelas informações fornecidas em 84,6% dos casos (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição segundo responsável (is) pelas crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

Responsável (is)	Informante		Com quem mora	
	Nº.	%	Nº.	%
Pai e mãe	16	10,3	100	64,1
Mãe	132	84,6	37	23,7
Avós	4	2,6	4	2,6
Pais adotivos	2	1,3	3	1,9
Outros	1	0,6	2	1,3
Ignorado	1	0,6	10	6,4
Total	156	100	156	100

A respeito da história familiar, em sete casos havia consanguinidade entre os pais (4,5% da população avaliada), em seis casos essa informação foi ignorada. Dentre os casos de

consanguinidade parental, três casos receberam diagnósticos de patologias de padrão de herança autossômico recessivo, sendo um caso de homocistinúria, dois casos de síndrome de Ataxia-telangiectasia (de distintas famílias, sem parentesco conhecido entre ambas, provenientes de povoados de cidades litorâneas, distantes um do outro cerca de 370 km). Os demais casos com história de consanguinidade foram: um de síndrome de Moebius associada às manifestações de síndrome de Poland, um caso de DI associado à distonia de causa indeterminada, um caso de microcefalia com história de encefalite, outro com provável síndrome de Ehlers-Danlos, todos esses de difícil definição de padrão de herança mediante as ferramentas diagnósticas disponíveis em nosso meio (mesmo o de encefalite que provavelmente é de causa ambiental, pode ter predisposição genética, como por exemplo mitocondriopatia, em que a infecção seria apenas o evento gatilho).

Além disso, segundo as informações coletadas, 11 pacientes (7%) tinham casos semelhantes na família - oito deles possuíam apenas mais um caso e, três deles tinham dois casos.

4.2 Dados maternos

A idade das mães variou de 14 a 46 anos, sendo que 96 (61,5%) tinham entre 20 e 34 anos na época do parto, 17 (10,9%) estavam com 35 anos ou mais e 15 (9,6%) eram adolescentes. Noventa e sete (62,2%) haviam completado pelo menos o Ensino Fundamental e, 77 (49,5%) estavam dedicadas em tempo integral ao lar (Tabela 3).

Quarenta e sete mães eram primíparas (30,1%) e 39 (24,9%) múltíparas (Figura 2). Havia história de abortamento prévio em 29 (18,6%) dos casos. Dentre esses, 20 mulheres referem um abortamento; sete, relatam dois e duas referem três abortamentos. Desta forma, foram encontrados nove casos de abortamentos repetidos - 5,7% da população do estudo.

Entre os casos com história de dois abortamentos anteriores, os diagnósticos clínicos das crianças foram: Síndrome de Down em dois casos, com idades maternas de 29 e de 41anos (ambos sem cariótipo até o momento da coleta dos dados); um caso de síndrome alcoólica fetal (baixo peso ao nascer, microcefalia, blefarofimose, lábio superior fino); outro com baixo ganho pondero-estatural, microcefalia, rim displásico, mãe com diabetes tendo sido estabelecida hipótese de embriopatia diabética; um caso de encefalocele, cuja mãe estava

em tratamento de lúpus eritematoso sistêmico; e um caso de sífilis congênita, associada à prematuridade, injúria hipóxico-isquêmica perinatal evoluindo com microcefalia e diparesia espástica, este com história também de um irmão com óbito pós-natal. Os casos com história de três abortamentos foram um de síndrome de Down e outro de síndrome de Silver Russel.

Adicionalmente, em quatro casos, havia relato de um óbito pós-natal: o caso supracitado de sífilis congênita; um de síndrome de Down também sem cariótipo; um caso de suspeita de acidemia orgânica, e outro de distúrbio de movimento.

Tabela 3 – Distribuição segundo idade, ocupação e escolaridade das mães de crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE, São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

Dados maternos			
Idade		Nº.	%
14		1	0,6
15	I-I 17	14	9,0
18	I-I 19	23	14,8
20	I-I 34	96	61,5
35	I-I 40	11	7,0
41	I-	6	3,9
	Ignorado	5	3,2
Ocupação			
	Do lar	77	49,4
	Emprego formal	18	11,5
	Estudante	12	7,7
	Emprego informal	4	2,6
	Ignorado	45	28,8
Escolaridade			
	Analfabeta	2	1,3
	Fundamental Incompleto	24	15,4
	Fundamental Completo	19	12,2
	Médio Incompleto	13	8,3
	Médio Completo	55	35,3
	Superior Incompleto	5	3,2
	Superior Completo	5	3,2
	Ignorado	33	21,1

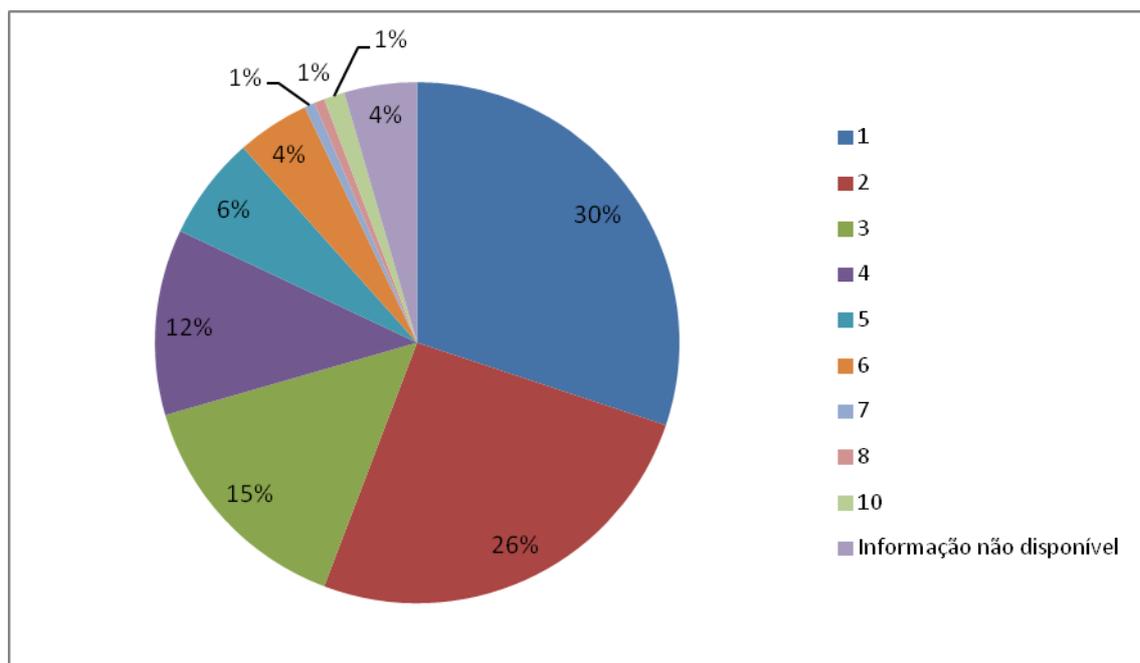


Figura 2 – Distribuição do número de gestações de mães das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento, avaliados no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

4.3 Dados relativos à gestação e ao parto

Observa-se na Tabela 4 que o início das consultas pré-natais deu-se no primeiro mês de gestação em 17 (10,9%) casos. E em 77 (49,3%) gestações, as consultas começaram somente após o período da embriogênese já haver terminado. Ressalta-se que em quatro (2,6%) casos nenhuma consulta foi realizada.

Quanto às exposições a agentes teratogênicos, houve relato de consumo de bebidas alcoólicas em 22 casos (14,1%). Salienta-se que a exposição intraútero ao etanol ocorreu em 15 (9,6%) casos mesmo com a mãe ciente sobre estar gestante (Tabela 4). Não foi anotado se havia ou não conhecimento sobre os efeitos prejudiciais do etanol em relação ao feto, nem se quantificou a ingesta de bebida alcoólica. Houve ainda, relato de tabagismo durante a gestação, em quatro casos (2,5%).

Tabela 4 – Distribuição segundo início de consultas pré-natais, exposições intraútero e intercorrências clínicas relativas ao período pré-natal das crianças e adolescentes com atraso

global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

Variáveis relativas ao período pré-natal		
Início das consultas pré-natais (m)	Nº.	%
1º	17	10,9
2º	39	25,0
3º	43	27,6
4º	19	12,2
5º	8	5,1
6º	5	3,2
7º	1	0,6
8º	1	0,6
Não fez	4	2,6
Ignorado	19	12,2
Etanol		
Não	120	76,9
Sim, sabendo da gestação	15	9,6
Sim, antes de saber	7	4,5
Ignorado	14	9,0
Tabaco		
Não	143	91,7
Sim	4	2,5
Ignorado	9	5,8
Fármacos		
Nenhum*	89	57,0
Antibióticos	13	8,3
Anti-hipertensivos	11	7,5
Corticóides	9	5,7
Analgésicos, exceto paracetamol	7	4,4
Para aparelho digestório **	3	1,9
Para distúrbios tireoidianos	2	1,2
Anticolinérgico	2	1,2
Tentativas de abortamento	5	3,2
Usaram, não sabem especificar	3	1,9
Ignorado	12	7,7
Intercorrências clínicas		
Não houve	51	32,7
Trabalho de parto prematuro	17	10,9
Sangramento	14	9,0
Infecção	11	7,1
Amniorrexe prematura	10	6,4
DHEG	5	3,2
Quedas	3	1,9
Hiperêmese	2	1,3
Mais de uma das anteriores	21	13,5
Outras	11	7,0
Ignorado	11	7,0

Nota: * exceto Ferro, ácido fólico ou “vitaminas para gestantes”, Paracetamol.

** exceto Dimenidrato (Dramin^R)

Entre os fármacos referidos como utilizados durante a gestação, destacam-se conforme porcentagem de uso: os antibióticos em 13 casos - Cefalexina, Amplacilina, Fosfamicina utilizadas para tratamento de infecções do trato urinário na maioria dos casos, Penicilina para sífilis, Rovamicina para toxoplasmose; creme vaginal para leucorréia não especificada; anti-hipertensivos (Metildopa) em 11 casos; corticóides em nove casos - Dexametasona indicada para maturação pulmonar em sete casos de trabalho de parto prematuro, Prednisona para lúpus eritematoso sistêmico em um caso, Betametasona e Salbutamol para tratamento de asma em outro (cuja gestação era desconhecida pela mãe até o dia do parto, segundo as informações coletadas); analgésicos em sete, excluindo-se o uso de Paracetamol - Dipirona em quatro casos para cefaleia (em dois casos associada à febre secundária à dengue); Diclofenaco em um caso para dor de origem dentária e Tramadol aos 7 meses em um caso de hérnia de disco; para sintomas do aparelho digestório - Hidróxido de alumínio em dois casos para alívio de azia e Silimarina em um caso de hepatite; para distúrbios tireoidianos - uma mesma gestante usou Tapazol em uma gestação em que a criança nasceu com microcefalia e, Tiroxina na gestação subsequente, em que a criança nasceu com hidrocefalia (em ambas as gestações há relato também de exposição ao etanol); anticolinérgico (Dactil-ob^R) relatado em dois casos; tentativas de abortamento em cinco casos - uso de Misoprostol especificado em um caso, outros três casos relataram uso de “garrafadas” e chás para “descer a menstruação”, chumbinho referido em um caso.

As mães negaram quaisquer intercorrências durante a gestação em 51 casos (32,7%). Em mais de 60% dos casos, foram referidas intercorrências. As mais frequentes foram trabalho de parto prematuro, sangramento, infecção, amniorrexe prematura (Tabela 4).

Houve diagnósticos, no período pré-natal, de malformações ou infecções congênitas em 27 casos (17,3%). Dentre as alterações encontradas, as anomalias foram relacionadas ao SNC em 13 casos (seis casos de hidrocefalia, dois de encefalocele, um de meningomielocele, dois de microcefalia, um de macrocefalia, um de anomalia de Dandy Walker); ao coração, em três casos; ao rim, em dois (dilatação piélica); fenda labiopalatina associada à microftalmia em um; restrição do crescimento intrauterino em dois; aumento da translucência nucal em um com confirmação pré-natal de Síndrome de Down através de cariótipo de líquido amniótico; polidrâmnio e idade materna de 37 anos levaram à suspeita de síndrome de Down em um outro caso, que não se confirmou após o nascimento. As infecções congênitas diagnosticadas foram toxoplasmose, rubéola e sífilis, em dois, um e um casos, respectivamente (Figura 3).

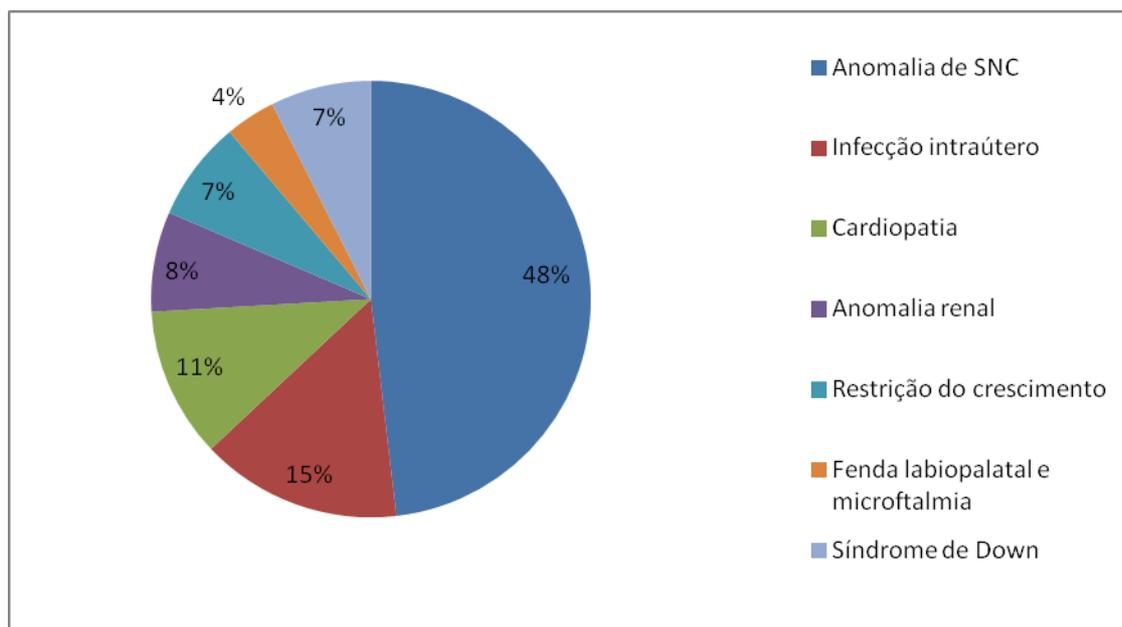


Figura 3 – Diagnósticos realizados no período pré-natal em 27 crianças e adolescentes, entre os 156 avaliados no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

Conforme demonstrado na Tabela 5, 138 (88,5%) crianças nasceram em ambiente hospitalar, sendo que em 73 (46,8%) casos, o hospital possuía UTI. Ressalta-se que sete (4,5%) partos foram realizados no domicílio por parteira ou algum familiar.

O tipo de parto mais comum foi o vaginal, 85 (54,5%) casos; seguido pelo cesáreo, 55 (35,3%) casos (Tabela 5).

As apresentações predominantemente foram cefálicas, com ocorrência em 134 (86%) casos. Mas apresentações anômalas (como pélvica ou transversa) foram registradas em oito (5%) casos (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição segundo local de nascimento, tipo de parto e apresentação de crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

Variáveis relacionadas ao parto	Nº.	%
Local de nascimento		
Hospital com UTI	73	46,8
Hospital sem UTI	65	41,7
Domiciliar	7	4,5
No transporte	1	0,6
Em posto de saúde	1	0,6
Ignorado	9	5,8
Tipo de parto		
Vaginal	85	54,5
Cesáreo	55	35,3
Fórceps	2	1,3
Ignorado	14	9,0
Apresentação		
Cefálica	134	85,9
Pélvica	5	3,2
Transversa	3	1,9
Ignorado	14	9,0

4.4 Condições ao nascimento

As informações sobre as condições do RN estão apresentadas na Tabela 6.

Em relação à idade gestacional, 112 (72%) nasceram a termo, 34 (21,8%) foram prematuros e três (cerca de 2%) nasceram pós-termo. O peso ao nascer variou de 1115g a 4320g. Foram observados em relação ao PN que, 12 crianças (7,8%) nasceram com muito baixo peso, 31 (20%) com baixo peso. E considerando que o PN de 4000g corresponde ao percentil 97 para idade gestacional de 40 semanas, pelo menos seis crianças (3,9%) nasceram macrossômicas.

Quanto à história de hipóxia neonatal, em 61 casos (39%) as mães informaram que o RN não chorou ao nascimento. O escore Apgar foi menor que cinco no primeiro minuto em 16 de 70 casos (22,8%) e, no quinto minuto em dois de 78 casos, cujas informações estavam disponíveis no cartão de nascimento, quando este foi levado à consulta. Setenta e três (46,8%) crianças necessitaram de internação em UTI.

Tabela 6 – Distribuição segundo idade gestacional, peso ao nascer, Apgar no 1º e no 5º minutos, internação em UTI, permanência na maternidade de crianças e adolescentes com

atraso global do desenvolvimento atendidos no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

Variáveis relacionadas ao recém-nascido	Nº.	%
Idade gestacional		
Termo	112	71,8
Pré-termo	34	21,8
Pós-termo	3	1,9
Ignorado	7	4,5
Peso ao nascer		
1115 -1499	12	7,8
1500-1999	13	8,4
2000-2499	18	11,6
2500-2999	42	27,0
3000-3499	34	21,9
3500-3999	15	9,7
>4000	6	3,9
Ignorado	15	9,7
Dados sobre hipóxia neonatal		
Apgar 1º minuto		
<=5	16	10,2
6 a 7	16	10,2
8	19	12,2
9 a 10	19	12,2
Ignorado	86	55,2
Apgar 5º minuto		
<=5	2	1,20
6 a 7	13	8,31
8	17	10,9
9 a 10	46	29,5
Ignorado	78	50,0
Choro ao nascimento		
Sim	75	48,1
Não	61	39,1
Ignorado	20	12,8
Internação em UTI		
Sim	73	46,8
Não	63	40,4
Ignorado	20	12,8
Permanência na maternidade (d)		
1	17	10,9
2 a 3	28	18,0
4 a 7	14	9,0
8 a 30	49	31,4
Mais de 30	21	13,4
Ignorado	27	17,3

A permanência na maternidade variou de um a 121 dias, com mediana de 12 dias e média de 17,9 dias, sendo que 59 (37,8%) estiveram internados até sete dias e 49 (31,4%)

entre oito e 30 dias. Ressalta-se que 21 (13,4%) dos casos ficaram mais de 30 dias na maternidade.

4.5 Dados referentes aos aspectos clínicos e aos exames diagnósticos

Anomalias do SNC foram encontradas em 96 (61,5%) indivíduos, incluindo aquelas que puderam ser observadas pelas simples medida de perímetro cefálico, a saber, microcefalia 77 (cerca de 50%) ou macrocefalia oito (5%) casos (Figura 4).

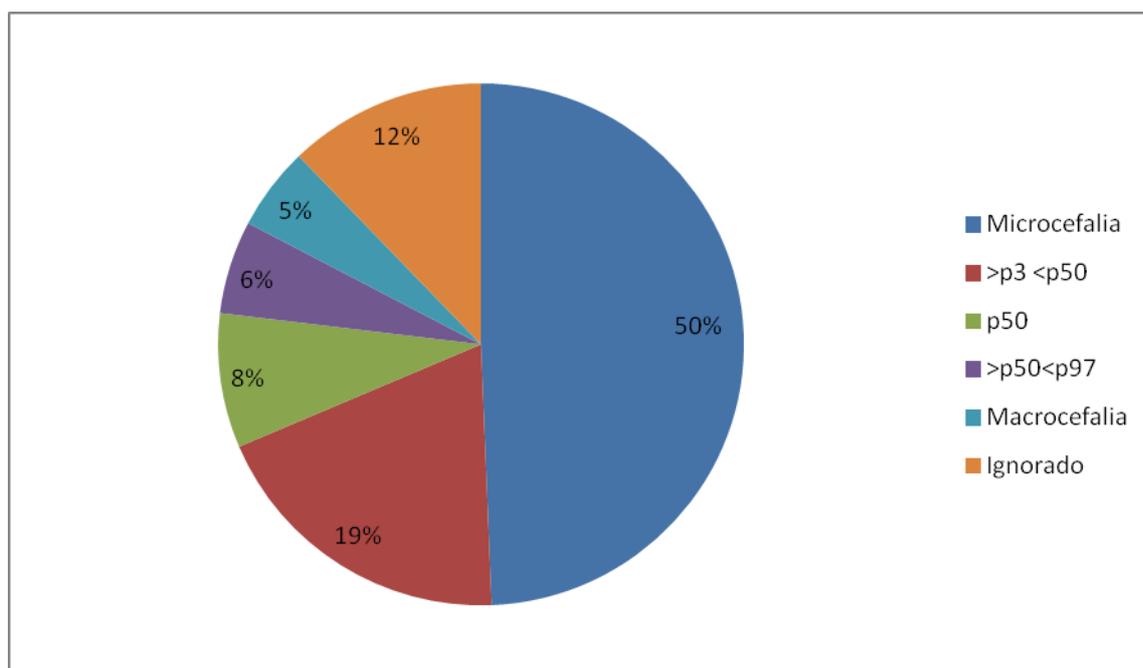


Figura 4 – Distribuição em percentil, do perímetro cefálico das crianças e adolescentes com atraso global do desenvolvimento medidos durante avaliação no serviço de Genética Médica da APAE São Luís, dezembro de 2009 a dezembro de 2010.

Na população com AGD avaliada no estudo, 95 (60,9%) crianças e adolescentes não haviam realizado ainda quaisquer exames de imagem específicos para SNC até o momento da coleta dos dados. Dentre os 61 que fizeram exames de imagem de SNC, a tomografia computadorizada de crânio mostrou-se alterada em 40 (65,67%) casos. E, a ressonância nuclear magnética de encéfalo evidenciou alterações em 17 (27,9%) casos. Duas crianças

havia realizado somente a ultra-sonografia transfontanela, com resultados alterados e ainda não haviam realizado outros exames complementares.

Salienta-se que em sete casos (4,4%) somente foi observada alteração de SNC após realização de ressonância nuclear magnética de encéfalo, pois os exames anteriores haviam se mostrado normais. Foram eles: dois casos com lisencefalia (um com sinal de duplo córtex, padrão sugestivo de mutação no gene DCX); dois casos com lesões em substância branca periventricular sugestivas de EHI (um desses tem microcefalia, dismorfias com cariótipo convencional normal, estando com hipótese de síndrome de microdeleção, aguardando possibilidade de realização de CGHa); um com displasia cortical em região occipital direita; um com alteração de sinal em tálamos bilateralmente (com diagnóstico de distonia pós-encefalite, não tendo sido descartada doença mitocondrial ou outros erros inatos do metabolismo); um com síndrome de Ataxia-Telangiectasia em que a atrofia cerebelar não estava perceptível na época em que a TC foi realizada.

No tocante às avaliações objetivas realizadas quanto à atividade eletrofisiológica do SNC, 121 (77,6%) indivíduos não haviam realizado eletroencefalograma (EEG) até a coleta dos dados. Dentre os 35 (22,4%) que fizeram esse exame, foram evidenciados paroxismos em 16 (10,2%) com padrão focal e multifocal em três e 13, respectivamente. Observaram-se ainda alentecimento da atividade de base em 11 casos (7%) e, exames normais em oito casos (5%).

Cardiopatias congênitas estavam presentes em pelo menos 11 (7%) casos. Tal informação está provavelmente subdiagnosticada, uma vez que 131 (84%) casos não conseguiram realizar o ecocardiograma como exame de triagem para malformações associadas ao AGD.

A perda auditiva foi identificada em quatro (2,6%) dos casos, mas salienta-se que 142 (91%) casos não haviam realizado avaliação auditiva ainda, até a coleta dos dados. De forma semelhante, a avaliação oftalmológica diagnosticou alterações em quatro (2,6%) casos e, 144 (92,3%) não haviam sido avaliados por oftalmologista.

Até o momento da revisão dos prontuários, o cariótipo havia sido realizado somente em 16 casos. Dentre esses, foram observadas alterações citogenéticas em nove casos (5,8% da população do estudo), a saber, cinco alterações numéricas - trissomia livre do cromossomo 21 em quatro casos e Trissomia livre do cromossomo 22 em um caso; quatro alterações estruturais - del1q43, del3q, del10q, dup17p. Ressalta-se que o cariótipo não foi necessário em 59 casos, uma vez que um ou mais fatores etiológicos de origem ambiental foi identificado durante a avaliação clínica e, embora tenha sido solicitado para 97 casos, em 81

(52% da população total avaliada) tal exame não foi realizado devido à dificuldade de acesso ao mesmo para usuários SUS do Estado do Maranhão.

Dentre os casos atendidos, nove tiveram suspeita clínica de síndrome de Noonan e foram convidados a participar do projeto de pesquisa “Determinantes genéticos na síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like: investigação clínica e molecular”, cuja pesquisadora responsável, Dra Débora Romeo Bertola, médica geneticista assistente da Unidade de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP. Após a assinatura, pelos pais, de TCLE específico para o citado projeto, foi realizada a análise molecular dos éxons 3, 8 e 13 do gene PTPN11. Através dessa análise molecular foram evidenciadas mutações em dois casos: a mutação S502A foi observada em uma paciente e a mutação S502L em outra, ambas mutações *de novo*. Os demais casos ainda estão em investigação, sendo que serão realizadas análises dos outros genes envolvidos em casos de síndrome de Noonan e síndromes Noonan-like.

A triagem neonatal apresentou uma cobertura de pelo menos 82% na amostra avaliada (128 casos). Sendo que nenhum dos casos apresentou doença que pode ser diagnosticada entre os exames realizados na triagem. Ressalta-se que nove crianças não fizeram triagem neonatal, sendo observado dentre essas, que quatro mães haviam no máximo completado o Ensino Fundamental (uma delas era analfabeta, três tem Ensino Fundamental incompleto). Em 19 casos a informação sobre triagem neonatal não estava disponível no prontuário.

5 DISCUSSÃO

A idade média de 36 meses observada à avaliação no serviço de Genética, não reflete a realidade dos usuários SUS no estado do Maranhão em relação ao acesso ao serviço de Genética Médica. Essa idade foi observada devido ao projeto realizado pela APAE em parceria com o Instituto ALCOA, pois o serviço público existente no Estado estava restrito às crianças nascidas na Maternidade Marly Sarney e àquelas com diagnóstico de doenças triadas no Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Maranhão – APAE São Luís, sendo que há uma grande demanda sem acesso a essa avaliação especializada.

A fim de estimar a demanda anual de consultas para Genética Médica, considerando-se apenas a grande área dos defeitos congênitos, cuja prevalência estimada é de 2 a 5% dos nativos (PRESCOTT; WILKIE, 2007) e, o número de 123.635 nascidos vivos no Estado do Maranhão em 2009 (BRASIL, 2009b), calcula-se que pelo menos 2.472 – 6.181 casos novos deveriam ter sido avaliados por médico geneticista somente naquele ano. Horovitz e colaboradores (2006) traçaram um panorama do serviço de Genética no Brasil, mostrando que menos de 10% da demanda existente tem sido atendida, refletindo a ausência de um serviço efetivo de Genética Médica no país. E, embora tenha sido promulgada a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica, pelo Ministério da Saúde, em 2009, através da Portaria Nº 81, esta ainda não está implementada de fato em todos os estados brasileiros.

Ademais, existem outras dificuldades encontradas pelas pessoas com deficiência no Estado além de difícil acesso ao serviço de Genética Médica, particularmente em se tratando de pessoas do interior do Estado. O fato de mais de 20% da população estudada deslocar-se periodicamente para a capital maranhense, visando realizar tratamento com equipe multidisciplinar, reflete também a escassez de serviços de referência no Estado, estando os poucos existentes concentrados na capital. Como ressalta Vieira (2008), esse acesso é prejudicado muitas vezes por condições como situação socioeconômica desfavorável, limitação de locomoção, indisponibilidade de transportes adequados. E apesar de os serviços de saúde e educação apropriados às necessidades desses pacientes serem assegurados por lei no Brasil, nem sempre este acesso é realidade.

Quanto à predominância do sexo masculino observada no presente trabalho, essa já está bem documentada entre pessoas com DI. Na literatura, têm sido apontadas razões variando de 1,3 a 1,9:1 (LLERENA JÚNIOR, 2000; STEVENSON, 2000; VASCONCELOS, 2004; GIULIANI, 2005; BATISTA, 2008). Tal proporção pode ser explicada pelos vários

genes relacionados ao desenvolvimento intelectual mapeados no cromossomo X, cujas mutações são mais frequentemente expressas nos indivíduos do sexo masculino por serem hemizigotos e, somente em alguns casos do sexo feminino a depender do fenômeno de lionização ocorrido nesses últimos.

Algumas possíveis explicações poderiam ser apontadas para o fato da população do presente estudo estar no limite inferior da razão esperada para o sexo masculino: baixo índice de desenvolvimento humano no Estado do Maranhão - de 0,683, segundo o Programa de Nações Unidas para o Desenvolvimento (2008), que possivelmente favorece uma maior contribuição das etiologias ambientais para os casos de AGD / DI, tais como EHI, infecções congênitas; o tamanho relativamente pequeno da população estudada; a quantidade expressiva de povoados “isolados” no interior do Estado que provavelmente favorece as doenças genéticas de etiologia autossômica recessiva devido ao hipoteticamente elevado coeficiente de endogamia. Haja vista tais hipóteses, sugere-se a realização de estudos que possam ser desenhados para responder a essas questões.

Vale mencionar que a última hipótese citada fundamenta-se em trabalhos desenvolvidos em outros estados do Nordeste, tais como aqueles coordenados pelos biólogos Santos e Weller (ALMEIDA *et al.*, 2011; ALVES *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2011) nas cidades do sertão paraibano que revelaram índice de endogamia de até 40% em alguns municípios. E, após a análise dos dados do DATASUS sobre a distribuição de indivíduos com deficiência em 223 municípios da Paraíba concluiu ainda que, as cidades interioranas, que também são as menos populosas, têm em média 1/6 mais deficientes em comparação com as da área litorânea. Um grupo de pesquisadores, coordenado por Dra. Angelina Acosta, também encontrou resultados que corroboram a alta endogamia no município baiano de Monte Santo, que vem inspirando ao grupo a realização do trabalho intitulado “Genética no Sertão” e o início de programa piloto para triagem neonatal de doenças que ainda não fazem parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal, mas apresentam alta incidência na região (BENDER *et al.*, 2011).

Apesar de não conhecer coeficiente de endogamia ou efeitos fundadores em cidades do Estado do Maranhão, a consanguinidade relatada no presente estudo foi de 4,5%. Esse valor está próximo ao esperado para a população de indivíduos brasileiros com AGD/DI institucionalizados, uma vez que vem sendo observada uma variação entre 1,5% a 5,5% em outros trabalhos relacionados (LLERENA JÚNIOR, 2000; GIULIANI, 2005; BATISTA, 2008; VIEIRA, 2008).

Depois de excluir as crianças diagnosticadas com paralisia cerebral, autismo, anormalidades cromossômicas, infecções, distúrbios endócrinos ou metabólicos, traumatismos ou intoxicações, malformações cerebrais e doenças ou neoplasias de SNC, em um estudo que avaliou as características epidemiológicas de DI no estado da Califórnia entre 1987 e 1994, os autores encontraram 11.114 crianças com DI de origem desconhecida. Esse estudo apontou como forte fator preditivo de DI um peso ao nascer <2.500g e, estabeleceu entre outros fatores de risco associados a DI, nível educacional inferior da mãe, maior idade materna ao nascimento da criança e, múltiplos nascimentos (CROEN; GREYER; SELVIN, 2001). Apesar de existirem estudos apontando fatores de risco para DI, são necessárias pesquisas nacionais, de caráter multicêntrico visando identificar quais desses fatores atuaram e quais continuam a influenciar a realidade do país, no intuito de gerar políticas públicas apropriadas para as aparentemente distintas regiões existentes.

Quanto aos 18,6% de casos com história de abortamentos prévios, deve-se considerar que aproximadamente 15% de todas as gravidezes reconhecidas terminam em aborto espontâneo. Adicionalmente, dois abortamentos ocorrem em cerca de 2% dos casais e três ou mais em, teoricamente, 0,34%. Sendo que as anormalidades cromossômicas *de novo*, ou seja, as não herdadas, são responsáveis por cerca de 50% dos casos ocorridos no primeiro trimestre de gestação (GARDNER; SUTHERLAND, 1995; KIWI, 2006). A partir de dois ou mais abortamentos recomenda-se investigação etiológica do aborto e/ou da infertilidade do casal (KIWI, 2006). Dessa forma, os casos de abortamento que devem ser considerados relevantes para a investigação etiológica mais detalhada dependem da hipótese diagnóstica do probando com AGD, bem como do número de abortos.

Ressalta-se também que as consultas pré-natais têm se iniciado tardiamente, já após o período crítico de formação do embrião, quando a orientação sobre prevenção de defeitos congênitos já não será eficaz. A suplementação periconcepcional de ácido fólico pela gestante, por exemplo, para a qual tem sido demonstrada que dose de 4 mg/dia reduz a incidência de defeitos de fechamento de tubo neural em cerca de 75% (DE MARCO *et al.*, 2006), já não faria efeito uma vez que o tubo neural completa seu fechamento até 28 dias após a concepção.

O atraso para o início do uso de ácido fólico tem sido observado também em outros países, a exemplo do que foi demonstrado no estudo da Noruega (STAFF *et al.*, 2005). Esse fato tem estimulado políticas públicas incluindo campanhas educacionais e programas de fortificação de alimentos com o ácido fólico. Com esta última medida, tem se observado 30 a 50% de redução na incidência dos DFTN (DE MARCO *et al.*, 2006).

No Brasil, o programa de fortificação promulgado pela ANVISA, RDC n. 344 determinou a adição de 0,15mg/100g de ácido fólico em farinhas de trigo e de milho. Esses níveis são comparáveis aos estadunidenses e aos canadenses (0,14mg e 0,15mg respectivamente), mas mais baixos que os chilenos (0,22mg). Estima-se que no sul do Brasil o consumo desses produtos e de seus derivados é de cerca de 144g/d, garantindo 0,217mg de ácido fólico, em contraste ao Norte e Centro-Oeste, onde o consumo fica em torno de 70g/d, contribuindo somente com 0,1mg de folato (SANTOS; PEREIRA, 2007).

Dessa forma, essa medida não é suficiente. E supõe-se que, para atingir as gestantes nas regiões Norte, Centro-Oeste, e provavelmente também a região Nordeste, dever-se-ia adicionar ácido fólico a outro (s) produto (s) que seja (m) mais consumido (s) pela população. Seguindo esse raciocínio, para avaliar o impacto da fortificação de ácido fólico na redução de DFTN, faz-se necessário considerar que o Brasil é um país continental e caracterizado por diversidade cultural, ética e comportamental. Para melhores resultados, o programa provavelmente deverá adaptar-se às peculiaridades dos locais, diversificando os produtos para fortificação e/ou personalizando o programa para cada região do país.

Assim como medidas preventivas para redução de DFTN, o atraso para o início das consultas pré-natais dificulta outras medidas de prevenção, tais como orientação sobre agentes teratogênicos, controle de doenças maternas, dentre outras.

Mais idade, menor escolaridade, maior paridade, história familiar de elevado consumo de álcool foram apontados como fatores de risco para o consumo do álcool durante a gestação (MAY *et al.*, 2004). Apesar de esta ser uma das causas preveníveis de DI, as desordens do espectro álcool fetal, por exemplo, em *Seattle - Washington*, tem uma prevalência estimada em 9,1:1000 entre crianças e adultos estudados entre 1975-1981, sendo mais alta que a prevalência combinada de desordens genéticas e defeitos congênitos como síndrome de Down e DFTN (CHUDLEY *et al.*, 2007).

Na população avaliada no presente estudo cerca de 14% das mães relataram haver consumido bebida alcoólica durante a gestação. Vale lembrar que a incidência das desordens do espectro álcool fetal varia entre regiões e grupos étnicos devido a fatores como taxa de pobreza, diferenças genéticas e étnicas (três alelos distintos do gene que codifica a enzima álcool desidrogenase foram identificados sendo responsáveis por níveis diferentes de atividade enzimática), ausência de critérios diagnósticos uniformes no passado, bem como de critérios diagnósticos para crianças e adultos com fenótipo estritamente neurocomportamental, e ainda devido à carência de treinamento para profissionais na atenção primária (CHUDLEY *et al.*, 2007).

Não se pode definir nenhuma quantidade de álcool como segura para o consumo durante a gestação, sendo que o uso desse teratôgeno traz o risco de causar alterações permanentes e irreversíveis para o feto em formação. Ressalta-se que o diagnóstico precoce contribui para melhor manejo do caso, com redução do risco de incapacidades secundárias e, também para evitar recorrência na família. Dessa forma, fazem-se necessárias políticas públicas visando à prevenção dos efeitos teratogênicos do álcool, tais como custeio de estudos de incidência nas diversas regiões brasileiras, medidas educativas, capacitação de profissionais para o reconhecimento precoce da SAF, com consequente intervenção precoce, além de legislação específica. Sugerimos aos legisladores, por exemplo, uma medida simples para conscientizar a população sobre os danos do álcool ao feto, como acrescentar “*e às gestantes*” ao final do aviso: “PROIBIDO VENDER BEBIDAS ALCOÓLICAS A MENORES”; bem como a divulgação do alerta: *se engravidar não beba, se beber não engravide!*

Já foi demonstrado que intervenções mínimas visando à cessação do tabagismo alcançam redução de até 30%, sendo que se forem direcionadas às gestantes os resultados alcançados costumam ser ainda mais expressivos. Foram apontados como fatores de risco para tabagismo durante a gestação, idade menor que 20anos e, baixa escolaridade (LEOPÉRCIO; GIGLIOTTI, 2004). As gestantes devem ser abordadas sobre os prejuízos do tabaco ao feto (assim como do etanol e outras drogas), durante o período pré-natal, o puerpério ou, preferencialmente, ainda pelo ginecologista no período pré-concepção ou nas escolas, devendo ser alertadas também sobre o fumo passivo.

O tabagismo entre as mulheres na capital maranhense ficou estimado em cerca de 8% tanto para o ano de 2006 como para 2007, em torno de 4% a menos que a média das capitais dos demais estados brasileiros (BRASIL, 2009). O valor de 2,5% de gestantes fumantes encontrado nesse trabalho, pouco mais de um quarto da porcentagem de mulheres fumantes na população de São Luís pode ser fruto de campanhas antitabagismo, além do papel de outros fatores como idade, escolaridade, contribuição significativa de gestantes de procedência de cidades do interior do estado e, pode haver também subnotificação do dado.

Ao analisar as variáveis exposição ao tabaco, ao álcool, a fármacos durante o período pré-natal devem-se apontar problemas frequentes quanto à veracidade das informações, pois fatores como negação relacionada a sentimento de culpa pelo uso, viés de memória e, mesmo a pouca importância dada ao uso da substância podem interferir.

Esse trabalho não possibilita inferir a quantidade fidedigna de drogas usadas pelas gestantes, particularmente pelos vieses supracitados. Há estudos afirmando elevado índice de

uso de medicamentos por gestantes, tais como os realizados por Uhl, Kennedy e Kweder (2003) nos Estados Unidos, cujos resultados apontaram que cerca de 80% das mulheres usam mais de quatro drogas durante a gestação (excluindo vitaminas) e que 60% usam fármacos não prescritos por médicos; também Fontoura e Pereira, em entrevista com gestantes em Ribeirão Preto em 2009, observaram 91% das gestantes utilizaram pelo menos um princípio ativo durante a gravidez (excluindo sais minerais, vitaminas e vacinas).

A respeito dos fármacos ou outros compostos químicos utilizados durante a gestação, ressalta-se o uso como tentativa de abortamento em cinco casos, tendo sido especificado o uso de misoprostol em um deles. Uma revisão de 20 anos de pesquisas sobre o aborto no Brasil aponta que entre as mulheres que declaram haver induzido o aborto, há uso de misoprostol entre 50,4% e 84,6% dos casos, com maior prevalência do uso dessa substância no Nordeste e Sudeste. Esses dados indicam uma mudança em relação aos métodos abortivos utilizados em meados dos anos 1980, quando havia entre 10% e 15% de uso de medicamentos com essa finalidade. Além do uso do misoprostol, nesse mesmo trabalho de revisão é descrito também como fazendo parte do perfil das mulheres que praticam o aborto no país, predomínio de idade entre 20 e 29 anos, união estável, escolaridade até ensino fundamental completo, trabalhadoras, católicas, com pelo menos um filho e usuárias de algum método contraceptivo. Incógnitas relacionadas ao aborto são apontadas, tais como quem auxilia na prática do abortamento, como se dá o acesso aos compostos abortivos, como as desigualdades regionais são refletidas na morbidade do aborto induzido ilegalmente, como indicadores de desigualdade social ou violência sexual doméstica influencia na decisão de abortar (BRASIL, 2008).

Outros teratógenos detectados nesse trabalho como causa de AGD / DI foram os biológicos. Embora as infecções durante a gestação possam ser autolimitadas sem afetar o feto, quando há infecção fetal, esta pode levar a aborto espontâneo, a óbito fetal, natimortos, ou anormalidades neurocognitivas. As infecções que podem afetar o cérebro fetal incluem a tradicional TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, sífilis). Doenças infecciosas pré-natais aumentam a morbimortalidade perinatal também devido ao aumento da prematuridade, como aquelas causadas por parvovírus, varicela, outras que levam a sepse materna aguda (especialmente estreptococos do grupo B), uma vez que resultam em corioamnionite e ruptura prematura de membranas, ambos fatores de risco para injúria cerebral fetal (como hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular). (BARKOVICH; GIRARD, 2003).

A toxoplasmose e citomegalovirose são as causas mais frequentes de infecções congênitas. A primeira pode causar meningoencefalite, que pode resultar em hidrocefalia, microcefalia, calcificações intracranianas, porencefalia ou hidranencefalia. (BARKOVICH; GIRARD, 2003). O parasita atinge o feto atravessando a barreira placentária, causando danos dependendo da virulência parasitária, da resposta imune da mãe, do período gestacional em que ocorreu a infecção. Lesões retinianas são as sequelas mais frequentes e são facilmente observadas através do exame oftalmológico (LOPES *et al.*, 2007). Nessa população foram encontrados dois casos de toxoplasmose congênita, cujo diagnóstico tardio e tratamento inadequado permitiram sequelas.

A rubéola tem se tornado rara, após as campanhas de vacinação e a triagem sorológica para gestantes. Tais campanhas têm como objetivo erradicar a rubéola congênita, evitando assim os danos ao SNC causados pela mesma - microcefalia, leucoencefalopatia, calcificações, particularmente em gânglios da base (BARKOVICH; GIRARD, 2003), bem como surdez e alterações oftalmológicas.

As alterações que indicam prejuízo ao binômio materno-fetal, e que podem ser rastreadas pelo ultrassom, incluem: restrição do crescimento intrauterino, alteração da quantidade de líquido amniótico, calcificações intra-hepáticas ou intracranianas, dilatação ventricular, ascites, hidropisia fetal, efusões pericárdicas ou pleurais, malformações, além de marcadores de primeiro e de segundo trimestre para alterações cromossômicas (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000).

No presente trabalho o baixo índice de anomalias detectadas no período pré-natal (somente 17% dos casos de crianças e adolescentes com AGD avaliados, muitos deles com outras malformações detectadas no período pós-natal), remete a questionamentos sobre a qualidade do serviço de pré-natal oferecido. Outros trabalhos poderão ser desenhados para conhecer o perfil do pré-natal oferecido no Maranhão e no Brasil.

Na nova declaração de nascimento foi incluído o campo para preencher quando foi o início do pré-natal. Seguindo esse modelo poder-se-ia incluir com quantas semanas foram realizados os exames ultra-sonográficos e, em serviços de seguimento, verificar se os mesmos detectaram as anomalias observadas após o nascimento. Houve aumento expressivo da cobertura do pré-natal nas últimas décadas, mesmo quando consideradas as desigualdades regionais. No entanto muito ainda falta para alcançar a excelência em termos de serviço oferecido.

Muitas também são as desigualdades geográficas. Enquanto em países desenvolvidos a ressonância magnética de crânio tem assumido papel na rotina da investigação de alterações

cerebrais fetais, incluindo a suspeita de infecção por agentes infecciosos altamente neurotrópicos como toxoplasma ou citomegalovírus, em países subdesenvolvidos há dificuldade para realizar a ressonância inclusive no período pós-natal e, ademais no Maranhão por vezes nos deparamos com a dificuldade para realização das sorologias recomendadas no período pré-concepcional e pré-natal. Faz-se necessário que os gestores conheçam as necessidades regionais para alocação adequada dos recursos disponíveis, sendo imprescindíveis, portanto, o registro adequado dos formulários do DATASUS, a tabulação rotineira desses dados, bem como o fomento para pesquisas regionais.

Em relação ao parto, segundo dados do IBGE, no SUS as cesáreas somam 26% do total de partos, sendo que nos planos de saúde privados, constata-se um contingente ainda maior, chegando a 80%. Os autores nesse relatório alertam para esse problema de saúde pública, haja vista a recomendação da Organização Mundial da Saúde para que as cirurgias cesarianas cheguem, no máximo, a 15% do total dos partos, limitando-se a situações de risco tanto para a mãe quanto para a criança (BRASIL, 2009d). Assim, por se tratar de população com o viés do risco, supõe-se que os 35% de partos cesáreos encontrados nesse estudo sejam oriundos de identificação de situação de risco materno e/ou fetal. E que, em alguns dos casos em que foram realizados partos normais essa detecção de risco foi possivelmente ineficaz.

Aqui mais uma vez ressalta-se a importância de atuar de forma preventiva, atentando para o fato de que grande parte das deficiências apresenta causas evitáveis. Considerando esse princípio, ações como: adequada atenção ao parto e ao nascimento; orientação sobre planejamento familiar (em uma gravidez planejada pode-se controlar fatores de risco como idade materna precoce ou avançada, evitar uso de teratógenos tais como álcool, tabaco, alguns fármacos, exposições ocupacionais, alimentação inadequada, agentes infecciosos responsáveis por infecções congênitas); acompanhamento pré-natal apropriado, que possibilita tratar eventuais doenças maternas e cada vez mais, inclusive doenças do feto; imunizações; aconselhamento genético para os casos de risco - são intervenções que devem ser enfatizadas como prioridade para saúde pública. (LLERENA JÚNIOR, 2000; VASCONCELOS, 2004).

Em relação à idade gestacional, Vieira (2008), encontrou dados semelhantes em relação ao atual trabalho, entre 104 crianças e adolescentes com alguma deficiência avaliados no ambulatório de Genética Médica itinerante em Angra dos Reis em 2005. Desses 27,9% eram prematuros e, 5,8% eram pós-termo.

Em relação ao peso de nascimento, Vieira (2008) observou que, das crianças e adolescentes com deficiência que foram avaliados pelo serviço de Genética Médica itinerante,

1,9% nasceram com muito baixo peso e 20,9% com baixo peso, números similares aos encontrados no presente estudo.

Batista (2008) observou entre indivíduos institucionalizados em duas APAEs do interior do estado de São Paulo, um número crescente de casos tendo como etiologia a prematuridade. Entre os nascidos na década de 70, encontrou-se 3,5% de casos de prematuridade; na década de 80, 21,5%; 46,5% na década de 90; 28,5% a partir do ano 2000.

No presente estudo, cujos sujeitos tem idade média de 3anos e máxima de 15anos, e, portanto, em sua maioria nasceram a partir do ano 2000, observa-se uma frequência semelhante com cerca de 22% de nascimentos prematuros.

Os casos de prematuridade tiveram um aumento, enquanto a EHI vem assumindo uma curva descendente ao longo do tempo dentre as etiologias de DI (BATISTA, 2008). A autora ponderou que esta evidência poderia ser indicativa da melhoria da assistência no pré-natal e ao parto (diminuição dos casos de EHI), juntamente com implantações de novas tecnologias de assistência aos prematuros (maior sobrevivência dos nascituros pré-termos), particularmente a partir da década de 90 ou, essa ocorrência poderia simplesmente dever-se ao fato de estarem nascendo mais prematuros atualmente.

Outras características encontradas entre os prematuros da população dessas duas APAEs foram que a maioria nasceu em hospitais de alta complexidade (64%), houve uma permanência maior nestes hospitais, 43% permaneceram de 1 a 2 meses, 29% mais que dois meses e apenas 14% menos que um mês de vida; e mais da metade dos casos de prematuridade (53%) nasceram com peso inferior a 1500 gramas. Apontaram também que, os hospitais das cidades menores ainda estão despreparados para um parto complicado e a assistência pré-natal ainda necessita de melhorias. E de outro lado, os hospitais de referência podem estar contribuindo mesmo com sua alta tecnologia, para um aumento dos casos de DI por prematuridade. Acrescenta-se que as incubadoras em ambientes modernos de UTIs ainda não permitem que a maioria dos prematuros (particularmente os extremos), complete seu desenvolvimento extrauterino de forma adequada, e esses ficam em sua maioria com alguma incapacidade, mesmo que seja dificuldade escolar ou déficit de atenção e hiperatividade.

Também corroborando a alta permanência na maternidade encontrada no atual trabalho (cerca de 44,5% esteve internado por mais de 8dias), Horovitz, Llerena Júnior e Mattos (2005) salientam que análises do tempo de permanência hospitalar de crianças com malformações congênicas mostraram que este foi maior nestes casos, assim como a mortalidade hospitalar. Ademais, acrescentam que devem ser computados para o cálculo do custo-vida médio para pessoas com anomalias congênicas e, também para aquelas com alguma

deficiência, além dos gastos com tratamento médico, serviços de estimulação precoce, educação especial ou inclusiva, perda da produtividade por incapacidade ou morte, redução ou perda salarial do cuidador responsável também àqueles custos associados a trauma psicológico da família e aqueles advindos das dificuldades de adaptação à sociedade “normal”. A autora, neste mesmo artigo, pondera ainda que, mesmo considerando todos os gastos supracitados, pode ser utilizada a “regra de resgate” – Jonsen, na qual não se deve abandonar uma pessoa à própria sorte pelo alto custo de seu tratamento, se o mesmo está disponível e é comprovadamente eficaz. Além disso, o não tratamento também fere os princípios do SUS de integralidade, universalidade e igualdade.

Quanto aos recursos diagnósticos dos AGD, muitos avanços têm ocorrido tanto em relação aos aspectos clínicos e preventivos, quanto ao tocante às técnicas de neuroimagem. Sobre estas últimas, havia sido proposto no consenso de 1997 que os exames neurorradiológicos deveriam ser realizados na avaliação de DI especialmente em pacientes com microcefalia ou macrocefalia, sinais neurológicos, epilepsia ou perda de habilidades adquiridas. No entanto, diante da detecção crescente de malformações do córtex cerebral em crianças com DI, somada à contribuição da espectroscopia por ressonância magnética no diagnóstico de causas tratáveis de DI está sendo sugerido que os exames de neuroimagem sejam realizados precocemente na investigação da DI mesmo em crianças sem outras alterações neurológicas. Salienta-se que a ressonância magnética fornece mais informações na avaliação das alterações das substâncias branca e cinzenta, da mielinização e no estudo da base do crânio e da fossa posterior, porém a tomografia computadorizada continua a ser o exame de escolha nos pacientes com assimetria craniana, com suspeita de craniossinostose, ou naqueles suspeitos de calcificações intracranianas causadas pela esclerose tuberosa ou pelas infecções congênicas (VASCONCELOS, 2004).

Destaca-se que em todos os sete casos, cuja visualização da alteração de SNC somente foi possível após realização de ressonância nuclear magnética de encéfalo, as alterações observadas envolviam anomalias de giros ou de intensidade de sinal de substância branca e um caso foi relacionado à fossa posterior.

Os exames de imagem do SNC foram indicados para os pacientes com história clínica de prematuridade, EHI ou infecção congênita; presença de microcefalia ou macrocefalia no exame físico; suspeita de craniossinostose; alterações no exame neurológico; DI ou AGD sem causa definida após outras investigações. Mas devido à dificuldade de acesso aos exames, cerca de 60% das crianças e adolescentes com AGD avaliados não haviam realizado ainda

quaisquer exames de imagem específicos para SNC até o momento da coleta dos dados, portanto o achado de anomalias de SNC está provavelmente subestimado.

No estudo de Batista (2008), já citado previamente, foram realizados 145 exames de imagem do SNC, tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância magnética de encéfalo encontrando em 100 casos (69%), alterações. O critério utilizado incluiu todos os pacientes sem diagnóstico definido e também pacientes com história de EHI ou prematuridade, com a finalidade de se confirmar lesão cerebral por hipóxia/isquemia. Observou-se que, desses 100 exames alterados, 75% confirmaram o diagnóstico nos casos de lesão cerebral por EHI ou prematuridade e 8% foram decisivos para diagnóstico etiológico de DI.

Quanto à associação de epilepsia com AGD/DI, foram observadas alterações eletroencefalográficas em 22,4% dos casos, embora paroxismos tenham sido evidenciados em 10,2% (com padrão focal ou multifocal). Llerena Júnior (2000) observou convulsão não febril em 19,8% entre 673 alunos de escolas de educação especial do Estado do Rio de Janeiro, avaliados por uma equipe médica itinerante no período de 1994 a 1997.

Embora 7% dos casos com AGD tenham recebido diagnóstico de cardiopatia congênita associada, possivelmente há um subdiagnóstico devido às dificuldades para realização da ecodopplercardiografia em crianças de até 20 kg no estado do Maranhão. Pois somente existe um aparelho apropriado para essa faixa etária disponível para realização desse exame via SUS, em crianças não internadas. Sendo necessário sensibilizar os gestores para sanar essa carência.

Salienta-se que se faz necessário alertar profissionais de saúde, gestores e população geral também para a importância da avaliação auditiva e oftalmológica, que atualmente é recomendada como triagem para a população geral, como medida de prevenção de deficiência através de diagnóstico e intervenção precoces. Ressalta-se que para uma população com AGD, que já tem uma deficiência motora, a soma de uma deficiência sensorial não corrigida prejudica ainda mais a evolução satisfatória visando à minimização das incapacidades.

O exame de cariótipo foi indicado para os casos com anomalias múltiplas e nos casos sem diagnóstico etiológico definido. Porém, apesar de constar no rol de exames realizados pelo SUS, no Maranhão este exame não vem sendo disponibilizado entre os exames de rotina. Assim sendo, os pacientes que realizaram análise citogenética, fizeram-na no Hospital Sarah, na Maternidade Marly Sarney (durante internação no período neonatal), no laboratório de Citogenética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Maranhão (através de verbas

de projetos de pesquisa) ou ainda, através de seguro saúde, ou particular ou através de via judicial.

Não obstante ao fato de as aberrações cromossômicas serem encontradas em maior frequência em pacientes com anomalias maiores, o número dessas alterações tem sido considerável em pessoas com fenótipo discreto. Assim sendo, deve-se realizar cariótipo em todos pacientes com AGD/DI sem causa definida (GORLIN *et al.*, 2001).

Nesse estudo, após avaliação minuciosa, a análise citogenética foi dispensável em 59 casos, que apresentaram etiologia ambiental definida. Para os outros 97 casos em que o exame foi solicitado, 81 pacientes não tiveram acesso ao mesmo até o momento da coleta dos dados. Entre os que realizaram o exame, a alta taxa de alterações citogenéticas encontradas poderia ser explicada pelo acaso devido baixo poder amostral, haja vista serem esperadas alterações citogeneticamente visíveis em cerca de 15% a 30% dos casos de DI (ROPERS, 2008). Ou ainda, poderia sugerir que uma triagem clínica para cromossomopatias realizada por especialistas, seria fundamental para reduzir o ônus da investigação etiológica.

No estudo de Batista (2008) foram realizados 91 cariótipos e 30% mostraram-se alterados, numa porcentagem de 26% de anomalias numéricas (Trissomia do cromossomo 21) e 4% de anomalias estruturais.

Conforme esperado, nenhum dos casos avaliados foi detectado pela triagem neonatal, uma vez que o objetivo da triagem é a detecção precoce visando prevenir sequelas ou complicações. Apesar de que há relatos de casos com coletas realizadas de forma errônea que geram resultados falsos negativos, a exemplo de crianças com fenilcetonúria que não foram diagnosticadas devido coleta precoce (relato verbal de casos de Triagem Neonatal realizadas com verbas particulares). Casos como esses reafirmam aos profissionais de saúde que a clínica é primordial.

Outro exemplo da soberania clínica seria o do caso de Trissomia do cromossomo 22, que faz parte da população avaliada neste trabalho, cujo laudo citogenético constava como Trissomia do cromossomo 21 (erro que pode ocorrer, por exemplo, quando a metáfase não está em qualidade adequada para análise ou em casos de citogeneticistas inexperientes que não atentam para o bandeamento e confundem ambos os cromossomos por serem acrocêntricos de tamanho semelhante). Quando se confronta o exame com a clínica apresentada e estes não são compatíveis, recomenda-se repetir o exame e em alguns casos buscar exames com maior especificidade.

Acrescenta-se que considerando a ausência de grupo controle, o estudo limitou-se à descrição da população estudada, não se dedicando a apontar fatores de risco para o atraso global do desenvolvimento observado entre os casos.

Devido à indisponibilidade de exames confirmatórios (no âmbito do SUS, e mais especificamente no estado do Maranhão) até o momento da coleta dos dados, não foi possível ser confirmada a etiologia da maioria dos casos e, portanto não foi definido o perfil etiológico para compilar essa dissertação, sendo esse motivo de estudos posteriores.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo consistiu em descrever um panorama clínico-epidemiológico da atenção à saúde da pessoa com deficiência atendida em um serviço especializado. O desenho do estudo realizado - descritivo e transversal, nos permite uma aproximação do tema e propicia o conhecimento da distribuição epidemiológica dos dados da população estudada.

A razão entre os sexos masculino e feminino, na população estudada, foi de 1,2:1, proporção próxima a apontada pela literatura. A consanguinidade foi observada em 4,5% dos casais e, casos semelhantes na família em 7% dos casos.

Quanto ao perfil das mães: a maioria entre 20 e 34 anos na época do parto, dedicada em tempo integral ao lar, com pelo menos o Ensino Fundamental completo e com até duas gestações.

Quanto às condições da gestação, mais da metade das gestantes iniciou o pré-natal até o terceiro mês, mas somente um décimo ainda no primeiro mês; maioria negou exposição ao etanol, ao tabaco, a fármacos, mas a taxa de consumo referido de álcool chegou a 14%. Em mais de 60% dos casos foram referidas intercorrências, sendo as mais frequentes: trabalho de parto prematuro, sangramento, infecção, amniorrexe prematura. Houve relato de diagnósticos pré-natais de malformações ou infecções congênitas em 17,3% dos casos.

Em relação ao parto, a maioria nasceu em ambiente hospitalar, em quase metade o hospital possuía UTI, 72% nasceram a termo e 21,8% pré-termos; via vaginal em 54,5% e cesárea em 35,3%, as apresentações foram predominantemente cefálicas (86%).

No tocante as condições da criança, em 39% há suspeita de hipóxia; quase metade necessitou de UTI e, em cerca de 44,5% a duração da internação foi superior a 8 dias; as anomalias do SNC foram encontradas em 61,5%, incluindo aquelas que puderam ser observadas pela simples medida de perímetro cefálico, a saber, microcefalia (cerca de 50%) ou macrocefalia (5%). A maioria não teve acesso aos exames complementares fundamentais à investigação diagnóstica, tais como imagem de SNC, cariótipo, avaliação auditiva e oftalmológica.

A carência de pesquisas científicas sobre o tema atenção em saúde à pessoa com deficiência no município de São Luís mostrou-se relevante e, também ainda são raros os trabalhos publicados no país com enfoque nessa população.

O nosso estudo reitera particularmente a iniquidade do acesso em saúde para as pessoas com deficiência, tema já discutido por outros autores. Reafirma a necessidade de que seja organizada de fato uma Política Integral em Atenção em Genética Clínica. Embora saibamos da existência uma política promulgada pelo Ministério da Saúde, a mesma ainda não está implementada em todos os estados brasileiros.

Considerando-se a complexidade para estabelecer o diagnóstico etiológico de AGD/DI, bem como para o manejo das condições socioeducacionais e de saúde destes

indivíduos e de seus familiares, reitera-se a necessidade da presença de uma equipe multidisciplinar nos centros de referência, particularmente naqueles com foco na assistência em saúde direcionada à infância e ao pré-natal.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

São apontados em outros estudos, como dificuldade de acesso ao atendimento em genética médica, problemas estruturais do sistema de saúde como a insuficiência no número de serviços e de especialistas e a não vinculação dos mesmos pelo SUS, dificuldades no sistema de referência e contra-referência dos municípios, do estado e do país, agravados pela concentração dos serviços nas capitais e metrópoles brasileiras e dificuldades relacionadas aos serviços de exames complementares - bioquímicos, de imagem, de eletrofisiologia e genéticos necessários ao diagnóstico precoce de alterações associadas bem como da etiologia da deficiência, indispensáveis para realizar medidas de prevenção em todos os seus níveis.

Enfatiza-se que a capacitação dos profissionais de saúde da atenção básica para identificação das famílias em risco para deficiências, com criação de centros especializados e organização do sistema de referência e contra-referência são imprescindíveis.

Da mesma forma, medidas educativas seja através de escolas, de mídia, de profissionais da saúde, sobre planejamento familiar, prevenção primária de deficiência seja no período pré-natal, perinatal ou pós-natal, bem como a adequada atenção em saúde em todos esses períodos, incluindo acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil são fundamentais.

Recomenda-se fomentar novos estudos na área da pesquisa em atenção em saúde à pessoa portadora de necessidades especiais visando elucidar hipóteses oriundas desse trabalho; engajar nas secretarias de saúde profissionais que possam suscitar projetos e políticas específicas; reforçar a importância da participação da sociedade civil organizada na ampliação das políticas de saúde na área supracitada.

Organização do atendimento inicial, diagnóstico, exames complementares, estratégias de tratamento disponíveis e estabelecimento de rotinas de acompanhamento a longo prazo são recomendadas e já estão sendo elaboradas pelo corpo científico da Sociedade Brasileira de Genética Médica e por pessoas vinculadas ao Ministério da Saúde.

Também é fundamental ser mencionado o papel da prevenção, através de campanhas educativas e da ampliação do acesso ao aconselhamento genético. Finalmente, porém não menos importante, a educação e a sensibilização, não apenas do público, como também dos profissionais de saúde aos defeitos congênitos deverão ser estimuladas. As ações de saúde em matéria de genética não diferem conceitualmente do resto das ações de saúde e compreendem os diversos aspectos de diagnóstico, prevenção e tratamento das enfermidades de origem genética e dos defeitos congênitos. Os objetivos visados são: prevenção da ocorrência, atendimento dos problemas uma vez ocorridos (detecção e tratamento precoce), prevenção das complicações e minimização do dano (reabilitação médica, psicológica e social). É, no entanto, indispensável que esses programas não sejam concebidos isoladamente, mas sim estreitamente integrados aos demais programas de saúde, seguindo as normativas do SUS de regionalização, hierarquização.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, M.J.B. *et al.* Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 2, p. 129-34, 2003.
- ALMEIDA, E.S. *et al.* Efeito fundador: clusters de doenças neuromusculares hereditárias no alto sertão paraibano. **Revista de Saúde e Ciência**, Campina Grande, ano 2, v.1, p. 24, jun. 2011. Suplemento.
- ALVES, S. *et al.* Consanguinidade em famílias da Paraíba, Brasil, associada com maior número de crianças e aumento da frequência de deficiência. **Revista de Saúde e Ciência**, Campina Grande, ano 2, v.1, p. 32, jun. 2011. Suplemento.
- ASTLEY, S.J.; CLARREN, S.K. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. **Alcohol Alcohol**, Oxford, v. 35. n. 4, p. 400-410, jul-ago. 2000. Disponível em:
<<http://alcalc.oxfordjournals.org/content/35/4/400.long>> Acesso em: 30 set. 2010.
- BARKOVICH, A. J.; GIRARD, N. Fetal brain infections. **Childs Nerv Syst.** v. 19, n. 7-8, p. 501–507, ago. 2003.
- BATISTA, L.M. **Estudo Genético-Clínico de Deficientes Mentais Institucionalizados.** Dissertação (Mestrado em Genética) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, set. 2008.
- BENDER, F. *et al.* Programa piloto de triagem neonatal para MPSVI em uma área de alta incidência no nordeste do Brasil. **Revista de Gastroenterologia del Peru**, Lima, v. 31, p. 40, set. 2001. Suplemento 1.
- BINET, A.; SIMON, T. Methodes nouvelles pour le diagnostic du niveau intellectuel des anormaux. **Ann Psychol**, v. 11, p.191, 1905, apud MASON, E. ; WILCOX, K. Intelligence: an overview. **Education.com**. Disponível em:
<<http://www.education.com/reference/article/intelligence-an-overview>>. Acesso em: 30 jan.2012.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Censo demográfico. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**, Brasília, 2000. Disponível em:
<<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 15 dez. 2011.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Indicadores sociodemográficos e de Saúde no Brasil. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Brasília, 2009d. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/default.shtm>. Acesso em: 12 dez 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de instruções para preenchimento da declaração de nascido vivo. 3. ed. Brasília: **Ministério da Saúde**, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Aborto e saúde pública: 20 anos de pesquisas no Brasil, Brasília: **Ministério da Saúde**, 2008. 315p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**. Portaria nº 81, seção 1, n. 14, 21 jan. 2009a. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2009/GM/GM-81.htm>>. Acesso em: 30 jan.2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. DATASUS. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos**. 2009b. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>. Acesso em: 12 dez 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. **Relatório de situação Maranhão**, Brasília, 2009c.

CHELLY, J.; MANDEL, J.L. Monogenic causes of X-linked mental retardation. **Nat Rev Genet**, Nova Iorque, v. 2, n. 9, p. 669-680, set. 2001.

CHUDLEY A.E. *et al.* Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 1, n. 172, s.1-21, mar. 2005. Suplemento 5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC557121/?tool=pubmed>> . Acesso em: 30 jan. 2012.

CHUDLEY, A.E. *et al.* Challenges of Diagnosis in Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorder in the Adult. **Am J Med Genet Part C (Sem Med Genet)**, Nova Iorque, v. 145C, n. 3, p. 261–272, ago. 2007.

CROEN, L.A.; GREYER, J.K.; SELVIN, S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 107, n.6, p. e86, jun. 2001. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/107/6/e86.long>>. Acesso em: 30 jan. 2011.
DAWSON, D.A. *et al.* Screening for High and Moderate Risk Drinking during pregnancy: a comparison of several TWEAK Based Screeners. **Alcohol Clin Exp Res**, Oxford, v. 25, n. 9, p. 1342-1349, set. 2001.

DE MARCO, P. *et al.* Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects. **Neurogenetics**, Nova Iorque, v.7, n. 4, p. 201–221, nov. 2006.

FABRI, C.E. **Desenvolvimento e validação de instrumento para rastreamento do uso nocivo de álcool durante a gravidez (T-ACE)**. Dissertação (Mestrado em Medicina Social) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2002.

FONTOURA, A.; PEREIRA, L.R.L. **Utilização de medicamentos por gestantes em atendimento pré-natal em uma maternidade do município de Ribeirão Preto – SP**. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2009.

GARDNER, R.J.M.; SUTHERLAND, G.R. **Chromosome abnormalities and Genetic counseling**. 2. ed. Nova Iorque: Oxford. 1995.

GIULIANI, L. R. **Triagem das Síndromes do X Frágil tipo FRAXA e FRAXE, Realizada por Exame Molecular de PCR em Amostra de Pacientes de uma Instituição para Deficientes**. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2005.

GUERRINI, R.; CARROZZO, R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. **Seizure**, London, v. 10, n. 7, p. 532–547, out. 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131101906508>>. Acesso em 30 jan.2012.

GUERRINI, R.; MARINI, C. Genetic malformations of cortical development **Exp Brain Res**, Nova Iorque, v. 173, n.2, p. 322–333, maio 2006.

HOROVITZ, D.D.G.; LLERENA JÚNIOR, J. C.; MATTOS, R. A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 1055-1064, jul-ago, 2005.

HOROVITZ, D.D.G. *et al.* Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 12, p. 2599-2609, dez. 2006.

KAHLER, S.G.; FAHEY, M.C. Metabolic Disorders and Mental Retardation. **Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)**, Nova Iorque, v. 117C, n. 1, p. 31–41, fev. 2003.

KIWI, R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. **Cleve Clin J Med**, Cleveland, v. 73, n.10, p. 913-21, out. 2006. Disponível em: <<http://www.ccjm.org/content/73/10/913.long>>. Acesso em: 30 mar. 2012.

KOK, K. *et al.* Application of a comprehensive subtelomere array in clinical diagnosis of mental retardation. **Eur J of Med Genet**, Paris, v. 48, n.3, p.250–262, jul.-set. 2005.

KRUSE, J. Alcohol use during pregnancy. **Am Fam Physician**, Leawood, v. 29, n. 4, p. 199-203, abr. 1984.

LEOPÉRCIO, W; GIGLIOTTI, A. Tabagismo e suas peculiaridades durante a gestação: uma revisão crítica. **J Bras Pneumol**, v. 30, n. 2, p. 176-185, 2004.

LEVENTER, R.J.; MILLS, P.L.; DOBYNS, W.B. X-linked malformations of cortical development. **Am J Med Genet**, Nova Iorque, v. 97, n. 3, p. 213–220, 2000.

LLERENA JÚNIOR, J. C. *et al.* Investigação do retardo mental e doenças genéticas a partir de um estudo transversal em escolas do Estado do Rio de Janeiro. **Inf. epidemiol. SUS**, Brasília, v. 9, n. 4, p. 251-262, dez. 2000.

LOPES, F.M. R., *et al.* Toxoplasma gondii infection in pregnancy. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 11, n. 5, p. 496-506, out. 2007.

LU, X. Y. *et al.* Genomic imbalances in neonates with birth defects: high detection rates by using chromosomal microarray analysis. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 122, n. 6, p. 1310–1318, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795566/?tool=pubmed>>. Acesso em: 30 jan.2011.

MAY, P.A. *et al.* Alcohol consumption and other maternal risk factors for fetal alcohol syndrome among three distinct samples of women before, during, and after pregnancy: the risk is relative. **Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)**, Nova Iorque, v. 127C, n.1, p. 10–20, mai. 2004.

MITCHELL, L.E. Epidemiology of neural tube defects. **Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)**, Nova Iorque, v.135C, n. 1, p. 88–94, maio 2005.

NICOLAIDES, K. H.; SEBIRE, N. J.; SNIJDERS, R.J.M. **O exame ultra-sonográfico entre 11-14semanas: diagnóstico de anomalias fetais.** Nova Iorque: Ed. Pathernon Publishing group inc., 2000. 194p. Edição em língua portuguesa.

PEREIRA, J.C *et al.* Deficiências associadas à endogamia em populações paraibanas. **Revista de Saúde e Ciência**, Campina Grande, ano 2, v.1, p. 23, jun. 2011. Suplemento.

PRESCOTT, K.R.; WILKIE, A.O.M. Genetic aspects of birth defects: new understandings of old problems. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, Londres, v. 92, n.4, p. 308-314, jul. 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2675440/?tool=pubmed>>. Acesso em: 30 jan. 2011.

PROGRAMA DE NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO. **Relatório do Desenvolvimento Humano 2007/2008.** Disponível em: < <http://www.pnud.org.br/idh/>>. Acesso em: 12 dez 2011.

RAYMOND, F. L.; TARPEY, P. The genetics of mental retardation. **Hum Mol Genet**, Oxford, v. 15, n. 2, p.110-116, out. 2006. Review issue.

RILEY, E.P.; MCGEE, C.L. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior. **Exp Biol Med**, Maywood, v. 230, n.6, p. 357–365, jun. 2005. Disponível em: <<http://ebm.rsmjournals.com/content/230/6/357.long>>. Acesso em: 30 jan.2011.

ROPER, H H. Genetics of intellectual disability. **Curr Opin Genet Dev**, Londres, v. 18, n.3, p. 241-250, jun. 2008.

SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n.1, p. 17-24, jan. 2007.

SHEVELL, M.; *et al.* Practice parameter: evaluation of the child with global development delay. **Neurology**, Cleveland, v. 60, n. 3, p. 367-380, fev. 2003.

SOKOL, R.J.; MARTIER, S.S.; AGER, J.W. The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk – drinking. **Am J Obstet Gynecol** , Orlando, v.160, n.4, p. 863-870, abr. 1989.

SQUIER, W.; JANSEN, A. Abnormal development of the human cerebral cortex **J Anat**, Cambridge, v. 217, n.4, p. 312–323, out. 2010.

STAFF A.C. *et al.* Effects of public initiatives aimed at reducing neural tube defects with folic acid supplementation. **Tidsskr Nor Laegeforen** , Oslo, v. 125, n. 4, p. 435-7, fev. 2005.

STEVENSON, R.E. Splitting and lumping in the nosology of XLMR. **Am J Med Genet** (Semin Med Genet). Nova Iorque, v. 97, n. 3. p. 174–182, 2000.

TASSONE, F. *et al.* Transcription of the FMR1 gene in individuals with Fragile X syndrome. **Am J Med Genet** (Semin Med Genet), Nova Iorque, v. 97, n. 3, p. 195-203, 2000.

UHL, K.; KENNEDY, D.L.; KWEDER, S.L. Information on medication use in pregnancy. **Am Fam Physician**, Leawood, v.67, n. 12, p. 2476- 2478, jun. 2003. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2003/0615/p2476.html>>. Acesso em 30 jan.2011.

VAN BUGGENHOUT, G.J. *et al.* Clinical etiological survey of a population of 471 mentally retarded patients living in a institution in the Southern part of the Netherlands. **Community Genetics**, Basel, v. 4, n.2, p. 109-122, 2001.

VASCONCELOS, M. M. Retardo mental. **J Pediatr**, Rio de janeiro, v. 80, n.2, p.71-82, abr. 2004. Suplemento.

VIEIRA, D. K. R. **Estudo descritivo da atenção à pessoa com deficiência a partir dos Programas Agentes Comunitários de Saúde e Saúde da Família no município de Angra dos Reis**. 2008. 246 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2008.

WILLEMSSEN, R.; OOSTRA, B.A. FMRP detection assay for the diagnosis of the Fragile X syndrome. **Am J Med Genet** (Semin Med Genet), Nova Iorque, v. 97, n.3, p. 183-188, 2000.

APÊNDICES

APÊNDICE A. Ficha de atendimento Genética Médica

FICHA DE ATENDIMENTO GENÉTICA MÉDICA

Nome: _____ Data: _____

DN: _____ Sexo: _____ Naturalidade: _____

Procedência: _____ Encaminhado por: _____ Informante: _____

End: _____ Tel: _____

QPD: _____

HDA:

Sono:

() normal () agitado () terror noturno () sonambulismo ()

Enurese noturna:

() NÃO () SIM =>: () primária () secundária

Nome, idade atual e na época do nascimento(), escolaridade, ocupação

Pai: _____

Mãe: _____

Consanguinidade: _____

ANTECEDENTES

- Da gestação e do parto:

G__P__(PN__PC__PF__)A__

Duração Gestação: ____s__ Movimentação Fetal: ____m

Local e início do Pré - Natal: _____

Nº consultas no pré-natal: () toxo () rubéola () lues () HIV () outros

Ultra-som: _____

Medicamentos: _____

Tabagismo: _____ Etilismo: _____

Intercorrências: _____

Local Nascimento: _____ P: _____ g C: _____ cm PC: ____cm PT: ____cm

Apresentação: _____ Duração parto: _____ Tipo Parto: _____

APGAR: 1º minuto __ 5º minuto__ 10º minuto__ Comentários: _____

Morbidade: () anóxia () crise neonatal () icterícia () infecção neonatal
() Malformação, qual? _____ Alta com ____d

Antecedentes Neurológicos antes da percepção da deficiência

() TCE () Meningite/encefalite () Crise febril () Epilepsia () Hidrocefalia
() Microcefalia () Infecção congênita, qual: _____

Triagem neonatal: _____

Imunizações: _____

- DNPM: (Denver)

Escolaridade:

a) Vai a escola? () NÃO () SIM Qual? () regular, série: _____ () especial

b) Aproveitamento escolar: () ótimo () bom () fraco () péssimo

c) Já repetiu alguma vez? () NÃO () SIM, QUANTAS VEZES? _____

Marcos do desenvolvimento puberal:

EXAME FÍSICO

Idade: ____ P: ____ (p__ - __) E/C: ____ (p__ - __) PC: ____ cm (p__ - __)

DBP: ____ cm DAP: ____ cm Índice: _____

Envergadura: ____ SS: _____ SI: _____ SS\SI: _____

DII: ____ cm (p__ - __) DIE: ____ cm (p__ - __) Fenda : ____ cm (p__ - __)

Mão : ____ cm (p__ - __) Dedo Médio : ____ cm (p__ - __) Proporção: ____%

Estado geral:

Cabeça e Pescoço:

Tórax:

Coluna:

Abdome:

Membros:

Pele|fâneros

Genitália:

Neurológico:

HEREDOGRAMA

EXAMES

Cariótipo:

Imagem do SNC:

EEG:

Outros:

DIAGNÓSTICO

Dados positivos e dados para discussão	HD: Etiológico: Risco de recorrência: CID:
--	---

CONDUTA:

APÊNDICE B. Termo de consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Maria Juliana Rodovalho Doriqui, RG 37273292009-0 SSPMA, como médica responsável, convido a participar do projeto intitulado “ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO ATENDIDOS NA APAE - SÃO LUÍS-MA.”, cujas condições são tratadas abaixo.

ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DO ESTUDO

1. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO

Algumas pessoas apresentam atraso do desenvolvimento (para sentar, andar e/ou falar) e dificuldade para aprender desde o nascimento devido defeitos que ocorreram na formação do cérebro. Sabemos que em cerca de metade dessas pessoas a dificuldade para aprender pode ter sido causada por alterações na constituição genética (DNA), outra metade pode ter sido por problemas na gestação ou no parto de causa ambiental, e ainda, em alguns casos ainda não conseguimos determinar a causa. Nós estamos fazendo um estudo para tentar conhecer quais são essas causas e também para verificar se essas pessoas apresentam problemas em outras partes do corpo além da dificuldade para aprender.

2. PROCEDIMENTOS

Você pode auxiliar neste estudo autorizando a publicação de dados da consulta, no que diz respeito aos antecedentes médicos da pessoa e da família, ao exame físico, aos exames realizados como os bioquímicos, de imagem, eletroencefalograma, citogenéticos e de biologia molecular (caso tenham sido realizados durante a investigação diagnóstica), e de fotografias quando for para mostrar alguma característica relevante.

3. DESCONFORTOS E RISCOS

Não se imagina que este estudo traga riscos aos participantes, pois não envolve a realização de exames, nem a coleta de sangue.

4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não haverá nenhuma vantagem direta, tal como remuneração, com a participação neste estudo. O tratamento já realizado possivelmente não será alterado, porém os resultados deste estudo poderão melhorar o entendimento sobre a deficiência intelectual, bem como sobre as opções de manejo das mesmas.

5. DESPESAS E INDENIZAÇÕES

Não haverão despesas adicionais para a família e como os riscos são mínimos não se aplicam indenizações.

6. ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

A ficha-protocolo com resultados dos exames permanecerá à disposição para acompanhamento pelos demais profissionais da saúde no prontuário da APAE – São Luís. Os tratamentos que vêm sendo feitos continuarão sob responsabilidade dos profissionais que os manejam e possivelmente não serão modificados pelos resultados da pesquisa. O usuário ou responsável legal poderá escolher entre ser informado ou não dos resultados do estudo; aqueles que se interessarem em saber sobre os resultados obtidos com o presente estudo serão orientados pela médica geneticista, bem como poderá receber relatório médico atualizado sobre a avaliação realizada com recomendações sobre a monitoração (essencial especialmente para os casos sem diagnóstico definido, cujos diagnósticos sejam estabelecidos durante as discussões de casos promovidas durante o andamento do estudo).

7. SIGILO

O sigilo será mantido através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos. As informações fornecidas por vocês, os resultados dos exames poderão ser usados em congressos, aulas, publicações em revistas científicas, entretanto é assegurado que nenhum nome será divulgado. As fotografias serão utilizadas para comparação com outros casos descritos na literatura e para discussão do caso com outros profissionais da saúde envolvidos no projeto. Serão usadas em publicações científicas quando houver alguma imagem singular de importância clínica para os leitores do artigo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Após terem sido devidamente esclarecidas todas as condições que constam do documento “ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DO ESTUDO”, de que trata o Projeto intitulado “ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO ATENDIDOS NA APAE - SÃO LUÍS-MA.”, especialmente no que diz respeito ao objetivo do projeto, aos procedimentos que serão realizados, aos riscos e aos benefícios, além de compreensão dos direitos e das condições asseguradas, a seguir relacionados:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta, ao esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com o estudo e o tratamento a ser realizado.
2. A liberdade de retirar o consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuação do tratamento.
3. Ao direito de acesso às suas informações e, de retirar tais dados do banco onde será armazenado para o estudo, a qualquer momento.

4. A segurança de que nenhum nome será divulgado nas publicações e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à privacidade do indivíduo.

5. O compromisso de que será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que possa afetar vontade de continuar dele participando.

6. O compromisso de que será devidamente acompanhado e assistido durante todo o período do estudo, bem como de que será garantida a continuidade do tratamento independente de participar ou não desse estudo.

E após o livre consentimento em participar do estudo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas pela Dra Maria Juliana Rodovalho Doriqui. Declara ter sido esclarecido que não haverá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como a liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

Data: ___/___/___

Paciente: _____

Assinatura do responsável legal: _____

Eu conversei com o usuário e/ou responsável legal sobre o presente estudo utilizando linguagem adequada. Acredito que o informei sobre os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, de forma suficiente para tomada de decisão de maneira livre e esclarecida. Posso ser contatada pelo seguinte telefone: 98 3216- 4213, APAE São Luís/MA.

Assinatura da médica responsável

São Luís, _____ de _____ de _____

Caso de dúvidas ou informações, contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA, 98 21091250.

APÊNDICE C. PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO

Nome do periódico com sua classificação

**Jornal de Pediatria (Online). WEBQUALIS da CAPES - B2 (área de AVALIAÇÃO
MEDICINA II)**

Normas Editoriais/Normas para os autores:

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Submissions of Files

Articles prepared for submission should be saved in a single Microsoft Word document file, containing all sections described below (title page, abstract, main text, acknowledgements, references, tables, figures, and figure legends), which should be uploaded exclusively to the ScholarOne Manuscripts Publication System, available at <http://mc.manuscriptcentral.com/jpediatr>.

Important notice: The submission web site is entirely written in English, but all text boxes can be filled with text in either English or Portuguese. This applies to all text boxes, including "Comments to the editor", "Competing interests", "Title"

Scope and policy

General information

Updated July 2010

Jornal de Pediatria is the official publication of The Brazilian Society of Pediatrics (SBP). It has been continuously published by the SBP since 1934. Currently, the printed version of Jornal de Pediatria is distributed to almost 20,000 health professionals and institutions in Brazil and Latin America. An online, full-text version of Jornal de Pediatria is available from <http://www.jped.com.br> in both Portuguese and English. Access to the website is free of charge. Jornal de Pediatria is indexed in the following databases: Index Medicus/MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purplehealth.com/medical-research-index.htm>) and University Microfilms International.

Jornal de Pediatria publishes articles in the field of clinical investigation. Exceptionally, basic research articles are also accepted.

Papers can be submitted in either Portuguese or English. Authors are advised to use the language with which they feel most comfortable and confident that they will communicate more clearly. If a certain paper has been originally written in Portuguese, the authors should not submit an English version, unless it is a professional quality translation. Articles are published in English in the print version, and in English and Portuguese in the website (html and pdf). American spelling is used.

Important notice: The official language of publication of Jornal de Pediatria is English, and so is the language of its entire submission web site.

Peer review

All materials published by *Jornal de Pediatria* undergo peer review. Each manuscript is sent to the editors, who make sure that minimum standards and format requirements are met. The manuscript is then sent to two expert reviewers who are not members of the editorial staff. The reviewers are never from the same institution as the authors. Based on the comments of these two reviewers, the Editorial Board decides whether the manuscript should be published as is, rejected or returned to the authors for amendment. A manuscript may be returned to its authors several times for clarification and improvement. Each revised version is analyzed by the Board, which makes the final decision.

Types of articles

Jornal de Pediatria accepts submissions of original articles, brief communications, special articles, and letters to the editor.

Editorials and comments, which usually make reference to selected articles, are solicited from experts in the field. The Editorial Board may consider the publication of unsolicited comments.

Original articles include reports on controlled and randomized studies, screening and diagnostic studies, and other descriptive and intervention studies, as well as reports on basic research carried out with laboratory animals. Manuscripts in this category should not exceed 3,000 words, 30 references and four tables and figures.

Clinical trials should be registered in one of the Clinical Trial Registries recommended by the World Health Organization and the International Committee of Medical Journal Editors. In the absence of a Latin American registry, *Jornal de Pediatria* suggests the National Institutes of Health's registry, available at www.clinicaltrials.gov. The clinical trial identification number should appear at the end of the abstract.

Brief communications are short papers with a maximum of 1,500 words (not including references and tables) describing observations that are insufficient for a full-fledged original article. Exceptionally, case reports describing unusual events involving patient management, rare and new diseases, and innovative approaches to diagnosis and treatment will be considered for publication as a short communication. Depending on the topic, the text should be organized as an original article (see above) or as a case report: start with a brief introduction to contextualize the reader concerning the importance of the subject and present the objectives of the case report. A short description of the case(s) presented should be included, with comments about relevant aspects, which will be compared against information available in the literature. A maximum of 15 references and two figures or tables may be included. The abstract should be structured according to the type of article (see Guidelines for manuscript preparation).

Letters to the editor usually express an opinion, discuss or criticize articles previously published in *Jornal de Pediatria*. Letters should not exceed 1,000 words and six references. Whenever possible, a response from the authors of the article to which the letter refers will be published along with the letter.

Review articles are systematic, critical assessments of the literature concerning topics of

clinical relevance, with emphasis on aspects such as cause and prevention of diseases, diagnosis, treatment, and prognosis. Usually, professionals of recognized expertise are invited to write review articles. Meta-analyses are included in this category. *Jornal de Pediatria* will also consider unsolicited review articles. For that, authors must submit an outline to the Editorial Board before submitting the manuscript. Review articles should not exceed 6,000 words, not including references and tables. A minimum of 30 up-to-date references should be cited.

Special articles do not fall under any of the categories above. They are considered to have special relevance and will be reviewed following special criteria. Special articles are not limited in terms of length or number of references.

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted via e-mail. If the resolution of figures and photographs is not adequate for printing, original or high-resolution copies may be requested.

We recommend that authors keep a copy of the materials submitted, since they will not be returned to the authors.

What to send on e-mail

1. Send to: jped@jped.com.br

2. Subject: Article's short title

3. Body of message: must contain the manuscript title and the name of the author in charge of pre-publication contacts, accompanied by a statement saying that:

- a) the manuscript is original;
- b) the manuscript has never been published, and will not be published in any other journal in case it is accepted for publication in the *Jornal de Pediatria*;
- c) the manuscript is not under consideration by any other journal and will not be submitted to other journals while under consideration by the *Jornal de Pediatria*;
- d) all authors have participated in the conception of the study, in the analysis and interpretation of data, and in the elaboration or critical review of the work;
- e) all authors have read and approved the final version of the manuscript;
- f) the authors have disclosed all information concerning relationships or financial involvement with organizations or individuals that might lead to a conflict of interest;
- g) all individuals contributing to the study, but who do not fulfill authorship criteria, were cited in the acknowledgement section after having signed a consent form;
- h) the authors understand that copyright will be transferred to The Brazilian Society of Pediatrics if the article is published. (If the article is accepted for publication, a copyright transfer form signed by all authors will be requested.) (If the article is accepted for publication, a copyright transfer form signed by all authors will be requested.)

4. Attached files: attach two separate files containing, respectively:

- (a) cover letter, abstract in English (or Portuguese, matching the language of submission),

key-words, main text, and references; and (b) tables, figures and graphs. These files should be compatible with Microsoft Office® (Word, Excel and Access).

Guidelines for manuscript preparation

The manuscript - including tables, figures, and references - should be in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals," published by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>).

Each section should start on a new page in the following order: title page, abstract, main text, acknowledgements, references, tables (print or insert each table, with title and footnotes, on a separate page), figures (print or insert each graph, with title and footnotes, on a separate page), and figure legends.

The main recommendations for each section are as follows:

Title page

The title page should contain all the following information:

- a) concise and informative title. Avoid unnecessary terms and abbreviations; also avoid reference to the site and/or city where the work was carried out.
- b) short title of not more than 50 characters including spaces to appear on the cover and headers;
- c) authors' names (first and last names and middle initials);
- d) authors' highest academic degree;
- e) e-mail address of all authors;
- f) if available, URL to electronic curriculum vitae; Brazilian authors are advised to inform the URL to "Currículo Lattes";
- g) the specific contribution of each author to the study;
- h) statement of conflicts of interest (write "nothing to declare" or clearly disclose any financial or other interests which could cause embarrassment if revealed after the publication of the article);
- i) institution or service with which the work is associated for indexing in Index Medicus/MEDLINE;
- j) name, address, telephone number, fax number, and e-mail of corresponding author;
- k) name, address, telephone number, fax number, and e-mail of author in charge of pre-publication contacts;
- l) funding sources, or name of institutions or companies providing equipment and materials, if applicable;
- m) word count of the main text not including abstract, acknowledgements, references, tables and legends to figures;
- n) abstract word count;
- o) number of tables and figures.

Abstract

The abstract should have no more than 250 words or 1,400 characters, and abbreviations should be avoided. The abstract of brief communications should not exceed 150 words. Don't write on the abstract words that could identify the institution or city where the study is

performed to facilitate the blind review. All information in the abstract must accurately reflect the content of the article.

The abstract should be structured as described below:

Abstract for original articles

Objective: State why the study was initiated and any initial hypotheses. Precisely define the main purpose of the study; only the most relevant secondary objectives should be listed.

Method: Describe the study design (if appropriate, state whether the study is randomized, blinded, prospective, etc.), setting (if appropriate, describe the level of care, i.e., primary, secondary or tertiary, private clinic or public institution, etc.), patients or participants (selection criteria, number of cases at the beginning and at the end of the study, etc.), interventions (include essential information, such as methods and duration of the study), and criteria used to measure the outcomes.

Results: Describe the most important findings, confidence intervals, and statistical significance of the findings.

Conclusions: Only describe conclusions that reflect the purpose of the study and that are supported by your findings. Discuss possible applications of the findings, with equal emphasis on positive and negative findings that have similar scientific merit.

Abstract for review articles

Objective: Explain why the review was performed, stating whether it focuses on a special factor, such as disease etiology, prevention, diagnosis, treatment or prognosis.

Sources: Describe all sources of information, defining databases and years researched. Briefly state the criteria used to select articles for review and to assess the quality of information.

Summary of the findings: State the main quantitative or qualitative findings.

Conclusions: State your conclusions and their clinical application, keeping generalizations within the scope of the subject under review.

Abstract for brief communications

For experimental observations, follow the model described for original articles. For case reports, used the format described below:

Objective: State why the report deserves publication, with emphasis on matters of rarity, uniqueness, or innovation in terms of diagnosis and treatment.

Description: Briefly describe basic facts concerning the case(s), with emphasis on uniqueness and innovation.

Comments: Conclusions about the importance of the report for the pediatric community and perspectives for practical application of the innovative approaches.

Below the abstract, include three to six keywords that will be useful for indexing purposes.

Please use Medical Subject Headings (MeSH), available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Whenever adequate descriptors are not available you may use new terms. Abbreviations should be avoided and are not accepted in titles or in the abstract. If used, abbreviations should be defined the first time they appear in the text.

Text

The main text in original articles should contain the following sections, indicated by a subtitle:

a) Introduction: Make it brief, including only references that are strictly relevant to underscore the importance of the topic and to justify the study. At the end of the introduction, research objectives must be clearly stated.

b) Methods: This section should describe the study population, the sample being analyzed, and the selection criteria; it should also clearly define the variables under study, and describe in detail the statistical methods employed (including appropriate references about statistical methods and software). Procedures, products, and equipment should be described in sufficient detail so as to allow reproduction of the study. A statement concerning approval by the research ethics committee (or equivalent) of the institution in which the work was carried out must be included.

c) Results: Study results should be presented in a clear, objective manner, following a logical sequence. Information contained in tables or figures should not be repeated in the text. Use figures rather than tables to present extensive data.

d) Discussion: Results should be interpreted and compared with previously published data, emphasizing new and important aspects of the present study. Discuss the implications of the findings and the limitations of the study, as well as the need for additional research. Conclusions should be presented at the end of the Discussion section, taking into consideration the purpose of the work. Relate the conclusions to the initial study objectives, avoiding statements that are not supported by the findings and giving similar emphasis to positive and negative findings that have similar scientific relevance. If relevant, include recommendations for further research.

The sections in review articles may vary depending on the topic. We suggest that authors include a brief introduction, in which they explain (from the perspective of the medical literature) the importance of the review for the practice of pediatrics. It is not necessary to describe how data were selected and collected. The conclusions section should correlate the main ideas in the review to possible clinical applications, keeping generalizations within the scope of the subject under review. The main text in case reports should contain the following sections, indicated by a subtitle:

a) Introduction: Briefly describe what is known about the disease and the standard diagnostic and therapeutic approaches through a short and up-to-date review of the literature.

b) Report of case(s): Describe the case in sufficient detail so as to allow readers to understand the evolution of the case and other factors that might have influenced the event being described. If more than one case is presented, we suggest that authors summarize the

information in a table for clarity and space reasons. Do not include more than two figures.

c) Discussion: Correlate the case(s) to others that have been previously reported; state the importance of the report for the pediatric community, as well as the perspectives for application of the innovative approaches.

Acknowledgements

Acknowledgements should be brief and objective; only individuals or institutions that contributed significantly to the study, but are not qualified for authorship, should be mentioned. Individuals cited in this section must agree in writing to the inclusion of their names, since readers may infer their endorsement of the conclusions of the study.

References

References must be numbered consecutively in the order in which they appear in the text, identified by superscript numbers. Do not use automatic numbering, footnotes or end notes for references.

References should follow the Vancouver style, also known as the Uniform Requirements style, which is based largely on an American National Standards Institute style adapted by the U.S. National Library of Medicine (NLM) for its databases. Authors should consult Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) for information on the recommended formats for a variety of reference types. Authors may also consult sample references (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), a list of examples extracted from or based on Citing Medicine for easy general use; these sample references are maintained by NLM. Unpublished articles that have been accepted for publication may be included as references if the name of the journal is included followed by "in press." Unpublished observations and personal communications should not be cited as references; if this information is essential for the understanding of the article, it may be cited within the text, followed by the observations in parentheses "unpublished observation" or "personal communication."

Titles of journals should be abbreviated according to the Index Medicus; for a comprehensive list of journal title abbreviations, see the List of Serials Indexed for Online Users, available at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. For more detailed information, refer to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, available at <http://www.icmje.org/>.

Tables

Each table should be typed on a separate sheet of paper, numbered consecutively in the order in which it appears in the text. Tables should have a brief but comprehensive title. All explanatory notes should be presented as footnotes indicated by the following symbols, in the following sequence: *, †, §, ||, ¶, **, ††, ‡, §. Do not underline or separate lines with borders. Do not use the space bar to create columns. Do not leave a space before or after the symbol ±.

Figures (photographs, drawings, graphs, etc.) All figures should be numbered consecutively in the order in which they have been first cited in the text. All explanatory notes should be included in the figure legend. Reproduction of previously published figures should be indicated in the legend, and must be accompanied on

submission by a permission letter from the copyright holder. Photographs should not allow identification of patients; please note that masking the eye region may not be sufficient to protect the patient's anonymity. If any photographs allow a patient to be identified, a written permission to use the photograph must be provided. Photomicrographs should present internal scales and arrows that contrast with the background.

Jornal de Pediatria publishes color illustrations online. However, all figures will be converted into black & white format for publication in print. If the authors consider that color is essential, they should contact the editors. Computer-generated images, such as graphs, should be attached as .jpg, .gif, or .tif files, with a resolution of at least 300 dpi, to enable good-quality reproduction. This resolution will be adjusted to 72 dpi for online publication. Do not submit three-dimensional graphs. If the resolution of scanned drawings, photographs, or illustrations is not adequate for printing, submit your manuscript via regular mail with two copies of the original illustrations (professionally drawn or printed with a resolution of 300 dpi or higher). In this case, affix a label to the back of the figure, indicating figure number, first author's name, and top of the figure (with an arrow).

Figure legends

Legends should be included on a separate page, identified by figure number.
Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

1. All authors fully agree with the Copyright Notice.
2. The submission file is saved as a Microsoft Word document.
3. The title page contains all required information, as specified in the Author Guidelines.
4. An abstract with keywords in the language of submission (English or Portuguese) is provided, following the title page.
5. The text is double-spaced throughout, uses a 12-point font, and uses italics rather than underlining for emphasis (except with URL addresses). All tables, figures, and figure legends are numbered in the order in which they appear in the text, and they are placed each on a separate page, after the references, at the end of the file.
6. The text adheres to the stylistic and bibliographic requirements outlined in the Author Guidelines.
7. References are presented in the so-called Vancouver style and numbered consecutively in the order in which they appear in the text.
8. Information concerning approval of the study by a research ethics committee is clearly stated within the main text, in the methods section.
9. All URL addresses in the text (e.g., <http://www.sbp.com.br>) are activated and ready to click.
10. When submitting a manuscript to a peer-reviewed section of the journal, the names and affiliations of the authors should be removed from the main file. In references and footnotes, the names of authors, titles of papers and other information should be replaced with simply "Author," so as to ensure a blind review process.

Considerações referentes ao artigo final a ser submetido

Por ser esse artigo a compilação resumida da dissertação, todas as citações estão entre as referências da dissertação propriamente dita e constam ao final da mesma, optamos por não reimprimi-las.

**Estudo clínico-epidemiológico de uma população com deficiência intelectual
atendida em serviço especializado de uma capital do nordeste brasileiro**

Maria Juliana Rodovalho Doriqui¹; Zeni Carvalho Lamy²; Silma Regina Ferreira Pereira³; Patrícia Silva Sousa Carvalho⁴.

¹ **Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Maranhão - Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – São Luis, Maranhão, Brazil**

² **Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão, Brasil**

³ Laboratório de Genética e Biologia Molecular do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Maranhão, Brasil

⁴ Serviço de Neuropediatria do Departamento de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Brasil

Resumo:

INTRODUÇÃO: A deficiência intelectual (DI) ocorre em 2 a 3% da população e tem etiologia heterogênea (genética, ambiental ou multifatorial). **OBJETIVO:** descrever o panorama de uma população com DI. **MÉTODO:** Estudo descritivo transversal, com coleta de dados primários de 156 crianças avaliadas em serviço especializado em Genética Médica, em uma capital do nordeste brasileiro, dezembro de 2009 a dezembro de 2010. **RESULTADOS:** Foram observados: idade média de 36 meses, razão entre os sexos masculino e feminino de 1,2:1; deslocamento periódico para a capital, em 20% dos casos; consanguinidade parental de 4,5%; casos semelhantes na família em 7%. As mães: maioria entre 20 e 34anos, do lar, com pelo menos o Ensino Fundamental Completo e até duas gestações. Gestação: início do pré-natal até o terceiro mês em 63,5% (só 11% ainda no primeiro mês); 14% de exposição ao etanol, maioria nega exposição ao tabaco ou a fármacos impróprios; em 60%, houve intercorrências; em 17,3%, diagnósticos pré-natais de malformações ou infecções congênitas. Parto: 88,5% em hospital; 72% a termo e 21,8% pré-termos; via vaginal em 54,5% e cesárea em 35,3%; apresentação cefálica em 86%. Condições do recém-nato: 39% tem suspeita de hipóxia; 46,8% necessitaram de internação em UTI e, 44,5% estiveram internados por mais de oito dias. Anomalias do sistema nervoso central (SNC) foram encontradas em 61,5%, incluindo aquelas que puderam ser observadas pelas simples medida de perímetro cefálico - microcefalia (50%), macrocefalia (5%). A maioria não teve acesso aos exames complementares fundamentais à investigação diagnóstica (imagem de SNC, cariótipo, avaliação auditiva e oftalmológica). **CONCLUSÃO:** Reitera-se a carência de estudos sobre o tema, a necessidade de qualificação da assistência ao pré-natal e ao parto, a iniquidade do acesso ao diagnóstico e ao tratamento.

Palavras-chave: Atraso global do desenvolvimento; deficiência intelectual; assistência pré-natal e ao parto.

Abstract

INTRODUCTION: Intellectual disability (ID) occurs in 2-3% of the population and it has a heterogeneous etiology (genetic, environmental or multifactorial). **OBJECTIVE:** To describe the scene of a population with DI. **METHOD:** A descriptive cross-sectional study, with primary data collection of 156 children evaluated by specialized service in Medical Genetics at capital of northeastern of Brazil, in December 2009 to December 2010. **RESULTS:** It were observed: mean age 36 months, the ratio between males and females of 1.2:1; journal to offset the capital, 20% of cases; parental consanguinity in 4.5%, similar cases in the family 7 %. The mothers, mostly had between 20 and 34 years old, exclusively home occupation, with at least primary education and until two pregnancies. **Pregnancy:** begun antenatal care until the third month in 63.5% (only 11% in the first month), 14% ethanol exposure, the majority denies exposure to tobacco or drugs inappropriate for pregnancy; and in 60% were referred some eventful; 17.3%, antenatal diagnosis of congenital malformations or infections. **Delivery:** 88.5% in hospital, 72% at term and 21.8% preterm, 54.5% in vaginal delivery and cesarean section in 35.3%, 86% in cephalic presentation. **Conditions of newborns:** 39% had hypoxia suspicion, 46.8% required ICU admission, and 44.5% had been hospitalized for more than eight days. **Anomalies of the central nervous system (CNS)** were found in 61.5%, including those that could be observed by simply measuring head circumference - microcephaly (50%), macrocephaly (5%). Most had no access to basic exams to diagnostic investigation (CNS imaging, karyotype, hearing and vision assessment). **CONCLUSION:** Reiterate the lack of studies on the subject, the need for qualification of antenatal and childbirth care, the inequity of access to diagnosis and treatment.

Key words: global development delay; intellectual deficiency; antenatal service and delivery care.

INTRODUÇÃO

Dentre as deficiências congênitas, destaca-se a deficiência intelectual (DI), que ocorre em 2 a 3% da população geral (Chelly; Mandel, 2001). O diagnóstico de DI requer a avaliação da inteligência através de instrumentos validados, os quais não estão disponíveis para primeira infância, sendo que para crianças com idade inferior a 5 anos, reserva-se o termo atraso global do desenvolvimento (AGD) (SHEVELL; *et al.*, 2003).

Vale ressaltar, que crianças com AGD não são destinadas a ser intelectualmente deficientes. Como exemplo, podemos citar as desordens neuromusculares que levam ao AGD, porém

quando as crianças acometidas atingem idade suficiente para realizar os testes cognitivos, estas alcançam a média da população geral. (SHEVELL; *et al.*, 2003; VASCONCELOS, 2004). Além disso, deve-se atentar ao fato de que atualmente têm-se dado menor importância aos índices numéricos de quociente de inteligência e, mais à avaliação qualitativa da pessoa com DI, com maior atenção aos critérios adaptativos, por exemplo, observando-se mais os aspectos de necessidade de apoio em habilidades sociais ou de comunicação, conferindo dessa forma, maior enfoque à autonomia do indivíduo e à sua inclusão na sociedade (BATISTA; PINA-NETO, 2008).

A DI e/ou o AGD são manifestações comuns a várias doenças, seja de etiologia genética (cromossômicas ou gênicas), seja ambiental ou, multifatorial. Vêm sendo demonstrada grande heterogeneidade etiológica, e também, a permanência de cerca de 20 a 50% dos casos sem etiologia definida (VAN BUGGENHOUT; *et al.*, 2001). A DI associa-se frequentemente a outros sintomas neurológicos, a outros erros de morfogênese e, muitas características dismórficas podem ser sutis ao nascimento, tornando-se mais evidentes ao longo do tempo (KAHLER; FAHEY, 2003).

Haja vista a grande heterogeneidade etiológica da DI é imprescindível a avaliação especializada dos indivíduos com quadro de DI, seja esta isolada ou sindrômica e, prioritariamente, deve-se obter um panorama detalhado das condições que possam favorecer ao seu aparecimento.

OBJETIVOS

Analisar o perfil clínico-epidemiológico de casos de AGD em crianças e adolescentes que frequentaram a APAE São Luís no setor de estimulação precoce da Clínica-escola Santa Edwiges que foram atendidos no ambulatório de Genética Médica da APAE de São Luís/MA, descrevendo mais especificamente as características sociodemográficas, as condições da gestação, do parto, do RN e dados pós-neonatais da criança.

METODOLOGIA

Estudo descritivo transversal. Foi realizada coleta de dados primários de 156 crianças e adolescentes com história de AGD, encaminhadas pelo setor de estimulação precoce da Clínica-escola Santa Edwiges e avaliadas por especialista em Genética Médica na APAE São Luís, no período de dezembro de 2009 a dezembro de 2010. Foi feita a tabulação dos dados através do programa Windows Excel Microsoft Office 2008 e, para cálculo de frequências simples foi utilizado o Epi Info 3.5.1. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, conforme preconiza a Resolução CNS 196/96.

RESULTADOS

Dentre os 156 sujeitos do estudo, a idade à primeira avaliação no serviço de Genética Médica na APAE São Luís, variou de um mês a cento e oitenta meses, com média de 36,86 meses e mediana de 24,5 meses. Quanto ao sexo, foram avaliadas 86 crianças e adolescentes do sexo masculino (55%) e 70 (45%) do sexo feminino. A razão entre os sexos masculino e feminino, na população estudada, foi de 1,2:1.

Apesar de a maioria das crianças e adolescentes avaliados ser da Grande São Luís, uma expressiva quantidade da população estudada desloca-se periodicamente para a capital maranhense visando realizar tratamento com equipe multidisciplinar, inclusive para estimulação precoce. Foram observados também consanguinidade em 4,5% dos casais e, casos semelhantes na família em 7% dos casos.

Quanto ao perfil das mães: a maioria tinha entre 20 e 34 anos na época do parto, havia completado pelo menos o Ensino Fundamental, estava dedicada em tempo integral ao lar e tido até duas gestações.

Quanto às condições da gestação, mais da metade das gestantes iniciou o pré-natal até o terceiro mês, mas somente um décimo ainda no primeiro mês; maioria negou exposição ao etanol, ao tabaco, a fármacos, mas a taxa de consumo referido de álcool chegou a 14%. Em mais de 60% dos casos foram referidas intercorrências. As mais frequentes foram trabalho de parto prematuro, sangramento, infecção, amniorrexe prematura. Houve relato de diagnósticos pré-natais de malformações ou infecções congênicas em 17,3% dos casos.

Em relação ao parto, a maioria nasceu em ambiente hospitalar, em quase metade o hospital possuía UTI, 72% nasceram a termo, 21,8% foram prematuros, com o parto vaginal respondendo por 54,5% dos casos, cesáreo por 35,3%, as apresentações foram predominantemente cefálicas (86%).

No tocante as condições do nascimento, em 39% tem suspeita de hipóxia, segundo informado pela mãe. Quase metade necessitou de UTI (46,8%) e, cerca de 44,5% esteve internado por mais de 8 dias. Em relação ao RN, as anomalias do SNC foram encontradas em 61,5%, incluindo aquelas que puderam ser observadas pela simples medida de perímetro cefálico, a saber, microcefalia (cerca de 50%) ou macrocefalia (5%). A maioria não teve acesso aos exames complementares fundamentais à investigação diagnóstica, tais como imagem de SNC, cariótipo, avaliação auditiva e oftalmológica.

DISCUSSÃO

A idade média de 36 meses observada à avaliação no serviço de Genética, não reflete a realidade dos usuários SUS no estado do Maranhão em relação ao acesso ao serviço de Genética Médica. Essa idade foi observada devido ao projeto executado, pois o serviço público existente no Estado estava restrito na época, apesar da grande demanda sem acesso a essa avaliação especializada.

A fim de estimar a demanda anual de consultas para Genética Médica, considerando-se apenas a grande área dos defeitos congênitos, cuja prevalência estimada é de 2 a 5% dos nativos (PRESCOTT; WILKIE, 2007) e, o número de 123.635 nascidos vivos no Estado do Maranhão em 2009 (BRASIL, 2009b), calcula-se que pelo menos 2.472 – 6.181 casos novos deveriam ter sido avaliados por médico geneticista somente naquele ano. Horovitz e colaboradores (2006) traçaram um panorama do serviço de Genética no Brasil, mostrando que menos de 10% da demanda existente tem sido atendida, refletindo a ausência de um serviço efetivo de Genética Médica no país. E, embora tenha sido promulgada a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica, pelo Ministério da Saúde, em 2009, através da Portaria Nº 81, esta ainda não está implementada de fato em todos os estados brasileiros.

Ademais, existem outras dificuldades encontradas pelas pessoas com deficiência no Estado além de difícil acesso ao serviço de Genética Médica, particularmente em se tratando de pessoas do interior do Estado. O fato de mais de 20% da população estudada deslocar-se periodicamente para a capital maranhense, visando realizar tratamento com equipe multidisciplinar, reflete também a escassez de serviços de referência no Estado, estando os poucos existentes concentrados na capital. Como ressalta Vieira (2008), esse acesso é prejudicado muitas vezes por condições como situação socioeconômica desfavorável, limitação de locomoção, indisponibilidade de transportes adequados. E apesar de os serviços de saúde e educação apropriados às necessidades desses pacientes serem assegurados por lei no Brasil, nem sempre este acesso é realidade.

Quanto à predominância do sexo masculino observada no presente trabalho, essa já está bem documentada entre pessoas com DI. Na literatura, têm sido apontadas razões variando de 1,3 a 1,9:1 (LLERENA JÚNIOR, 2000; STEVENSON, 2000; VASCONCELOS, 2004; GIULIANI, 2005; BATISTA, 2008). Tal proporção pode ser explicada pelos vários genes relacionados ao desenvolvimento intelectual mapeados no cromossomo X, cujas mutações são mais frequentemente expressas nos indivíduos do sexo masculino por serem

hemizigotos e, somente em alguns casos do sexo feminino a depender do fenômeno de lionização ocorrido nesses últimos.

Algumas possíveis explicações poderiam ser apontadas para o fato da população do presente estudo estar no limite inferior da razão esperada para o sexo masculino: baixo índice de desenvolvimento humano no Estado do Maranhão - de 0,683, segundo o Programa de Nações Unidas para o Desenvolvimento (2008), que possivelmente favorece uma maior contribuição das etiologias ambientais para os casos de AGD / DI, tais como EHI, infecções congênitas; o tamanho relativamente pequeno da população estudada; a quantidade expressiva de povoados “isolados” no interior do Estado que provavelmente favorece as doenças genéticas de etiologia autossômica recessiva devido ao hipoteticamente elevado coeficiente de endogamia. Haja vista tais hipóteses, sugere-se a realização de estudos que possam ser desenhados para responder a essas questões.

Vale mencionar que a última hipótese citada fundamenta-se em trabalhos desenvolvidos em outros estados do Nordeste, tais como aqueles coordenados pelos biólogos Santos e Weller (ALMEIDA *et al.*, 2011; ALVES *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2011) nas cidades do sertão paraibano que revelaram índice de endogamia de até 40% em alguns municípios. Estes autores apontaram também que, as cidades interioranas, que também são as menos populosas, têm em média 1/6 mais deficientes em comparação com as da área litorânea. Outro grupo de pesquisadores, também encontrou resultados que corroboram a alta endogamia no município baiano de Monte Santo, que vem inspirando ao grupo a realização do trabalho intitulado “Genética no Sertão” e o início de programa piloto para triagem neonatal de doenças que ainda não fazem parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal, mas apresentam alta incidência na região (BENDER *et al.*, 2011).

Apesar de não conhecer coeficiente de endogamia ou efeitos fundadores em cidades do Estado do Maranhão, a consanguinidade relatada no presente estudo foi de 4,5%. Esse valor está próximo ao esperado para a população de indivíduos brasileiros com AGD/DI institucionalizados, uma vez que vem sendo observada uma variação entre 1,5% a 5,5% em outros trabalhos relacionados (LLERENA JÚNIOR, 2000; GIULIANI, 2005; BATISTA, 2008; VIEIRA, 2008).

Apesar de existirem estudos apontando fatores de risco para DI, são necessárias pesquisas nacionais, de caráter multicêntrico visando identificar quais desses fatores atuaram e quais continuam a influenciar a realidade do país, no intuito de gerar políticas públicas apropriadas para as aparentemente distintas regiões existentes.

Quanto aos 18,6% de casos com história de abortamentos prévios, deve-se considerar que aproximadamente 15% de todas as gravidezes reconhecidas terminam em aborto espontâneo. Adicionalmente, dois abortamentos ocorrem em cerca de 2% dos casais e três ou mais em, teoricamente, 0,34%. Sendo que as anormalidades cromossômicas *de novo*, ou seja, as não herdadas, são responsáveis por cerca de 50% dos casos ocorridos no primeiro trimestre de gestação (GARDNER; SUTHERLAND, 1995; KIWI, 2006). A partir de dois ou mais abortamentos recomenda-se investigação etiológica do aborto e/ou da infertilidade do casal (KIWI, 2006).

Ressalta-se também que as consultas pré-natais têm se iniciado tardiamente, já após o período crítico de formação do embrião, quando a orientação sobre prevenção de defeitos congênitos já não será eficaz. A suplementação periconcepcional de ácido fólico pela gestante, por exemplo, para a qual tem sido demonstrada que dose de 4 mg/dia reduz a incidência de defeitos de fechamento de tubo neural em cerca de 75% (DE MARCO *et al.*, 2006), já não faria efeito uma vez que o tubo neural completa seu fechamento até 28 dias após a concepção.

O atraso para o início do uso de ácido fólico tem sido observado também em outros países, a exemplo do que foi demonstrado no estudo da Noruega (STAFF *et al.*, 2005). Esse fato tem estimulado políticas públicas incluindo campanhas educacionais e programas de fortificação de alimentos com o ácido fólico. Com esta última medida, tem se observado 30 a 50% de redução na incidência dos DFTN (DE MARCO *et al.*, 2006).

No Brasil, o programa de fortificação promulgado pela ANVISA, RDC n. 344 determinou a adição de 0,15mg/100g de ácido fólico em farinhas de trigo e de milho. Esses níveis são comparáveis aos estadunidenses e aos canadenses (0,14mg e 0,15mg respectivamente), mas mais baixos que os chilenos (0,22mg). Estima-se que no sul do Brasil o consumo desses produtos e de seus derivados é de cerca de 144g/d, garantindo 0,217mg de ácido fólico, em contraste ao Norte e Centro-Oeste, onde o consumo fica em torno de 70g/d, contribuindo somente com 0,1mg de folato (SANTOS; PEREIRA, 2007).

Dessa forma, essa medida não é suficiente. E supõe-se que, para atingir as gestantes nas regiões Norte, Centro-Oeste, e provavelmente também a região Nordeste, dever-se-ia adicionar ácido fólico a outro (s) produto (s) que seja (m) mais consumido (s) pela população. Seguindo esse raciocínio, para avaliar o impacto da fortificação de ácido fólico na redução de DFTN, faz-se necessário considerar que o Brasil é um país continental e caracterizado por diversidade cultural, ética e comportamental. Para melhores resultados, o programa

provavelmente deverá adaptar-se às peculiaridades dos locais, diversificando os produtos para fortificação e/ou personalizando o programa para cada região do país.

Assim como medidas preventivas para redução de DFTN, o atraso para o início das consultas pré-natais dificulta outras medidas de prevenção, tais como orientação sobre agentes teratogênicos, controle de doenças maternas, dentre outras.

Mais idade, menor escolaridade, maior paridade, história familiar de elevado consumo de álcool foram apontados como fatores de risco para o consumo do álcool durante a gestação (MAY *et al.*, 2004). Apesar de esta ser uma das causas preveníveis de DI, as desordens do espectro álcool fetal, por exemplo, em *Seattle - Washington*, tem uma prevalência estimada em 9,1:1000 entre crianças e adultos estudados entre 1975-1981, sendo mais alta que a prevalência combinada de desordens genéticas e defeitos congênitos como síndrome de Down e DFTN (CHUDLEY *et al.*, 2007).

Na população avaliada no presente estudo cerca de 14% das mães relataram haver consumido bebida alcoólica durante a gestação. Vale lembrar que a incidência das desordens do espectro álcool fetal varia entre regiões e grupos étnicos devido a fatores como taxa de pobreza, diferenças genéticas e étnicas (três alelos distintos do gene que codifica a enzima álcool desidrogenase foram identificados sendo responsáveis por níveis diferentes de atividade enzimática), ausência de critérios diagnósticos uniformes no passado, bem como de critérios diagnósticos para crianças e adultos com fenótipo estritamente neurocomportamental, e ainda devido à carência de treinamento para profissionais na atenção primária (CHUDLEY *et al.*, 2007).

Não se pode definir nenhuma quantidade de álcool como segura para o consumo durante a gestação, sendo que o uso desse teratógeno traz o risco de causar alterações permanentes e irreversíveis para o feto em formação. Ressalta-se que o diagnóstico precoce contribui para melhor manejo do caso, com redução do risco de incapacidades secundárias e, também para evitar recorrência na família. Dessa forma, fazem-se necessárias políticas públicas visando à prevenção dos efeitos teratogênicos do álcool, tais como custeio de estudos de incidência nas diversas regiões brasileiras, medidas educativas, capacitação de profissionais para o reconhecimento precoce da SAF, com consequente intervenção precoce, além de legislação específica. Sugerimos aos legisladores, por exemplo, uma medida simples para conscientizar a população sobre os danos do álcool ao feto, como acrescentar “*e às gestantes*” ao final do aviso: “PROIBIDO VENDER BEBIDAS ALCOÓLICAS A MENORES”; bem como a divulgação do alerta: *se engravidar não beba, se beber não engravide!*

Já foi demonstrado que intervenções mínimas visando à cessação do tabagismo alcançam redução de até 30%, sendo que se forem direcionadas às gestantes os resultados alcançados costumam ser ainda mais expressivos. Foram apontados como fatores de risco para tabagismo durante a gestação, idade menor que 20anos e, baixa escolaridade (LEOPÉRCIO; GIGLIOTTI, 2004). As gestantes devem ser abordadas sobre os prejuízos do tabaco ao feto (assim como do etanol e outras drogas), durante o período pré-natal, o puerpério ou, preferencialmente, ainda pelo ginecologista no período pré-concepção ou nas escolas, devendo ser alertadas também sobre o fumo passivo.

O tabagismo entre as mulheres na capital maranhense ficou estimado em cerca de 8% tanto para o ano de 2006 como para 2007, em torno de 4% a menos que a média das capitais dos demais estados brasileiros (BRASIL, 2009c). O valor de 2,5% de gestantes fumantes encontrado nesse trabalho, pouco mais de um quarto da porcentagem de mulheres fumantes na população de São Luís pode ser fruto de campanhas antitabagismo, além do papel de outros fatores como idade, escolaridade, contribuição significativa de gestantes de procedência de cidades do interior do estado e, pode haver também subnotificação do dado.

Ao analisar as variáveis exposição ao tabaco, ao álcool, a fármacos durante o período pré-natal devem-se apontar problemas frequentes quanto à veracidade das informações, pois fatores como negação relacionada a sentimento de culpa pelo uso, viés de memória e, mesmo a pouca importância dada ao uso da substância podem interferir.

Esse trabalho não possibilita inferir a quantidade fidedigna de drogas usadas pelas gestantes, particularmente pelos vieses supracitados. Há estudos afirmando elevado índice de uso de medicamentos por gestantes, tais como os realizados por Uhl, Kennedy e Kweder (2003) nos Estados Unidos, cujos resultados apontaram que cerca de 80% das mulheres usam mais de quatro drogas durante a gestação (excluindo vitaminas) e que 60% usam fármacos não prescritos por médicos; também Fontoura e Pereira, em entrevista com gestantes em Ribeirão Preto em 2009, observaram 91% das gestantes utilizaram pelo menos um princípio ativo durante a gravidez (excluindo sais minerais, vitaminas e vacinas).

A respeito dos fármacos ou outros compostos químicos utilizados durante a gestação, ressalta-se o uso como tentativa de abortamento em cinco casos, tendo sido especificado o uso de misoprostol em um deles. Uma revisão de 20 anos de pesquisas sobre o aborto no Brasil aponta que entre as mulheres que declaram haver induzido o aborto, há uso de misoprostol entre 50,4% e 84,6% dos casos, com maior prevalência do uso dessa substância no Nordeste e Sudeste. Esses dados indicam uma mudança em relação aos métodos abortivos utilizados em meados dos anos 1980, quando havia entre 10% e 15% de uso de medicamentos com essa

finalidade. Além do uso do misoprostol, nesse mesmo trabalho de revisão é descrito também como fazendo parte do perfil das mulheres que praticam o aborto no país, predomínio de idade entre 20 e 29anos, união estável, escolaridade até ensino fundamental completo, trabalhadoras, católicas, com pelo menos um filho e usuárias de algum método contraceptivo. Incógnitas relacionadas ao aborto são apontadas, tais como quem auxilia na prática do abortamento, como se dá o acesso aos compostos abortivos, como as desigualdades regionais são refletidas na morbidade do aborto induzido ilegalmente, como indicadores de desigualdade social ou violência sexual doméstica influencia na decisão de abortar (BRASIL, 2008).

Outros teratógenos detectados nesse trabalho como causa de AGD / DI foram os biológicos. Embora as infecções durante a gestação possam ser autolimitadas sem afetar o feto, quando há infecção fetal, esta pode levar a aborto espontâneo, a óbito fetal, natimortos, ou anormalidades neurocognitivas. As infecções que podem afetar o cérebro fetal incluem a tradicional TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, sífilis). Doenças infecciosas pré-natais aumentam a morbimortalidade perinatal também devido ao aumento da prematuridade, como aquelas causadas por parvovírus, varicela, outras que levam a sepsse materna aguda (especialmente estreptococos do grupo B), uma vez que resultam em corioamnionite e ruptura prematura de membranas, ambas fatores de risco para injúria cerebral fetal (como hemorragia intraventricular e leucomalácea periventricular). (BARKOVICH; GIRARD, 2003).

A toxoplasmose e citomegalovirose são as causas mais frequentes de infecções congênitas. A primeira pode causar meningoencefalite, que pode resultar em hidrocefalia, microcefalia, calcificações intracranianas, porencefalia ou hidranencefalia. (BARKOVICH; GIRARD, 2003). O parasita atinge o feto atravessando a barreira placentária, causando danos dependendo da virulência parasitária, da resposta imune da mãe, do período gestacional em que ocorreu a infecção. Lesões retinianas são as sequelas mais frequentes e são facilmente observadas através do exame oftalmológico (LOPES *et al.*, 2007). Nessa população foram encontrados dois casos de toxoplasmose congênita, cujo diagnóstico tardio e tratamento inadequado permitiram sequelas.

A rubéola tem se tornado rara, após as campanhas de vacinação e a triagem sorológica para gestantes. Tais campanhas têm como objetivo erradicar a rubéola congênita, evitando assim os danos ao SNC causados pela mesma - microcefalia, leucoencefalopatia, calcificações, particularmente em gânglios da base (BARKOVICH; GIRARD, 2003), bem como surdez e alterações oftalmológicas.

As alterações que indicam prejuízo ao binômio materno-fetal, e que podem ser rastreadas pelo ultrassom, incluem: restrição do crescimento intrauterino, alteração da quantidade de líquido amniótico, calcificações intra-hepáticas ou intracranianas, dilatação ventricular, ascites, hidropisia fetal, efusões pericárdicas ou pleurais, malformações, além de marcadores de primeiro e de segundo trimestre para alterações cromossômicas (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000).

No presente trabalho o baixo índice de anomalias detectadas no período pré-natal (somente 17% dos casos de crianças e adolescentes com AGD avaliados, muitos deles com outras malformações detectadas no período pós-natal), remete a questionamentos sobre a qualidade do serviço de pré-natal oferecido. Outros trabalhos poderão ser desenhados para conhecer o perfil do pré-natal oferecido no Maranhão e no Brasil.

Na nova declaração de nascimento foi incluído o campo para preencher quando foi o início do pré-natal. Seguindo esse modelo poder-se-ia incluir com quantas semanas foram realizados as ecografias obstétricas e, em serviços de seguimento, verificar se os mesmos detectaram as anomalias observadas após o nascimento. Houve aumento expressivo da cobertura do pré-natal nas últimas décadas, mesmo quando consideradas as desigualdades regionais. No entanto muito ainda falta para alcançar a excelência em termos de serviço oferecido.

Muitas também são as desigualdades geográficas. Enquanto em países desenvolvidos a ressonância magnética de crânio tem assumido papel na rotina da investigação de alterações cerebrais fetais, incluindo a suspeita de infecção por agentes infecciosos altamente neurotrópicos como toxoplasma ou citomegalovírus, em países subdesenvolvidos há dificuldade para realizar a ressonância inclusive no período pós-natal e, ademais por vezes nos deparamos com a dificuldade para realização das sorologias recomendadas no período pré-concepcional e pré-natal.

Faz-se necessário que os gestores conheçam as necessidades regionais para alocação adequada dos recursos disponíveis, sendo imprescindíveis, portanto, o registro adequado dos formulários do DATASUS, a tabulação rotineira desses dados, bem como o fomento para pesquisas regionais.

Em relação ao parto, segundo dados do IBGE, no SUS as cesáreas somam 26% do total de partos, sendo que nos planos de saúde privados, constata-se um contingente ainda maior, chegando a 80% dos partos. Os autores nesse relatório alertam para esse problema de saúde pública, haja vista a recomendação da Organização Mundial da Saúde para que as cirurgias cesarianas cheguem, no máximo, a 15% do total dos partos, limitando-se a situações

de risco tanto para a mãe quanto para a criança (BRASIL, 2009d). Assim, por se tratar de população com o viés do risco, supõe-se que os 35% de partos cesáreos encontrados nesse estudo sejam oriundos de identificação de situação de risco materno e/ou fetal. E que, em alguns dos casos em que foram realizados partos normais essa detecção de risco foi possivelmente ineficaz.

Mais uma vez ressalta-se a importância de atuar de forma preventiva, atentando para o fato de que grande parte das deficiências apresenta causas evitáveis. Considerando esse princípio, ações como: adequada atenção ao parto e ao nascimento; orientação sobre planejamento familiar (em uma gravidez planejada pode-se controlar fatores de risco como idade materna precoce ou avançada, evitar uso de teratógenos tais como álcool, tabaco, alguns fármacos, exposições ocupacionais, alimentação inadequada, agentes infecciosos responsáveis por infecções congênitas); acompanhamento pré-natal apropriado, que possibilita tratar eventuais doenças maternas e cada vez mais, inclusive doenças do feto; imunizações; aconselhamento genético para os casos de risco - são intervenções que devem ser enfatizadas como prioridade para saúde pública. (LLERENA JÚNIOR, 2000; VASCONCELOS, 2004).

Em relação à idade gestacional, Vieira (2008), encontrou dados semelhantes em relação ao atual trabalho, entre 104 crianças e adolescentes com alguma deficiência avaliados no ambulatório de Genética Médica itinerante em Angra dos Reis em 2005. Desses 27,9% eram prematuros e, 5,8% eram pós-termo.

Em relação ao peso de nascimento, Vieira (2008) observou que, das crianças e adolescentes com deficiência que foram avaliados pelo serviço de Genética Médica itinerante, 1,9% nasceram com muito baixo peso e 20,9% com baixo peso, números similares aos encontrados no presente estudo.

Batista (2008) observou entre indivíduos institucionalizados em duas APAEs do interior do estado de São Paulo, um número crescente de casos tendo como etiologia a prematuridade. Entre os nascidos na década de 70, encontrou-se 3,5% de casos de prematuridade; na década de 80, 21,5%; 46,5% na década de 90; 28,5% a partir do ano 2000.

No presente estudo, cujos sujeitos tem idade média de 3anos e máxima de 15anos, e, portanto, em sua maioria nasceram a partir do ano 2000, observa-se uma frequência semelhante com cerca de 22% de nascimentos prematuros.

Os casos de prematuridade tiveram um aumento, enquanto a EHI vem assumindo uma curva descendente ao longo do tempo dentre as etiologias de DI (BATISTA, 2008). A autora ponderou que esta evidência poderia ser indicativa da melhoria da assistência no pré-natal e ao parto (diminuição dos casos de EHI), juntamente com implantações de novas tecnologias

de assistência aos prematuros (maior sobrevivência dos nascituros pré-termos), particularmente a partir da década de 90 ou, essa ocorrência poderia simplesmente dever-se ao fato de estarem nascendo mais prematuros atualmente.

Outras características encontradas entre os prematuros da população dessas duas APAEs foram que a maioria nasceu em hospitais de alta complexidade (64%), houve uma permanência maior nestes hospitais, 43% permaneceram de 1 a 2 meses, 29% mais que 2 meses e apenas 14% menos que 1 mês de vida; e mais da metade dos casos de prematuridade (53%) nasceram com peso inferior a 1500 gramas. Apontaram também que, os hospitais das cidades menores ainda estão despreparados para um parto complicado e a assistência pré-natal ainda necessita de melhorias. E de outro lado, os hospitais de referência podem estar contribuindo mesmo com sua alta tecnologia, para um aumento dos casos de DI por prematuridade. Acrescenta-se que as incubadoras em ambientes modernos de UTIs ainda não permitem que a maioria dos prematuros (particularmente os extremos), complete seu desenvolvimento extrauterino de forma adequada, e esses ficam em sua maioria com alguma incapacidade, mesmo que seja dificuldade escolar ou déficit de atenção e hiperatividade.

Também corroborando a alta permanência na maternidade encontrada no atual trabalho (cerca de 44,5% esteve internado por mais de 8 dias), Horovitz, Llerena Júnior e Mattos (2005) salientam que análises do tempo de permanência hospitalar de crianças com malformações congênitas mostraram que este foi maior nestes casos, assim como a mortalidade hospitalar. Ademais, acrescentam que devem ser computados para o cálculo do custo-vida médio para pessoas com anomalias congênitas e, também para aquelas com alguma deficiência, além dos gastos com tratamento médico, serviços de estimulação precoce, educação especial ou inclusiva, perda da produtividade por incapacidade ou morte, redução ou perda salarial do cuidador responsável também aqueles custos associados a trauma psicológico da família e aqueles advindos das dificuldades de adaptação à sociedade “normal”. A autora, neste mesmo artigo, pondera ainda que, mesmo considerando todos os gastos supracitados, pode ser utilizada a “regra de resgate” – Jonsen, na qual não se deve abandonar uma pessoa à própria sorte pelo alto custo de seu tratamento, se o mesmo está disponível e é comprovadamente eficaz. Além disso, o não tratamento também fere os princípios do SUS de integralidade, universalidade e igualdade.

Quanto aos recursos diagnósticos dos AGD, muitos avanços têm ocorrido tanto em relação aos aspectos clínicos e preventivos, quanto ao tocante às técnicas de neuroimagem. Sobre estas últimas, havia sido proposto no consenso de 1997 que os exames neurorradiológicos deveriam ser realizados na avaliação de DI especialmente em pacientes

com microcefalia ou macrocefalia, sinais neurológicos, epilepsia ou perda de habilidades adquiridas. No entanto, diante da detecção crescente de malformações do córtex cerebral em crianças com DI, somada à contribuição da espectroscopia por ressonância magnética no diagnóstico de causas tratáveis de DI está sendo sugerido que os exames de neuroimagem sejam realizados precocemente na investigação da DI mesmo em crianças sem outras alterações neurológicas. Salienta-se que a ressonância magnética fornece mais informações na avaliação das alterações das substâncias branca e cinzenta, da mielinização e no estudo da base do crânio e da fossa posterior, porém a tomografia computadorizada continua a ser o exame de escolha nos pacientes com assimetria craniana, com suspeita de craniossinostose, ou naqueles suspeitos de calcificações intracranianas causadas pela esclerose tuberosa ou pelas infecções congênicas (VASCONCELOS, 2004).

Destaca-se que em todos os sete casos, cuja visualização da alteração de SNC somente foi possível após realização de ressonância nuclear magnética de encéfalo, as alterações observadas envolviam anomalias de giros ou de intensidade de sinal de substância branca e um caso foi relacionado à fossa posterior.

Os exames de imagem do SNC foram indicados para os pacientes com história clínica de prematuridade, EHI ou infecção congênita; presença de microcefalia ou macrocefalia no exame físico; suspeita de craniossinostose; alterações no exame neurológico; DI ou AGD sem causa definida após outras investigações. Mas devido à dificuldade de acesso aos exames, cerca de 60% das crianças e adolescentes com AGD avaliados não haviam realizado ainda quaisquer exames de imagem específicos para SNC até o momento da coleta dos dados, portanto o achado de anomalias de SNC está provavelmente subestimado.

No estudo de Batista (2008), já citado previamente, foram realizados 145 exames de imagem do SNC, tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância magnética de encéfalo encontrando em 100 casos (69%), alterações. O critério utilizado incluiu todos os pacientes sem diagnóstico definido e também pacientes com história de EHI ou prematuridade, com a finalidade de se confirmar lesão cerebral por hipóxia/isquemia. Observou-se que, desses 100 exames alterados, 75% confirmaram o diagnóstico nos casos de lesão cerebral por EHI ou prematuridade e 8% foram decisivos para diagnóstico etiológico de DI.

Quanto à associação de epilepsia com AGD/DI, foram observadas alterações eletroencefalográficas em 22,4% dos casos, embora paroxismos tenham sido evidenciados em 10,2% (com padrão focal ou multifocal). Llerena Júnior (2000) observou convulsão não febril

em 19,8% entre 673 alunos de escolas de educação especial do Estado do Rio de Janeiro, avaliados por uma equipe médica itinerante no período de 1994 a 1997.

Salienta-se que se faz necessário alertar profissionais de saúde, gestores e população geral também para a importância da avaliação auditiva e oftalmológica, que atualmente é recomendada como triagem para a população geral, como medida de prevenção de deficiência através de diagnóstico e intervenção precoces. Ressalta-se que para uma população com AGD, que já tem uma deficiência motora, a soma de uma deficiência sensorial não corrigida prejudica ainda mais a evolução satisfatória visando à minimização das incapacidades.

O exame de cariótipo foi indicado para os casos com anomalias múltiplas e nos casos sem diagnóstico etiológico definido. Porém, apesar de constar no rol de exames realizados pelo SUS, este exame não vem sendo disponibilizado entre os exames de rotina.

Não obstante ao fato de as aberrações cromossômicas serem encontradas em maior frequência em pacientes com anomalias maiores, o número dessas alterações tem sido considerável em pessoas com fenótipo discreto. Assim sendo, deve-se realizar cariótipo em todos pacientes com AGD/DI sem causa definida (GORLIN *et al.*, 2001).

Nesse estudo, após avaliação minuciosa, a análise citogenética foi dispensável em 59 casos, que apresentaram etiologia ambiental definida. Para os outros 97 casos em que o exame foi solicitado, 81 pacientes não tiveram acesso ao mesmo até o momento da coleta dos dados. Entre os que realizaram o exame, a alta taxa de alterações citogenéticas encontradas poderia ser explicada pelo acaso devido baixo poder amostral, haja vista serem esperadas alterações citogeneticamente visíveis em cerca de 15% a 30% dos casos de DI (ROPERS, 2008). Ou ainda, poderia sugerir que uma triagem clínica para cromossomopatias realizada por especialistas, seria fundamental para reduzir o ônus da investigação etiológica.

No estudo de Batista (2008) foram realizados 91 cariótipos e 30% mostraram-se alterados, numa porcentagem de 26% de anomalias numéricas (Trissomia do cromossomo 21) e 4% de anomalias estruturais.

Conforme esperado, nenhum dos casos avaliados foi detectado pela triagem neonatal, uma vez que o objetivo da triagem é a detecção precoce visando prevenir sequelas ou complicações. Apesar de que há relatos de casos com coletas realizadas de forma errônea que geram resultados falsos negativos, a exemplo de crianças com fenilcetonúria que não foram diagnosticadas devido coleta precoce (relato verbal de casos de Triagem Neonatal realizadas com verbas particulares). Casos como esses reafirmam aos profissionais de saúde que a clínica é primordial.

Limitações do estudo

Considerando a ausência de grupo controle, o estudo limitou-se à descrição da população estudada, não se dedicando a apontar fatores de risco para o atraso global do desenvolvimento observado entre os casos.

Devido à indisponibilidade de exames confirmatórios (no âmbito do SUS, e mais especificamente no estado do Maranhão) até o momento da coleta dos dados, não foi possível ser confirmada a etiologia da maioria dos casos e, portanto não foi definido o perfil etiológico para compilar essa dissertação, sendo esse motivo de estudos posteriores.

AGRADECIMENTOS

À equipe da APAE e da Clínica-escola das Faculdades CEST, do Programa de Pós-Graduação Mestrado Acadêmico Saúde Materno-Infantil UFMA. Aos pacientes e famílias, motivo primordial deste estudo.

APÊNDICE D. SEGUNDO ARTIGO CIENTÍFICO

Nome do periódico com sua classificação

Neuropediatrics. WEBQUALIS da CAPES - B2 (área de AVALIAÇÃO MEDICINA II)

Normas Editoriais/Normas para os autores:

Editorial

Policy

Neuropediatrics will consider the publication of articles on pediatric neurology and related clinical or basic science disciplines if the clinical or experimental results bear on the field of pediatric neurology. The language of the journal is English. Manuscripts are selected for publication according to assessment by the Editorial Board and reports from at least two independent referees. Authors may suggest three referees but not from their own institution. The journal reserves the right to edit the language of accepted papers for clarity and correctness, and to make formal changes to ensure compliance with **Neuropediatrics** style. Authors have an opportunity to review any such changes in the proofs. The Editorial Board reserves the right to make the final decision on acceptance, and also to return manuscripts without reviewing if they do not conform to the subject or style of **Neuropediatrics**. The decision of the Editorial Board is final. Manuscripts written by authors whose first language is not English should be checked by an

English native speaker before submission. Manuscripts which do not meet acceptable language standards will be returned to authors. Manuscripts are accepted on the condition that they be contributed exclusively to **Neuropediatrics**, are not under consideration elsewhere, and that the results have not been published previously other than in abstract form. The corresponding author must declare that the manuscript is submitted on behalf of all authors. Copyright belongs to the publisher upon acceptance of the manuscript. Submission of a manuscript signifies acceptance of the journal's Guidelines for Authors.

Submission of Manuscripts

Manuscripts can be submitted exclusively via online submission at <http://mc.manuscriptcentral.com/neuped> or via link at <http://www.thieme.de/neuropediatrics>. Hard copy submission and electronic submission via email will not be accepted. See "Uploading Files on Submission" for further information on the online submission process.

Categories of papers

The following types of papers will be considered:

Review Articles Review Articles are usually commissioned by the Editorial Board but suggestions are welcome and should contain a brief survey of the topic.

Original Articles are informative accounts of recent research into modern problems of *Neuropediatrics*. They should not exceed 8 printed pages of *Neuropediatrics* or 5000 words.

Short Communications contain case reports or more condensed information on clinical or experimental studies. Reports on single cases can usually not be considered unless they contain exceptional observations of general relevance. Short communications should not exceed 1500 words, two illustrations or tables, and 10 references.

Rapid Communications should be short communications of outstanding novel observations and be marked as such. Care should be taken to describe experimental procedures as concisely as possible. If accepted, publication time will be at least 3 months shorter than for mainstream papers.

Letters to the Editor will usually address articles published in *Neuropediatrics* or comment upon recent scientific advances of general interest. Letters will be reviewed. Letters to the Editor are submitted online at <http://mc.manuscriptcentral.com/neuped>

Manuscript Preparation

Abbreviations should be avoided in the **title**. If abbreviations are used in the text they should be listed on separate page along with their explanations.

The detailed **abstract** should state the general idea, objectives, new results and conclusions drawn from the study, and be self-explanatory.

Materials and methods should be described in detail with appropriate information about patients or experimental animals. Papers reporting experiments on patients must state that

approval was obtained from the appropriate institutional review body, and that informed consent was obtained from each patient. Care must be taken to preserve the anonymity of patients, in conformity with the statement of the Vancouver Group (Br Med J 1991; 302: 1194). The source of special equipment, chemicals, antibodies or gene probes must be acknowledged including city and country.

Figures Before publication of any images in which the patient's identity may be recognized, the author of the article must provide the publisher with the patient's written consent to publication of the respective image. Standard letters for obtaining this consent are available on request from the publisher. Reproduction in color is possible but authors are expected to bear the extra costs involved.

Figure legends should be brief, but must contain all the information to make the illustration comprehensible without taking recourse to the text. **Tables** should be planned to suit the page size of *Neuropediatrics*. All tables should have a title and be self-explanatory. Sufficient information must be given to make the data intelligible without reference to the text.

Acknowledgments are brief but may contain grant numbers.

The **references** are numbered alphabetically and should be cited in the text as numbers in alphabetical (not chronological) order. If several works of one author are listed they should be arranged in chronological order. The names of all authors must be given up to a maximum of six and any more should be substituted by et al. The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus, latest edition. Unlisted journals are spelled out. All titles are to be given in the original languages if they can be reproduced in the English alphabet. Translated titles may be enclosed in square brackets.

Examples:

¹ Muntoni F, Brown S, Sewry C, Patel K. Muscle development genes: their relevance in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disord* 2002; 12: 438-446

² Dubowitz V. *Muscle Biopsy. A Practical Approach*. 2nd ed. London: Baillière Tindall, 1985

³ North K, Goebel HH. Congenital myopathies. In: Jones Jr HR, De Vivo DC, Darras BT (Eds). *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. A Clinician's Approach*. Oxford: Butterworth/Heinemann, Elsevier Science, 2003: 601-633

Citation of other researchers' unpublished work must be accompanied by a letter of authorization. This also applies to manuscripts in press elsewhere which must be included as a clearly marked copy.

Uploading Files on Submission

For submission of all manuscripts, follow the instructions of the online submission system at <http://mc.manuscriptcentral.com/neuped>. Before submission, keep ready full metadata of the manuscript (title, full names referenced by Arabic superscripts with affiliation and addresses of all authors, and also the complete list of references, footnotes, figure legends, and tables). **The author submitting the manuscript will be corresponding author.**

Upload as many files as needed for your manuscript. **If you have updated a file, please delete the original version and upload the revised file.** If you are submitting a revision, please include only the latest set of files. All files will be combined into a single PDF document for the peer review process.

When uploading your manuscript, you are required to select the **File designation**:

Main document. The main document should be in Word format. It should not include any figures or tables.

Figures and tables. Each one should be uploaded separately. Images should be uploaded as .tif or .jpg files in a resolution of 300 dpi. Tables should be uploaded either as word or excel files. When uploading, a form appears requesting the following information:

- File tags: Please enter the figure/table number e.g. Figure 1a, Table 1
- Caption/legend: Please enter the figure/table number plus legend

Figure legends should be brief, but must contain all the information to make the illustration comprehensible without taking recourse to the text.

Please do not upload PDFs! To designate the order in which your files appear, use the dropdowns in the "order" column.

General

Information

The new product liability legislation makes increased demands on the duty of care to be exercised by authors of scientific research and medical publications. This applies in particular to papers and publications containing therapeutic directions or instructions and doses or dosage schedules. Will you therefore please examine with particular care also in your own interest the factual correctness of contents of the correction and galley proofs. You may make this easier for you by arranging to have your statements counterchecked in accordance with the risks theoretically involved in the same by expert colleagues and coworkers.

During the technical production of books and journals, checks are repeatedly made for print errors, with particular reference also to doses and dosage schedules. Failing expert knowledge on the part of proofreaders, however, all that can be done is to see whether printed matter and manuscript agree. The responsibility for the correctness of data and statements made in the manuscript rests entirely with you as the author.

We should join hands in reducing the risk of right of recourse or claim to damages, and in this regard your responsible cooperation is fundamental.

The corresponding author will receive a pdf of the published article free of charge for personal, non-commercial use only.

Georg Thieme Verlag KG

Rudigerstraße 14 · D-70469 Stuttgart, Germany

P.O. Box 301120 · D-70451 Stuttgart, Germany

Isolated or Syndromic Neural Tube Defect? A Distinct Look for Diagnosis, Management, Prevention and Risk Assessment of Particular One, Encephalocele.

Maria Juliana Rodovalho Doriqui¹; Patrícia Silva Sousa Carvalho²; Silma Regina Ferreira Pereira³; Bárbara Victória dos Santos Nascimento³, Zeni Carvalho Lamy⁴.

¹ Division of Neonatal Screening, Exceptional's Parents and Friends Association – São Luis, Maranhão, Brazil

² Division of Neuropediatrics, Federal University of Maranhão Hospital, Brazil

³ Laboratory of Genetics and Molecular Biology, Department of Biology, Federal University of Maranhão, Brazil

⁴ Division of Public Health, Federal University of Maranhão, Brazil

Abstract

This article focuses on specific neural tube defects (NTDs), the encephalocele. A congenital defect in the cranium and dura in which the cranial contents herniate through it, whether in the cranial vault or skull base whose birth prevalence is about 0.8–3.0 per 10,000. Encephalocele present alone or in association with other congenital nervous system anomalies and may be part of a recognizable syndrome. We reviewed the primary medical records and

central nervous system images of 156 children with global development delay at one Brazilian early stimulation institution between December 2009 and December 2010. Eight NTDs cases were identified including three patients with encephalocele. We present detailed clinical report, radiological, electroencephalographic findings and outcome in three probands of unrelated Brazilian families. Two syndromic cases, one caused by probable teratogenic drug, and another one by a severe variant of Adams Oliver syndrome, and one nonsyndromic with multifactorial etiology. It was also observed a delay of start folic acid use or no use at all during the pregnancy. In conclusion, NTDs cause high morbimortality, justifying the periconceptional acid folic intake, the antenatal diagnosis, prompt management, including surgery for repair. Perinatal identification of NTDs should alert health professionals to the syndromes and disorders associated with NTDs, aiming proper etiologic investigation and genetic counseling.

Keywords: neural tube defects; encephalocele; Adams Oliver syndrome; teratogen.

Introduction

Neural tube defects (NTDs) are a group of birth anomalies that involve failure of fusion of the neural tube during the fourth week of human embryogenesis, at a time when most women do not know they are pregnant¹. A wide clinical spectrum is observed, since open NTDs like anencephaly (failure of fusion of the cranial neural tube), and myelomeningocele (failure of fusion in the caudal region of the neural tube) until closed NTDs such as spina bifida occulta. Anencephaly is a lethal condition, whereas many infants with spina bifida survive after extensive medical and surgical care. Despite of standard medical procedures, affected individuals are at risk for a range of physical and developmental disabilities (abnormal innervation beneath the level of lesion, varying degrees of muscle weakness and sensory impairment, neurogenic bladder and bowel, intellectual deficiency) and experience excess mortality into the adult years^{1,2}.

The NTDs birth prevalence is around 1,05/1,000, according the Latin American Collaborative Study on Congenital Malformations³. However, prevalence rates exhibit geographic and temporal variation, and also are influenced by the availability of prenatal diagnosis and by the possibility of elective pregnancy termination².

Approximately 70% of NTDs are isolated defects and show multifactorial inheritance^{1,4}. Evidence of involvement of genetic factors are observed through association with known genetic syndromes, trisomies 13 and 18, various chromosome rearrangements and single gene disorders, and by the presence of family history in a number of affected ones that lead an empiric estimated recurrence risk in siblings around 2–5% (representing up a 50-fold increased risk over as compared with general population)^{1,2}. In addition, 2%–16% of isolated NTDs will have a cytogenetic abnormality; this risk increases (above 24%) if the neural tube defect occurs in association with others congenital abnormalities, and more than 53% of spontaneous abortions with a neural tube defect will have a karyotypic alteration⁴.

Among environmental factors that are associated with increased NTDs risk are found the teratogenic exposures like uncontrolled maternal diabetes (2 to 10 fold risk), maternal obesity (1.5- to 3.5-fold higher risk in women in the highest body mass index categories as compared to women with lower ones), maternal hyperthermia (up to twofold). There are also strong evidence about some specific pharmaceutical compounds such as exposure to antiepileptic drugs during the first and second months of pregnancy; that is associated with a

10- to 20-fold increase in the frequency of NTDs (Valproate) and folic acid antagonists such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbitone and beyond of trimethoprim, triamterene, and primidone^{1,2}.

Decline in the prevalence of anencephaly and spina bifida as well as encephalocele was reported following folic acid fortification of the food supply through public health policies in Chile. Many other studies demonstrated that maternal folic acid supplementation reduces the incidence of NTDs by 30 to 75%^{5,6,7,8,9}. Hence, folic acid food fortification programs appears to represent the first successful population-based strategy for the primary prevention of a common congenital malformation².

This article focuses on specific NTD, the encephalocele. A congenital defect in the cranium and dura in which the cranial contents herniate through it, whether in the cranial vault or skull base. The birth prevalence of encephaloceles is about 0.8–3.0 per 10,000¹⁰. Encephaloceles also may present alone or in association with other congenital nervous system anomalies and may be part of a recognizable syndrome^{12,13}. We expect contribute with knowledge about NTDs, particularly about encephalocele, with report detailed clinical, radiological and electroencephalographic findings in three probands of unrelated Brazilian families.

Materials and methods

We reviewed the primary medical records and central nervous system images of 156 children with global development delay at one Brazilian early stimulation institution between December 2009 and December 2010. Eight cases with NTDs were identified including three patients with encephalocele. Cytogenetic analyses were performed, after culture of the lymphocytes from their peripheral blood. A total of 20 metaphases per individual were karyotyped after GTG banding.

The patient's parents signed an informed consent approved by the Ethic Committee from the HUUFMA allowing the publication of the clinical data and photographs.

Clinical report

Case 1. Male, 5yo 5mo, first child of young, nonconsanguineous parents. His mother was at the time of pregnancy in treatment for lupus with Prednisone (whose amount was reduced gradually until maintenance with 5mg/d) and Nifedipine retard 10mg (twice a day) until end of gestation because Raynaud phenomena. At first month of gestation she was taking Azatioprine and Pentoxifylline as well (it were suspended when she discovered pregnancy). She started prenatal consultation at second month of gestation, when she begun taking folic acid 5mg/d. She has history of two first trimester abortions (of distinct partners) previously. Biochemical tests, including serologies for toxoplasmosis, rubella, syphilis and HIV revealed normal results. She denied tobacco or alcohol use. At 31 weeks gestation, antenatal ultrasonography disclosed an encephalocele at occipital area. The boy was born at term (37w 4d), via cesarean delivery, with Apgar of 4 and 6 at 1 and 5 min, respectively, requiring admission in neonatal intensive care unit. At birth was observed whole encephalocele, his birth weight was 2330g, his lenght was 44cm and his OFC was 34cm. He was undergone to

surgery at 13d for encephalocele repair and at 19d for performs ventriculoperitoneal shunt for arachnoid cyst and non-communicating hydrocephalus. He also present jaundice receiving phototherapy for 5d (mother and neonate blood type was AB+). He was discharged from hospital with 28d. He begun early stimulation protocol, and follow up with neuropediatrician for monitoring and treatment of epilepsy. He presented tonic seizures, in use of Valproate with good control. It also was diagnosed gastroesophagic reflux and dysphagia for liquids.

At physical exam was observed weight, length and OFC appropriate for his age, asymmetric cranium, no meaningful dysmorphisms, except for a bilateral clinodactyly. Neurological exam revealed spastic tetraparesis, with profound hyperreflexia, Babinski.

CT of the brain just after birth showed whole encephalocele, tetra-ventricular dilation, bilateral diffuse hypodensity of cerebral parenchyma. The MRI at 4mo detected functioning ventriculoperitoneal shunt, porencephalic cyst at left parietal convexity communicating with adjacent lateral ventricle; supratentorial dilation, corpus callosum dysgenesis. No alteration of parenchyma echogenicity, midbrain and cerebellum (Figure 1). BERA was normal, and at ophthalmologic evaluation was observed nystagmus without retinal anomalies.

This case was possibly caused by teratogenic drug or by lupus itself, perhaps associated to a multifactorial etiology including low folic acid level and genetic factors. But there are not enough basis at literature to assert that any drug (listed above) or lupus as a teratogenic agent. The recurrence risk for siblings may be higher than 4%, considering the mother chronic disease with continued necessity of pharmacological treatment.

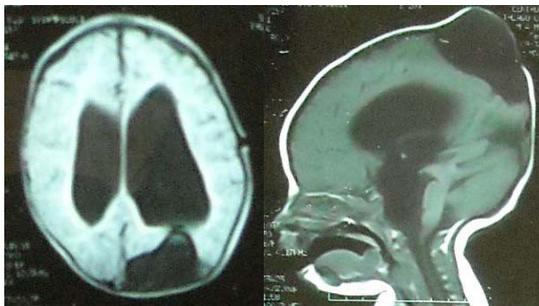


Figure 1. Brain MRI Case 1 - A. whole encephalocele, corpus callosum dysgenesis. B. supratentorial dilation, porencephalic cyst at left parietal convexity communicating with adjacent lateral ventricle.

Case 2. Male, 2yo10mo, first child from young, healthy, nonconsanguineous parents, uneventful pregnancy except for mild bleeding at 4mo of gestation, when obstetric ultrasound had diagnosed hydrocephalus and talipes. The mother noticed few fetal movements during gestation (perceived after 4mo). She denied teratogens use and referred taking none folic acid during pregnancy. The child was born at full term, by a cesarean section delivery, admitted at intensive care unit. Birth weight 3780g, length and OFC and Apgar were ignored. He was submitted to surgery at 15d for encephalocele repair and posterior for ventriculoperitoneal shunt. He was discharged at 40d from hospital and readmitted at 6mo because tonic clonic seizure and at 11mo, 2yo2mo and 2yo9mo for pneumonia treatment. He started physiotherapy, including respiratory one and occupational therapy, and he progressed with many seizures daily, even with use of Valproate, Topiramate and Clobazam.

On physical exam was observed: weight 17500g (>97th centile), length of 100cm (90th centile, above family channel), OFC of 55cm (>97th centile), inner intercanthal distance 3cm (75-97th centile), outer intercanthal distance 9cm (>97th centile), palpebral fissure length 2,7cm (+2PD), right hand length 10cm (3rd-25th centile), right middle finger 4cm (3rd centile), right foot length 12cm (<3rd centile), left foot length 13cm (3rd centile), macrocephaly, parietooccipital flattening on left side of cranium, broad front more prominent on left, upward hair in front, thick eyebrows, long eyelashes, horizontal nistagmus, vague look, low nasal bridge, whole palate, sacroccygeal dimple, right hand with tapering fingers, simiesc crease, left hand with syndactyly of all fingers, except thumb, with rudimentary digits on extremity, without constriction rings; short feet with brachydactyly, and asymmetric (L>R); it was also observed bilateral abrupt narrowing around 3cm above ankle (more remarkable on the left) without a typical constriction ring, cutis marmorata congenital, normal external genitalia. Axial hypotonia, no head control, double hemiparesis with both components (pyramidal, extrapyramidal).

Visual evoked potential suggests bilateral conduction defect. Auditory evoked potential reveal left conduction defect at pons superior portion. MRI of brain showed polymicrogyria, hydrocephalus, double cortex, corpus calosum dysgenesis, cerebellar hypoplasia. Abdomen ultrasound, thyroid, renal and hepatic function, lipids, creatine kinase, within normality patterns. Karyotype 46,XY.

The clinical, radiological findings are compatible with probable diagnosis of severe variant of Adams Oliver syndrome (AOS). This condition is genetically heterogeneous, with severe form presenting an autosomal recessive inheritance while classical form had an autosomal dominant one.



Figure 2. Clinical manifestations and Brain MRI Case 2. A. macrocephaly, broad front, upward hair in front, thick eyebrows, low nasal bridge, B - C. MRI of brain showed polymicrogyria, hydrocephalus, double cortex, corpus calosum dysgenesis, cerebellar hypoplasia. D. right hand with tapering fingers. E. left hand with syndactyly of all fingers except thumb with rudimentary tips, without constriction rings. F. short feet with

brachydactyly, and asymmetric (L>R); it also observed bilateral abrupt narrowing around 3cm above ankle (more remarkable on the left).

Case 3. Male, 3yo, first son of 21year-old-mother, nonconsanguineous aperted parents. Mother perceived good fetal movements after 3mo. Biochemical exams were normal and obstetric ultrasonography diagnosed central nervous system malformation around 5mo. She also refer alcohol use around 2mo (before knowledge about gestation), and she denied any other teratogens use. The child birth at term, by cesarean section delivery, weighing 2980g and need of intensive care unit; birth length, OFC and Apgar were not recalled. He was submitted to surgery by encephalocele repair, and was discharged with 30d with OFC of 28cm. He began to present infantile spasms with difficult control, and also had three pneumonia episodes with hospitalization. Also was informed that he started early stimulation since 2mo. At physical exam at 3yo were observed low weigh (6505g), length was 73cm (50th centile), OFC was 33cm, accentuated microcephaly, narrow front, synophrys, arched eyebrows, big eyelashes, palpebral fissures was 2,8cm, bilateral palpebral ptosis and divergent strabismus, thicker lips, well marked short philtrum, macrotia (ear length 5,7cm), distal hyperextensible joints of fingers, anatomic male external genitalia. Neurological exam reveal no head control, axial hypotonia with appendicular hypertonia, profound hyperreflexia. Karyotype 46,XY.



Figure 3. Clinical manifestations and Brain tomography Case 3. A. microcephaly, narrow front, synophrys, arched eyebrows, bilateral palpebral ptosis and divergent strabismus, macrotia. B. absence of left parietooccipital cerebral region after encephalocele surgery.

Discussion

All the three cases illustrate the high morbidity associated to encephalocele. The antenatal diagnosis of NTDs allows planning delivery and choosing adequate service for necessary support to neonate. Important is the obstetric ultrasonography for pregnant with increased risk NTDs, such as those one with positive serum AFP screening (best detected at 16–18 weeks of pregnancy) or with previously affected child, or those one who taking drugs associated with NTDs in the fetus. For anencephaly, ultrasound can detect it from 12 weeks gestation and spina bifida from 16–20 weeks. However, spina bifida may be missed, particularly in the L5–S2 region¹⁴.

In addition, for management and genetic counseling is fundamental establish the etiology of the defect punctuates that karyotype analysis, clinical or postmortem examination of the child or fetus is essential to determine the etiology of NTDs, whether it is caused by ambiental, chromosomal, or multifactorial factors. Besides he accents that NTDs can occur in association with other congenital anomalies (the syndromic ones) and show a normal karyotype⁴. Many of these are due to single gene mutations (autosomal recessive, autosomal

dominant, or X-linked recessive inheritance) (see Chart 1), while some are sporadic and are thought to result from a teratogenic insult, like maternal diabetes, antiepileptic medication; whereas others have an unknown cause. The last ones still undiscovered in part because many syndromes are exceptionally rare or phenotypic variable or heterogeneous.

The present study highlight on unpublished case of rare variant AOS. Besides clinical variability was found in both the scalp and the limb defects and a meaning amount of other features were associated with AOS, the vast majority of cases had intelligence reported as normal as well it were trait as autosomal dominant pattern. But recently, an autosomal recessive mutation was confirmed in the gene DOCK6 in two unrelated Arabian individuals who had AOS and were born from consanguineous parents. And consistent with dominant mutations freshly evidenced in ARHGAP31 gene establish Rho GTPase protein regulators as strong candidates for pathogenesis of AOS spectrum¹⁵.

In a recent review of neurological involvement in autosomal recessive cases of AOS was pointed that CNS alterations occur more frequently in this type of variant. They also listed alterations found such as cerebellar hypoplasia, cerebral atrophy, intracranial calcifications, pachy-/polymicrogyria, hypoplastic/agenesis of corpus callosum, ventriculomegaly. All this signs were observed simultaneously in present case, except intracranial calcifications and additional encephalocele and doble cortex were evidenced¹⁶.

Table 1. Some well-known genetic syndromes with encephalocele as a feature.

Syndrome	Main features	Inheri	MIM / Gene/locus
KNOBLOCH	High myopia, Vitreoretinal degeneration, Retinal detachment (childhood), Congenital cataract, Phthisis bulbi, Band keratopathy, Macular hypoplasia, Vision loss, Nystagmus	AR	120328 / COL18A1
MECKEL	cystic renal disease; CNS malformation, most commonly occipital encephalocele; hepatic abnormalities, including portal fibrosis or c proliferation; polydactyly, most often postaxial.	AR	249000 / genetically heterogeneous
JOUBERT	"molar tooth sign," the MRI appearance of hypoplasia of the cerebellar vermis + Hypotonia in infancy with later development of ataxia / Developmental delays / Abnormal breathing pattern (alternating tachypnea and/or apnea) AND/OR Abnormal eye movements	AR	213300 /genetically heterogeneous
ROBERTS	Prenatal growth retardation / Limb malformations (since bilateral symmetric tetraphocomelia or hypomelia to oligodactyly with thumb aplasia or hypoplasia, syndactyly, clinodactyly, elbow and knee flexion contractures) / Craniofacial abnormalities (bilateral cleft lip and/or palate, micrognathia, hypertelorism, exophthalmos, downslanting palpebral fissures, malar hypoplasia, hypoplastic nasal alae, ear malformation, most severely affected individuals have fronto-ethmoid-nasal-maxillary encephalocele)	AR	268300 /ESCO2

FRONTONASAL DYSPLASIA	ocular hypertelorism; broadening of the nasal root; median facial cleft affecting the nose and/or upper lip and palate; unilateral or bilateral clefting of the alae nasi; lack of formation of the nasal tip anterior cranium bifidum occultum, anterior encephalocele	136760/genetically heterogeneous
FRASER	Major criteria included syndactyly, cryptophth: AR spectrum, urinary tract abnormalities, ambiguous genitaly, laryngeal and tracheal anomalies, and positive family history. Minor criteria included anorectal defects, dyspareunia, ears, skull ossification defects, umbilical abnormalities, nasal anomalies. Cleft lip and/or palate, cardiac malformations, musculoskeletal anomalies, and mental retardation uncommon	219000/FRAS1 FREM2
ADAMS-OLIVER	aplasia cutis congenita, usually limited to the scalp and transverse limb defects. highly variable and can also include vascular defects, congenital cardiac malformations, encephalocele, polymicrogyria	AD / AR 100300/genetically heterogeneous

Respect to NTDs protective effect of maternal periconceptional folic acid supplementation, it was demonstrated that 4mg/day reduces the incidence of NTDs by up to 75%. This finding has been translated into public health policies, including educational campaigns and food fortification programs. Data from countries that have implemented fortification programs indicate a 30–50% reduction in the prevalence of NTDs after fortification¹.

As illustrate by the present case reports, there is a delay of start folic acid use or no use at all during the pregnancy. This delay was observed also elsewhere, for example in Noriega study¹⁷. The Brazilian fortification program (ANVISA's RDC n. 344 since 2004) determined the acid folic addition of 0,15mg/100g of the wheat and corn powder. This level is comparable to American and Canadian (0,14mg and 0,15mg respectively), but lower than Chilean one (0,22mg). In addition, it was estimated that on South Brazil the home acquisition for this products and derivatives is around 144g/d, guarantying 0,217mg of folic acid, in contrast on North and Center Western regions this consumption was around 70g/d contributing only with 0,1mg of folate¹⁸. In this way, for evaluate of this program impact on reduction of NTDs is necessary consider that Brazil is a continental country and is characterized by diversity of cultural, ethnic and behavior values. So improvements on this program should be adapt to peculiarities of the place, diversifying the products for acid folic fortification and/or personalize the program for each country region.

Recurrence risk and the preventive effect of maternal folic acid intake in NTDs associated with syndromes and disorders may be different from those of nonsyndromic multifactorial NTDs¹⁴. And the author accent that perinatal identification of NTDs should alert health professionals to the syndromes and disorders associated with NTDs, aiming proper etiologic investigation and genetic counseling.

Final considerations

NTDs cause high morbimortality, justifying the periconceptional acid folic intake, the antenatal diagnosis, prompt management, including surgery for repair. And due to their presentation as isolated defect or at part of recognizable syndrome, proper investigation and

genetic counseling is fundamental. They also symbolize the potentially preventable congenital defects through politics acts like the acid folic fortification programs.

This article provides a minireview of syndromic encephalocele, and contribute with additional data with three unreported cases, two of them representing rare syndromes what reinforces the necessity of multidisciplinary team that include a medical geneticist.

Acknowledgments

We sincerely thank to the patients, and their parents for their kind cooperation during the course of the study as well to the persons from Exceptional's Parents and Friends Association – São Luis, Maranhão, Brazil that directly contributed for this work development and to the Mother and Child Health Post Graduation Program of Maranhão Federal University.

References

- ¹De Marco P, Merello E, Mascelli S, Capra V. Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects. *Neurogenetics*. 2006 Nov;7(4):201-221.
- ²Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 1005 Marc; 135C(1):88–94.
- ³Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar RALP, Lana AMA, Magalhães RL, Babeto LT. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. Neural tube defects and associated factors in liveborn and stillborn infants *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79(2): 129 – 134.
- ⁴Lynch SA. Non-multifactorial neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005 May 15;135C(1):69-76.
- ⁵Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285:2981-6.
- ⁶Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra MG, Nazer-Herrera J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 2003; 123A:123-8.
- ⁷Persad VL, van den Hof MC, Dubé JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167:241-5.
- ⁸Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360:2047-8.
- ⁹De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trends in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67:919-23.
- ¹⁰Naidich TP, Altman NR, Braffman BH, McLone DG, Zimmerman RA. 1992. Cephaloceles and related malformations. *Am J Neuroradiol* 13:655–690.
- ¹²Radmanesh F, Nejat1 F, Mahjoub F, El Khashab M. Congenital spinal tumor in a patient with encephalocele and hydrocephalus: a case report. *J Med Case Rep* 2011 Jan;5(9): 1-4.

- ¹³Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (V). *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;47(3):259-266.
- ¹⁴Verity C, Firth H, French-Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl I):i3-i8.
- ¹⁵Shaheen R, Fageih E, Sunker A, Morsy H, Al-Sheddi T, Shamseldin HE et al. Recessive mutations in DOCK6, encoding the guanidine nucleotide exchange factor DOCK6, lead to abnormal actin cytoskeleton organization and Adams-Oliver syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011 Aug;89(2):328-333.
- ¹⁶McGoey RR, Lacassie Y. Adams-Oliver syndrome in siblings with central nervous system findings, epilepsy, and developmental delay: refining the features of a severe autosomal recessive variant. *Am J Med Genet A.* 2008 Feb 15;146A(4):488-491.
- ¹⁷Staff AC, Løken EB, Holven K, Sygnestveit K, Vollset SE, Smeland S. Effects of public initiatives aimed at reducing neural tube defects with folic acid supplementation. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005 Feb 17;125(4):435-437.
- ¹⁸Santos LMP, Pereira MZ. The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects. *Cad Saúde Pública* 2007 Jan; 23(1):17-24.

ANEXOS

ANEXO A. Carta de Anuência Instituição - APAE São Luís/MA.



APAE - ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS - APAE DE SÃO LUÍS - MA.

Reconhecida de Utilidade Pública pelo Decreto Nº 94.054 de 24.02.87 e pela Lei Estadual Nº 3.186 de 29.01.71 e Municipal Nº 1978 de 10.09.71 - Registrada no C.N.S.S. 080.982 - Cadastrada no CNPJ sob o Nº 06.048.565/0001-25



FILIADA NA FEDERAÇÃO NACIONAL DAS APAEs sob nº 141/78

Carta de Anuência

DECLARAÇÃO

Eu, Eliana Lima Melo Rodrigues, presidente da APAE São Luís, declaro conhecer o conteúdo do projeto de Pesquisa intitulado: 'Estudo Genético-Clinico em indivíduos com atraso global do desenvolvimento e/ou deficiência intelectual, na APAE São Luís MA', que será realizado pela pesquisadora Maria Juliana Rodovalho Doriqui, médica geneticista, mestranda do Programa de Pós-graduação Saúde Materno-Infantil.

Para o citado projeto a APAE disponibilizará a estrutura física para atendimento clínico em Genética Médica a seguir: sala com mesa para exame clínico, balança, fita métrica, computador, impressora, câmera fotográfica, artigos de papelaria. A APAE também oferece para o sucesso do projeto, equipe multiprofissional engajada em prevenção. Ressalta-se que os exames complementares serão solicitados somente quando indicados clinicamente, e os mesmos serão cobertos pelo SUS ou pelo seguro-saúde (este último, caso o indivíduo o possua).

Ciente e de acordo,

São Luís, 14 de abril de 2009.

Presidente APAE São Luís MA



Universidade Federal do Maranhão
Hospital Universitário
Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer N° 030/10
Registro do CEP:205/09 **Processo N°: 005503/2009-10**
Pesquisador (a) Responsável: Zeni Carvalho Lamy
Equipe executora: Zeni Carvalho Lamy, Patrícia da Silva S. Carvalho, Juliana Rodvalho Doriqui.
Tipo de pesquisa: Projeto de Pesquisa
Instituição onde será desenvolvido: APAE – São Luís, MA
Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Federal do Maranhão analisou na sessão do dia **11.12.09** o Processo N°: **005503/2009-10**, referente ao projeto de pesquisa: **"ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO ATENDIDOS NA APAE - SÃO LUÍS-MA"**, tendo como pesquisador (a) responsável: **Zeni Carvalho Lamy**, cujo objetivo geral é **"Analisar os casos de atraso global de desenvolvimento (AGD) em crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de Genética Médica da APAE de São Luís/MA"**.

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / MS.

Solicita-se ao (à) pesquisador (a) o envio a este CEP, relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

São Luís, 24 de fevereiro de 2010


Profª Drª Dorlene Mª Cardoso de Aquino
Vice-Coordenadora do CEP-HUUFMA
Ethica homini habitat est