

# DEFEITOS CONGÊNITOS POR FATORES GENÉTICOS

Andressa Antunes Prado de França<sup>1</sup>  
Amanda Paiva Tavares  
Camila Ramos Machado  
Daniella Norbin Neves de Oliveira  
Ingrid Costa Rocha  
Júlia Mateus Peres



## RESUMO

**Introdução:** O presente estudo é uma revisão de literatura, em que foram analisados os aspectos das doenças congênitas Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Anemia falciforme e Fenilcetonúria. Esse enfoque é de grande importância, já que, desde 2005, os defeitos congênitos representam a segunda causa de mortalidade infantil em todas as regiões do Brasil.

**Objetivo:** Reunir informações acerca da etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamentos disponíveis para defeitos congênitos selecionados por suas causas genéticas. **Métodos:** Foram analisados artigos contendo definição, características e cuidados com as anomalias abordadas, a fim de identificar na literatura os fatores epidemiológicos, etiológicos, diagnósticos e seus possíveis tratamentos. **Resultados:** Constatamos que os defeitos congênitos são causados por fatores genéticos e ambientais, e que indivíduos que apresentam esses distúrbios possuem características próprias da patologia. O tratamento torna-se indispensável, porém a aceitação da sociedade é o principal desafio e fator de melhora na qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down. Alterações cromossômicas. Fenilcetonúria no Brasil. Anemia falciforme.

## INTRODUÇÃO

Segundo Horovit e Llerena<sup>(1)</sup>, sob a de-

1 [andressaapf@gmail.com](mailto:andressaapf@gmail.com)

nominação “defeitos congênitos”, incluem-se todas as anomalias funcionais ou estruturais decorrentes de fatores originados antes do nascimento, mesmo quando o defeito não é aparente no recém-nascido, sendo reconhecido somente mais tarde. Do ponto de vista biológico, os defeitos congênitos (DC) representam um grupo heterogêneo de distúrbios do desenvolvimento embrionário, com fatores etiológicos distintos, muitas vezes envolvidos simultaneamente. As condições genéticas monogênicas ou cromossômicas são responsáveis por 15% a 20% dos casos. A etiologia multifatorial, com componente genético poligênico associado a fatores ambientais, está implicada em outros 20%. Os teratógenos, em especial as infecções congênitas e a exposição a medicamentos, álcool e drogas ilícitas, são reconhecidamente responsáveis por cerca de 7% dos DC no Brasil<sup>(2)</sup>. A etiologia da anomalia permanece desconhecida em aproximadamente 50% a 60% dos casos<sup>(3)</sup>.

A prevalência geral dos DC no Brasil não difere daquela encontrada em outras regiões do mundo e, de modo geral, 2% a 5% dos recém nascidos brasileiros apresentam algum defeito<sup>(4)</sup>. De acordo com Jones KL<sup>(5)</sup>, as anomalias podem ser únicas ou múltiplas e, na prática clínica, habitualmente os DC são classificados em menores, quando as anomalias não acarretam consequências graves para o paciente do ponto de vista clínico ou estético, ou maiores, quando resultam em alterações anatômicas, funcionais ou estéticas graves, podendo, muitas vezes, levar à morte.

Os DC encontram-se entre as principais causas de mortalidade em regiões com taxa de mortalidade infantil inferior a 15 por mil, sendo responsáveis, nesse cenário, por cerca de 30% a 50% dos óbitos fetais perinatais e 20% dos óbitos neonatais<sup>(6)</sup>. Segundo Gomes e Costa<sup>(6)</sup>, na medida em que há melhor assistência pré e perinatal e maior controle das doenças infectocontagiosas, os DC passam a ser a principal causa de mortalidade ao longo do primeiro ano de vida. É o que acontece no Brasil, onde, desde 2005, os DC e as condições genéticas são a segunda causa de mortalidade infantil em todas as regiões do país. Além disso, muitas crianças com DC necessitam de mais de uma cirurgia corretiva, acarretando internações hospitalares e aumento do risco de intercorrências clínicas. Isso reforça o aspecto crônico dos DC, o que interfere diretamente na qualidade de vida da criança e da sua família<sup>(7)</sup>.

## OBJETIVO

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar os defeitos congênitos causados por fatores genéticos, assim como os aspectos abordados sobre as doenças e síndromes decorrentes de mutações genéticas, detalhando principalmente a Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Anemia Falciformes e Fenilcetonúria.

## METODOLOGIA

Com o intuito de adquirir embasamento teórico adequado a respeito de cada um dos distúrbios apresentados (Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Fenilcetonúria e Anemia Falciforme), foram feitas pesquisas em alguns artigos.

A seleção dos artigos sobre a Síndrome de Down foi baseada nos locais de busca Lilacs, Scielo e Pubmed. As palavras chaves usadas foram “Síndrome de Down” e “Alterações cromossômicas”, e o filtro usado foi o idioma português; assim, restaram 9 artigos dos quais 5 foram escolhidos por meio da leitura.

Para determinar os artigos sobre a Síndrome de Klinefelter, utilizou-se a plataforma

de pesquisa biblioteca virtual de saúde (BVS) e os descritores “síndrome de klinefelter”, sendo encontrados 3169 artigos. Então, utilizaram-se filtros para escolher artigos que tivessem sido publicados entre os anos de 2008 e 2014, com texto completo disponível em base de dados internacional e cujo assunto principal fosse a síndrome pesquisada (síndrome de Klinefelter). Foram, então, encontrados 320 artigos, dentre os quais 6 foram escolhidos de acordo com leitura do resumo disponível na plataforma.

Para a seleção do artigo sobre Fenilcetonúria foi consultada a base de dados bibliográficos SciELO, utilizando-se a palavra-chave “Fenilcetonúria no Brasil”. A busca foi feita no método integrado e na região do Brasil; dessa forma, restaram 13 artigos, dos quais o primeiro foi selecionado para a realização do trabalho.

Os artigos sobre Anemia Falciforme são revisões bibliográficas semiestruturadas, baseadas em consulta às bases de dados bibliográficos LILACS e SciELO. A expressão de pesquisa foi constituída pelos unitermos “*anemia falciforme*” e “*anemias*”. Como limites de pesquisa, foram estabelecidos o idioma português e o recorte temporal de 1992 até 2004, de forma que restaram 183 artigos. Esse recorte de tempo foi escolhido devido ao fato de os materiais selecionados terem sido publicados, em sua grande maioria, nesse espaço de tempo, e os poucos anteriores ao ano de 1992 não apresentarem dados relevantes para a pesquisa. A análise do material foi realizada após as leituras analítica e sintética, seguindo-se o fichamento. Em seguida, foram estabelecidas categorias temáticas para apresentação, as quais foram divididas da seguinte forma: “Características da doença” e “Processo fisiopatológico”. A partir desses critérios, foram escolhidos 3 artigos.

## RESULTADOS/DISCUSSÃO

### Síndrome de Down

#### *Etiologia*

Em 1866, o médico inglês Langdon Down, referindo-se a um tipo de retardo mental, ten-

tou descrever a aparência similar em 10% dos seus pacientes. As fendas palpebrais inclinadas e as faces achatadas e arredondadas o levaram a usar o termo “mongolismo”, devido a sua semelhança com certas características orientais. Entretanto, foi descoberto que essa semelhança é pura coincidência, e o termo “mongolismo” foi substituído<sup>(8)</sup>.

O cientista Jérôme Lejeune e seus colaboradores foram os primeiros a relacionarem a deficiência mental com uma alteração cromossômica. Seus resultados foram publicados na revista da Academia de Ciências da França<sup>(9)</sup>.

O termo “síndrome” significa um conjunto de sinais e sintomas que definem uma patologia ou condição, e “Down” faz referência ao sobrenome do médico e pesquisador que primeiro descreveu a relação dos sinais característicos da pessoa com SD.

### *Epidemiologia*

A síndrome de Down (SD) é causada por uma trissomia do cromossomo 21; é uma alteração genética que ocorre na formação do feto, especialmente no período de divisão celular. O número de cromossomos presente nas células de um ser humano normal é 46, sendo 23 de herança materna e 23 de herança paterna, e estes se dispõem em pares, formando 23 pares. Entretanto, no caso da Síndrome de Down, ocorre um erro na distribuição, e as células recebem 47 cromossomos<sup>(10)</sup>. A trissomia livre do cromossomo 21 se caracteriza, assim, como uma trissomia simples<sup>(11)</sup>.

A maioria dos casos de portadores da trissomia do 21 é causada pela não disjunção, resultando em um cromossomo extra. O cariótipo 47, XX, + 21 ou 47, XY, + 21 está presente em cerca de 95% dos casos das pessoas com síndrome de Down, que também pode ser caracterizada por uma translocação ou um mosaico. Esses casos possuem anormalidades cromossômicas que podem apresentar um número normal de cromossomos, porém existe alteração<sup>(12)</sup>.

O mosaicismo do cromossomo 21 é responsável pela SD em 2% a 4% dos afetados. Estes apresentam dois tipos de células, um com

número normal de cromossomos (46) e outro com 47 cromossomos devido à trissomia do cromossomo 21. A principal causa do mosaicismo é a não disjunção do cromossomo 21 durante o processo da mitose (divisão das células somáticas) no embrião<sup>(13)</sup>.

A translocação é a transferência de parte de um cromossomo para um cromossomo não homólogo. O processo requer a quebra de ambos os cromossomos, com reconstituição em uma disposição anormal. Muitas vezes, as translocações são recíprocas. As translocações produzem cerca de 5% dos casos de Síndrome de Down, dos quais 45% são herdados. Quase todas as translocações que resultam na Síndrome de Down são Robertsonianas e geralmente ocorrem entre os grupos D e G, a maioria envolvendo o cromossomo 21 e 14<sup>(14)</sup>.

Os portadores da Síndrome de Down apresentam aspecto típico: têm uma prega epicântica, olhos amendoados, nariz largo, baixa estatura, ossos curtos e largos, língua protusa, mãos curtas e grossas, com uma única prega simiesca na palma da mão, além de um enfraquecimento geral dos ligamentos articulares, cabeça pequena e arredondada, achatada na parte posterior, pescoço curto; as pálpebras inferiores são pregadas, os membros mostram-se flácidos, e ainda apresentam falta de elasticidade da musculatura<sup>(15)</sup>.

Além dos aspectos físicos e comprometimento intelectual, outros problemas de saúde podem acometer o portador da SD: cardiopatia congênita, hipotonia, problemas de audição, de visão, alterações na coluna cervical, distúrbios da tireoide, problemas neurológicos, obesidade e envelhecimento precoce. De acordo com um estudo feito por Heide et al., entre 1984 e 1987, em 190 pacientes portadores de SD foi encontrado em 30% um ou mais episódios de pneumonia, em 62%, otites, foliculites dérmicas em 3-4% e em 5% a 6% infecções por fungos da pele e unhas, relacionando o aparecimento mais frequente dessas patogenias com a Síndrome<sup>(16)</sup>.

### *Diagnóstico*

O diagnóstico da Síndrome de Down pode

ser realizado durante o período pré-natal e permite evidenciar a presença ou não da síndrome no feto. Esse diagnóstico durante a gravidez é de suma importância para a preparação psicológica dos pais, orientações sobre as condutas pré-natais e pós-natais.

As principais indicações para o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal são: idade materna avançada (acima de 35 anos), histórico familiar com a Síndrome de Down, um dos pais portador de translocação cromossômica envolvendo o cromossomo 21, malformações fetais diagnosticadas pelo ultrassom e testes de triagem pré-natal alterados. Dentre os métodos não invasivos, destacam-se a triagem do soro materno e o diagnóstico por imagem, que não é considerado um diagnóstico confirmatório mas um indicador de risco<sup>(17)</sup>.

É necessário determinar em cada paciente se a SD ocorre devido à presença de três cromossomos livres (trissonomia simples) ou de dois livres e um translocado (translocação). A trissonomia simples geralmente não se repete caso o casal tenha outros filhos, enquanto a translocação pode ser recorrente. O exame de cariótipo é fundamental para orientar o aconselhamento genético e o risco de recorrência da doença<sup>(18)</sup>.

### *Tratamento*

Em 2009, o Ministério da Saúde brasileiro instituiu a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, preconizando o acompanhamento de indivíduos com doenças geneticamente determinadas e anomalias congênitas na Atenção Básica ou Primária à Saúde (APS). Notadamente em relação à SD, os profissionais da APS devem estar aptos a estabelecerem um vínculo com o paciente e a família, uma vez que existe uma influência do ambiente no desenvolvimento psicológico da criança, portanto é necessário existir uma boa base familiar, para dar suporte ao desenvolvimento dos portadores de SD<sup>(19)</sup>.

É necessário o apoio e acompanhamento de uma equipe multidisciplinar, devido aos amplos sintomas da SD. Esse acompanhamento com

o cuidado compartilhado diz respeito ao trabalho em equipe multiprofissional que constrói o diagnóstico e o projeto terapêutico, define metas terapêuticas, reavalia e acompanha o processo terapêutico em conjunto.

A saúde da pessoa com SD está diretamente relacionada aos seus hábitos de vida, portanto o trabalho dos profissionais da saúde deve se direcionar à promoção de estilos de vida saudáveis no núcleo familiar. Para isso, utiliza-se a estratégia de educação em saúde junto à família, apostando no seu protagonismo e autonomia para compartilhar o cuidado com a pessoa com SD, e dessa forma promover indiretamente também a saúde da família<sup>(19)</sup>.

## **Síndrome de Klinefelter**

### *Etiologia*

A síndrome de Klinefelter é um distúrbio genético cromossômico, ou seja, está relacionada com alterações numéricas no conjunto de cromossomos de um indivíduo. Nesse caso, o indivíduo portador apresenta no seu cariótipo (conjunto cromossômico) um cromossomo X a mais. Dessa maneira, o cariótipo do indivíduo com a referida síndrome é 47, XXY ou 44 AA + XXY<sup>(20)</sup>.

A doença caracteriza-se citogeneticamente pela presença de um cromossomo X extra (47, XXY), que ocorre em cerca de 90% dos casos. Porém, já foram descritas variantes da SK, como o mosaicismo (46, XY/47, XXY) e outras aneuploidias mais raras (48, XXXY, 48, XXYY, 49, XXXXY)<sup>(28)</sup>.

Em cerca de metade dos casos de síndrome de Klinefelter, o cromossomo extra é de origem paterna. Esses erros surgem devido à não disjunção na meiose I, quando de origem paterna, e é mais comum na meiose I, do que na meiose II quando de origem materna<sup>(30)</sup>.

Alguns estudos têm demonstrado um risco aumentado de síndrome de Klinefelter relacionado com a avançada idade materna e paterna<sup>(25)</sup>. Essa ideia se deve ao risco de haver maiores taxas de erros não disjunção meiótica em gametas envelhecimento. Por isso, os indivíduos de idade avançada geralmente utilizam tecnologias de reprodução assistida para evitar

esse tipo de problema <sup>(27)</sup>.

Além disso, tem sido demonstrado que indivíduos inférteis têm mais anormalidades cromossômicas em seus gametas em comparação com indivíduos férteis <sup>(27)</sup>. Anormalidades cromossômicas no esperma dos homens com parâmetros seminais anormais foram observados, apesar de um cariótipo normal, particularmente para os cromossomos sexuais. Um maior risco de produzir um 47, XXY na concepção pode existir apesar da utilização da reprodução assistida <sup>(30)</sup>.

### *Epidemiologia*

A síndrome de Klinefelter (SK) é a anomalia de cromossomos sexuais mais comum em homens, com uma prevalência estimada de um em cada 600 homens nascidos vivos <sup>(23)</sup>.

Apesar disso, para um casal que possui um filho portador dessa síndrome, o risco de nascer outro filho sindrômico é igual ou inferior a 1%. Estudos familiares são habitualmente desnecessários, salvo em raras situações <sup>(22)</sup>.

Os portadores da Síndrome de Klinefelter possuem função sexual normal, mas não podem produzir espermatozoides (Azoospermia), devido à atrofia dos canais seminíferos, o que os torna estéreis. Apresentam como fenótipo: hipodesenvolvimento (baixo desenvolvimento) dos caracteres sexuais secundários masculinos e podem apresentar algumas características femininas tais como desenvolvimento de mamas. As características fenotípicas geralmente presentes são: estatura elevada; índice de massa corpórea de baixa a média (são magros); braços relativamente longos; pênis pequeno; testículos pouco desenvolvidos, devido à esclerose e hialinização dos túbulos seminíferos; pouca pilosidade no púbis; níveis elevados de LH (Hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante); diminuição no crescimento de barba; ginecomastia (crescimento das mamas), devido aos níveis de estrogênio (hormônio feminino) mais elevados do que os de testosterona (hormônio masculino)<sup>(26)</sup>.

Os achados clínicos principais, presentes em quase todos os indivíduos com SK, são os testículos pequenos, a azoospermia e o au-

mento das gonadotrofinas, em especial do folliclestimulatinghormone (FSH); porém, outros achados, como ginecomastia, atraso puberal, pilificação pubiana e corporal diminuídas, micropênis, alta estatura, aumento da envergadura em relação à estatura, distúrbios de aprendizado, doenças psiquiátricas, doença venosa periférica, obesidade abdominal, síndrome metabólica, maior risco de doenças autoimunes e câncer, podem ser observados com diferentes frequências de acordo com a população avaliada, a faixa etária incluída e o cariótipo encontrado <sup>(31)</sup>.

Os pacientes com mosaïcismo apresentam fenótipo menos grave, porém sem diferença na morbidade e mortalidade<sup>(24)</sup>.

Os pacientes com cariótipo 48, XXXY e 49, XXXXY apresentam fenótipo mais grave, em especial quanto ao comprometimento intelectual e na associação com malformações, porém também sem aparente aumento da mortalidade <sup>(32)</sup>.

### *Diagnóstico*

A Síndrome de Klinefelter foi diagnosticada pela primeira vez há cerca de 70 anos, mas, por causa de fatores como a baixa procura por atendimento médico pelos pacientes e desatenções por parte do profissional médico ocorridas durante diagnóstico, é uma doença pouco diagnosticada. Por isso, apenas cerca de 25% de todos os pacientes adultos com SK são diagnosticados; a maioria durante a investigação de infertilidade e/ou hipogonadismo; e menos de 10% de todos os casos com SK são diagnosticados antes da puberdade <sup>(20)</sup>.

Recém-nascidos com 47, XXY (KS) geralmente apresentam um fenótipo masculino normal. Porém, cirurgiões atentos podem suspeitar XXY (KS) em uma criança com criptorquidia bilateral, mas, excetuando-se esses casos, não há sinais ou sintomas específicos que levem ao diagnóstico nessa fase da vida. <sup>(23)</sup>

Durante a infância, atraso do desenvolvimento, perturbações do discurso, perturbações comportamentais ou crescimento excessivo podem levar a uma suspeita de uma doença genética. Porém, apenas aproximadamente 10% dos casos são identificadas antes da

puberdade <sup>(23)</sup>.

Nos meninos peripuberais o diagnóstico deve ocorrer devido ao pequeno desenvolvimento puberal ou falta deste; ginecomastia e testículos pequenos, ou como em fases anteriores de distúrbios comportamentais ou de crescimento. Porém, esse diagnóstico ocorre na minoria dos casos, sendo o mais comum a identificação dos pacientes com XXY na idade adulta durante processamento de diagnóstico para a infertilidade, ou por causa do hipogonadismo ou ginecomastia<sup>(21)</sup>.

### Tratamento

O tratamento médico de pacientes com XXY é uma tarefa multidisciplinar que pode envolver vários profissionais da saúde, inclu-

do endocrinologistas pediátricos, endocrinologistas / andrologistas, urologistas, especialistas em infertilidade, geneticistas clínicos, fonoaudiólogos, fisioterapeutas e psicólogos, terapeutas ocupacionais com especialistas em saúde, auxiliares e profissionais da educação quando necessário. O tratamento médico deve ser organizado de acordo com os desafios e problemas específicos da idade do paciente com XX <sup>(21)</sup>.

### Fenilcetonúria

#### Etiologia

A fenilcetonúria é uma doença metabólica transmitida geneticamente de forma autossômica recessiva. É causada pela deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase, e o não tratamento é associado com o alto risco do

Infância (0-2 anos)	<ul style="list-style-type: none"><li>• A confirmação do cariótipo de sangue se diagnóstico pré-natal</li><li>• Medição de T, LH, FSH, inibina B, e HAM aos 3 meses de idade</li><li>• Tratamento de criptorquidia e micropênis se presente</li></ul>
Infância (3-10 anos)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aconselhamento genético e apoio psicológico aos pais</li><li>• Medição anual de altura e altura do assento</li><li>• DXA digitalização (1-2 vezes durante a infância se a criança coopera)</li><li>• Foco especial em nutrição e exercício físico</li><li>• Fisioterapia quando necessário</li><li>• Terapia da fala e formação social, quando necessário</li><li>• Apoio psicológico</li><li>• Escola de suporte para aprendizagem</li></ul>
Puberdade	<ul style="list-style-type: none"><li>• Leve suplementação de andrógenos</li><li>• Coleta de sêmen e criopreservação de espermatozoide moveis no ejaculado</li><li>• Recomendações de exercício e estilo de vida</li><li>• A suplementação com cálcio / vitamina D, se necessário</li><li>• DXA digitalização para a mineralização óssea e composição corporal (2-3 X no ano)</li></ul>
Maioridade	<ul style="list-style-type: none"><li>• Monitorar hematócrito, parâmetros hepáticos, PSA, nadir T durante o tratamento</li><li>• Monitorar HbA1C, cálcio e vitamina D</li><li>• DXA digitalização para a mineralização óssea e composição corporal (2-3 X no ano)</li><li>• Aconselhamento em matéria de problemas de fertilidade</li><li>• Coleta de sêmen e criopreservação de espermatozoide moveis no ejaculado</li><li>• Apoio psicológico</li><li>• Orientação quanto ao estilo de vida, risco de doenças metabólicas, câncer de mama, doenças cardiovasculares e auto-imunes</li></ul>

Fonte: Aksglaede L et al., 2011).

desenvolvimento cognitivo prejudicado <sup>(33)</sup>.

Não há anormalidades aparentes ao nascimento, pois o fígado materno protege o feto <sup>(34)</sup>. Os níveis sanguíneos de fenilalanina do recém-nascido fenilcetonúrico começam a aumentar após alimentação proteica, incluindo o leite materno, sendo significativo já nas primeiras semanas <sup>(35)</sup>.

As crianças não tratadas não conseguem atingir os marcos necessários iniciais de desenvolvimento, podendo apresentar comprometimento progressivo na função cerebral. Sintomas como irritabilidade, dificuldade de aprendizado, falta de atenção, distúrbios comportamentais, hiperatividade e crises convulsivas aparecem entre os 6 e 18 meses de vida <sup>(35)</sup>.

A manifestação clínica mais grave é o retardo mental <sup>(36)</sup>. De acordo com Waitzberg <sup>(36)</sup>, um paciente pode perder, em média, cinco unidades de Quociente de Inteligência (QI) a cada 10 semanas de atraso no tratamento.

Isso ocorre porque a fenilalanina e seus catabolitos, em excesso, têm efeito tóxico nas funções somáticas e do sistema nervoso central, interferem na síntese proteica cerebral e mielinização, diminuem a formação de serotonina e alteram a concentração de aminoácidos no líquido. Essas alterações determinam a perda de funções, especialmente da capacidade intelectual do portador <sup>(37)</sup>.

Anormalidades eletroencefalográficas; o odor característico na pele, nos cabelos e na urina, devido ao acúmulo de fenilacetato; a tendência à hipopigmentação e eczema completam o quadro clínico. Porém, se detectadas ao nascimento e tratadas imediatamente, as crianças acometidas não exibem quaisquer dessas anormalidades <sup>(38)</sup>.

Investigações neuropsicológicas confirmaram a relação entre a disfunção e a degeneração de tecidos nervosos brancos do cérebro e que a utilização da dieta restrita em fenilalanina é eficaz na prevenção da deterioração neurológica e/ou psiquiátrica <sup>(39-42)</sup>.

### *Epidemiologia*

A prevalência da doença (Tabela 1) varia, mundialmente, conforme a população analisada.

Os números, em geral, vão de 1 caso para cada 10 mil ou 30 mil nascidos-vivos. É mais frequente em caucasianos e menos frequente em judeus Askenazi. Na Finlândia, praticamente não existe; na Islândia há uma incidência de 1:6000; e no Japão, 1:60000 <sup>(40)</sup>.

**Tabela 1** – Ocorrência mundial de fenilcetonúria por região ou grupo étnico.

Regiões geográficas ou grupos étnicos	Incidência (casos/ milhão de nascimentos)	Prevalência
Turquia	385	1:2 597
Judeus Iemenitas	190	1:5 263
Escócia	190	1:5 263
Tcheco Eslováquia	150	1:6 666
Polônia	130	1:7 692
Hungria	90	1:11 111
Dinamarca	85	1:11 764
França	75	1:13 330
Noruega	70	1:14 285
Inglaterra	70	1:14 285
Itália	60	1:16 666
China	60	1:16 666
Canadá	45	1:22 222
Brasil	40	1:24 780
Suécia	25	1:40 000
Japão	7	1:142 857
Judeus Asquenazes	5	1:200 000
Finlândia	5	1:200 000

Fonte: Carvalho<sup>1</sup>, adaptado de Scriver et al<sup>14</sup>.

No Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei Federal nº 8069, de 13 de julho de 1990) determina que os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, quer públicos ou particulares, procedam a exames visando ao diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais <sup>(41)</sup>.

Alguns estados criaram seus programas a partir dessa data, realizando gratuitamente o exame. As Secretarias de Saúde dos estados iniciaram a criação dos programas estaduais de triagem neonatal em torno de 1992-1993. O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) <sup>(44)</sup> foi criado em 6 de junho de 2001 e implantado em outubro do mesmo ano. Problemas, como difícil acesso e carência de profissionais

habilitados, dificultam o funcionamento do programa.

Segundo levantamento feito no Brasil por Carvalho <sup>(43)</sup>, em 2001 foram triadas 1.251 milhões de crianças, constatando-se 79 casos positivos para fenilcetonúria e prevalência de 1:15.839. Em 2002 foram triadas 1,382 milhões de crianças, constatando-se 56 casos positivos e prevalência de 1:24.780. Os dados de 2001 e 2002, levantados pela Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal, referem-se a 18 dos 27 estados brasileiros. Faltaram os estados do Amazonas, Amapá, Mato Grosso, Pará, Piauí, Rio Grande do Norte, Roraima, Sergipe e Tocantins.

Ramalho et al. <sup>(44)</sup> fizeram um levantamento da evolução do programa de triagem neonatal para a fenilcetonúria em Sergipe, no período de 1995 a 2003. A cobertura, em 2003, para o interior, foi de 67%, e de 85% para a Capital, contra 5% e 42%, respectivamente, em 1995.

No Brasil, a maior dificuldade na obtenção dos dados de prevalência é que não há informações centralizadas. Para reunir as informações, foi necessário fazer uma pesquisa junto ao Ministério da Saúde (Brasília) e aos centros de tratamento de portadores de fenilcetonúria, em 11 estados brasileiros. Nos demais estados, não foi constatado controle da doença.

Para efeito desse levantamento, foram considerados portadores de fenilcetonúria crianças com diagnóstico detectado pela triagem neonatal ou tardiamente, em tratamento nos centros de atendimento de cada estado (não considerando a origem dos pacientes, visto que alguns centros de tratamento recebem pacientes de diversos estados brasileiros). Os Portadores de fenilcetonúria dos estados menos equipados necessitam deslocar-se para outros estados com frequência, em busca de assistência e controle. Constatou-se que, no Brasil, fazem parte do controle e assistência 1.225 casos, distribuídos conforme o apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Portadores de fenilcetonúria em tratamento no Brasil.

Regiões	Estados	Portadores de PKU*	Habitantes**
		n	
Sul	RS	82	10 187 798

	SC	37	5 356 360
	PR	103	9 563 458
Sudeste	SP	580	37 032 403
	MG	118	17 891 494
	RJ	205	14 391 282
	ES	17	3 097 232
Centro-Oeste	MS	6	2 078 001
	MT	4	2 504 353
	GO	29	5 003 228
	DF	28	2 051 146
Nordeste	BA	16	13 070 250
	Outros	***	34 671 461
Norte	Todos	***	12 900 704
Total nacional		1 225	

\*PKU= fenilcetonúria; \*\* Número de habitantes por região brasileira<sup>25</sup>; \*\*\* Não há controles/registros completos.

Segundo levantamento da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN), apresentado em novembro de 2001, em Curitiba, PR, no 1º Congresso Brasileiro de Triagem Neonatal, em pesquisa efetuada em dez estados brasileiros (São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Goiás, Minas Gerais, Bahia, Santa Catarina, Maranhão), com 95% de resposta, até o ano de 2000 haviam sido triadas 13,32 milhões de crianças para investigação de fenilcetonúria, sendo detectados 861 casos positivos e prevalência de 1:15.500. Dos que responderam à SBTN, apenas quatro serviços iniciaram o tratamento antes de a criança completar 30 dias.

Nos dados preliminares do PNTN, informados pelo grupo técnico de assessoria em triagem neonatal do Ministério da Saúde, publicados em 2003, constam 31 Serviços Regionais de Triagem Neonatal (SRTN) credenciados, em 23 dos 27 estados brasileiros. Nesses serviços regionais, estão em acompanhamento 985 pacientes com fenilcetonúria <sup>(45)</sup>.

Considerando-se as informações divulgadas pelos órgãos oficiais e comparando-as com os resultados obtidos na pesquisa com os centros de tratamento para fenilcetonúria, somados à inexistência de controles de algumas regiões e ao pouco tempo da obrigatoriedade do teste para a detecção da doença, conclui-se que não



se tem conhecimento de todos os casos brasileiros, principalmente de portadores de mais de 15 anos de idade.

### Diagnóstico

A doença é detectada pelo “teste do pezinho”, cuja obrigatoriedade, para todo o território brasileiro, consta no Estatuto da Criança e do Adolescente, inciso III do Artigo 10 da Lei nº 8069, de 13/07/1990<sup>(47)</sup>.

Baseando-se nos conhecimentos atuais, o diagnóstico precoce de fenilcetonúria e o controle da doença, com tratamento dietético adequado, seriam possíveis se todos os recém-nascidos pudessem ter acesso à triagem neonatal<sup>(47)</sup>.

### Tratamento

O tratamento dietético deve ser mantido durante toda a vida, já que os níveis de fenilalanina podem estar altos, mesmo após o desenvolvimento neurológico completo do indivíduo e alteração das funções cognitivas. Moats et al.<sup>(47)</sup>, em estudo com 10 mil casos de pessoas com fenilcetonúria nos Estados Unidos, constataram que recém-nascidos diagnosticados e tratados com dieta restrita em fenilalanina têm desenvolvimento neurológico normal.

De acordo com Fauci et al.<sup>(38)</sup>, diversas mulheres com fenilcetonúria, e que foram tratadas desde a lactância, chegaram à idade adulta e engravidaram. Se os níveis de fenilalanina não forem estritamente controlados antes e no decorrer da gravidez, a criança estará sob o risco da fenilcetonúria materna. Ao nascimento, essas crianças apresentam microcefalia e risco aumentado de defeitos congênitos.

Segundo Karam<sup>(48)</sup>, a triagem neonatal permite o diagnóstico e o tratamento precoce, sendo possível o desenvolvimento de uma geração de mulheres intelectualmente normais e capazes de reproduzir.

Em estudos de Cerone et al.<sup>(49)</sup>, avaliando a aceitabilidade e adequação nutricional da mistura de aminoácidos livre de fenilalanina, o crescimento normal foi mantido.

Os alimentos permitidos na alimentação de fenilcetonúricos são os que contêm baixos

teores de fenilalanina (zero a 20mg PHE/100g de alimento). Estão incluídos: mel, balas de frutas e de gomas, pirulitos de frutas, picolés de frutas, algodão-doce, geleias de frutas, goiabada; farinha de tapioca, polvilho de mandioca, sagu. Entre as bebidas estão os sucos de frutas artificiais, refrigerantes isentos de aspartame, groselha, café, chá; e alguns cremes e pudins nos sabores baunilha, morango e caramelo e pós para *milkshake* isentos de PHE.<sup>(38)</sup>

Os alimentos proibidos na fenilcetonúria são os que têm alto teor de fenilalanina. Entre estes estão as carnes e derivados, o feijão, ervilha, soja, grão-de-bico, lentilha, amendoim, leite e derivados, achocolatado, ovos, nozes, gelatinas, bolos, farinha de trigo, alimentos industrializados com altos teores de fenilalanina, pães em geral, biscoitos, e alimentos para fins especiais contendo aspartame<sup>(38)</sup>.

Alimentos com médio teor de fenilalanina (10 - 200mg PHE/100g do alimento) podem ser fornecidos na dieta, de acordo com a prescrição desse aminoácido. Esses alimentos são as massas feitas sem ovos e com farinha de trigo de baixo teor de proteína, arroz, batata-inglesa, batata-doce, batata-salsa, mandioca, cará, abóbora, abobrinha, berinjela, beterraba, brócolis, cenoura, chuchu, couve-flor, jiló, quiabo, repolho, vagem, tomate, pepino, pimentão, cebola, folhosos e frutas em geral. As quantidades toleráveis de ingestão desses alimentos são determinadas pela idade, tolerância individual e níveis séricos apresentados periodicamente.<sup>(38)</sup>

Segundo Sarkissian e Gaméz<sup>(33)</sup> tratamentos alternativos como a administração de tetra-hidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) ou a terapia de substituição enzimática com fenilalanina amônia liase recombinante (PAL) têm sido propostos para a fenilcetonúria, mas ainda estão em fase experimental. A enzima converte PHE a metabólitos não tóxicos, como ácido transcinnâmico sendo o seu teste terapêutico um uso hipotético de tratamento muito importante. A administração pode ser oral ou subcutânea, mas o uso prolongado tem levado a uma resposta imune. Novas preparações da PAL estão sendo estudadas para minimizar o efeito.

## Anemia falciforme

### Etiologia

A anemia falciforme é uma hemoglobi-nopatia decorrente de uma mutação responsá-vel pela substituição do ácido glutâmico pela valina, resultando em uma hemoglobina com características físico-químicas alteradas<sup>(51)</sup>. Essa doença se caracteriza por uma anemia hemo-lítica crônica grave, que ocorre em pessoas homocigotas para o gene falciforme. Na anemia ocorre a troca do ácido glutâmico porvalina no 6º resíduo da cadeia beta da hemoglobina. Essa alteração dá origem a uma hemoglobina anormal, a hemoglobina “S” (Hb s).<sup>(50)</sup>

A Hbs tem característica química especial, pela qual a desoxigenação da hemácia causa sua polimerização, alterando a morfologia do glóbulo o que facilita seu empilhamento em monofilamentos e agregações em cristais alongados, deformando a membrana citoplasmática e levando a célula a tomar a forma de foice<sup>(51)</sup>.

A precipitação e formação de longos cris-tais no interior dos eritrócitos, quando expostos a concentrações muito baixas de oxigênio, resulta em alongamento e estruturação dos eritrócitos na forma de foice, lesões na membrana celular, tornando os eritrócitos frágeis e diminuindo a sua sobrevivência que varia de 15 a 25 dias, sendo o normal ter uma sobrevivência de 120 dias<sup>(52)</sup>.

### Epidemiologia

Doença foi descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick<sup>(55,56)</sup> e é originada por uma mu-tação no cromossomo 11<sup>(56)</sup> que resulta na substituição de um ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia β da globina, dando origem à hemoglobina S. Os eritrócitos cujo conteúdo predominante é a hemoglobina S assumem, em condições de hipó-xia forma semelhante à de uma foice decorren-te da polimerização da hemoglobina S<sup>(55)</sup>.

Os eritrócitos em foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando tanto em obstrução do fluxo sanguíneo capilar como em sua própria destruição precoce. Este mecanismo fisiopatológico acarreta graves ma-

nifestações clínicas, com maior frequência após os 3 meses de idade<sup>(57)</sup>. Durante os 6 primeiros meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido aos altos níveis de hemoglobina F<sup>(56)</sup>, principal tipo de hemoglobina produzida pelo feto em que possui alta afinidade com o oxigênio, sendo mais eficiente no seu transporte.

A mortalidade entre crianças menores de 5 anos com anemia falciforme é de cerca de 25 a 30%, e a maioria das mortes neste grupo é secundária a infecções fatais, sequestro esplênico ou crises aplásticas<sup>(54)</sup>. As maiores taxas de mor-talidade ocorrem nos 2 primeiros anos de vida.

O exame de triagem neonatal (teste do pezinho) vem demonstrando ser um passo importante para a diminuição dessas taxas, pois permite a identificação precoce da doença e um tratamento e profilaxia adequada.<sup>(54,56)</sup>

A doença falciforme manifesta-se em indivíduos homocigóticos para a hemoglobina S e em combinação com outras hemoglobinas anormais, o que pode resultar em doença falciforme com diversos graus de gravidade: co-herança com um gene da hemoglobina C (SC), um gene da β+ talassemia (SAF), ou um gene da β°talassemia (SF)<sup>(55)</sup>. As infecções são as complicações mais frequentes nos indivíduos com anemia falciforme<sup>(53)</sup>.

Na infância pode ocorrer uma esple-nomegalia decorrente da congestão na polpa vermelha pelo sequestro de eritrócitos falciza-dos nos cordões esplênicos e sinusóides, que evolui com a formação de trombose e infartos, causando atrofia e fibrose do órgão. Este quadro clínico, denominado de auto-esplenectomia, ocorre geralmente até os 5 anos de idade<sup>(57,58)</sup>. Mesmo antes da autoesplenectomia, a capa-cidade fagocítica mediada por opsoninas e a produção de anticorpos são afetadas em consequência da persistente agressão esplê-nico<sup>(61)</sup>, levando à asplenia funcional, que se torna permanente em torno do sexto ao oitavo ano de vida<sup>(60)</sup>. Como consequência da asplenia, haverá uma maior susceptibilidade a infecções por organismos encapsulados, notadamente o Haemophilus influenzae tipo b (Hib) e o pneu-

mococo<sup>(60,61)</sup>.

Essas infecções podem desencadear ou intensificar as crises de falcização, já que favorecem a produção de citocinas inflamatórias e aumentam a expressão das moléculas de adesão endoteliais, a adesão das células falciformes e dos polimorfonucleares no endotélio vascular.<sup>(60)</sup>

### *Diagnóstico*

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme é feito através de eletroforese de hemoglobina. As cadeias  $\beta$  globínicas são detectáveis em fase precoce da vida fetal, a partir da 10ª a 12ª semana de gravidez, o que possibilitaria o diagnóstico pré-natal<sup>(55)</sup>.

O diagnóstico precoce possibilita o acompanhamento da criança antes do surgimento dos sintomas e suas complicações, o que permite iniciar a profilaxia antibiótica desde os 3 meses de vida juntamente com a vacinação<sup>(53,54,62)</sup>.

### *Tratamento*

Na anemia falciforme não existe tratamento específico<sup>(64)</sup>. As manifestações clínicas devem-se a dois fenômenos principais: o da oclusão vascular pelos glóbulos vermelhos seguida de infarto nos diversos tecidos e órgãos, e o da hemólise crônica e seus mecanismos compensadores. Esses eventos associados terminam por lesar diversos tecidos e órgãos como: pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina, pele, e causam ainda alterações no crescimento seguido de atraso na evolução da puberdade. Este fenômeno da vaso-oclusão aumentada o risco a infecções graves<sup>(66)</sup>.

O acompanhamento ambulatorial visa não só a avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas, a fim de precocemente serem detectadas alterações, mas também a orientação do paciente e de seus familiares sobre a doença. O vínculo da família com a equipe de saúde facilita a compreensão sobre a doença.<sup>(64)</sup>

O tratamento da doença deve ser iniciado nos dois primeiros meses de vida. Os pais, desde a primeira consulta, devem ser orientados quanto à importância de manter hidratação e nutrição adequadas e de conhecer os níveis

de hemoglobina e sinais de palidez. Os familiares devem ser alertados sobre a importância da prevenção das infecções, através das vacinações e do uso da penicilina profilática. O aconselhamento genético poderá ser oferecido caso os pais o desejarem<sup>(64)</sup>.

Os pais ou responsáveis devem ser instruídos de que o sequestro caracteriza-se por um quadro de instalação abrupta com palidez e aumento do volume do baço com dor abdominal, fraqueza súbita, podendo ser desencadeado com processos infecciosos. É importante que aprendam a palpar o baço, a fim de que possam identificar precocemente o sequestro esplênico, fato este que reduz de forma significativa a mortalidade dessas crianças<sup>(55,65)</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Através deste estudo, houve uma melhor compreensão dos defeitos congênitos por fatores genéticos que descrevem distúrbios comportamentais e funcionais presentes no nascimento, mas não se pode descartar a influência dos fatores ambientais. Cada tipo de malformação apresenta fenótipos típicos para os afetados, além de características psicológicas diferenciadas de uma pessoa cromossomicamente normal.

Doenças como Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Fenilcetonúria, Anemia Falciforme, dentre outras, são doenças congênitas que permitem ao indivíduo, em tratamento, ter uma vida rotineira, porém trata-se de crianças necessitadas de mais carinho e atenção no ambiente familiar e social.

É muito importante que a família do portador da síndrome tenha o maior conhecimento possível sobre a sua condição, para que, dessa forma, o indivíduo possa viver da forma mais normal possível. Ambiente familiar inclusivo é a base para o bem-estar e a segurança das crianças com necessidades especiais. Trata-se de uma condição necessária, porém nem sempre suficiente, para a inclusão na escola e na sociedade e também garante melhor qualidade de vida ao indivíduo.

## REFERÊNCIAS

1. Horovitz DD, Llerena Jr JC, Mattos RA. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. *Cad. Saude Publica*. 2005; 21:1055-64.
2. Schüler-Faccini L, Leite JC, Sanseverino MT, Peres RM. Evaluation of potential teratogens in Brazilian population. *CiencSaude Coletiva* 2002;7:65-71.
3. Maciel EL, Gonçalves EP, Alvarenga VA, Polone CT, Ramos MC. Epidemiological profile of congenital malformations in Vitória, Espírito Santo, Brazil. *CadSaudeColet* 2006;14:507-18.
4. Righetto AL, Huber J, Machado JC, Melo DG. Congenital abnormalities: validation of birth certificates in a maternity of Ribeirão Preto, São Paulo. *Pediatria (São Paulo)* 2008;30:159-64.
5. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
6. Gomes MR, Costa JS. Infant mortality and congenital abnormalities in the Municipality of Pelotas, state of Rio Grande do Sul, Brazil: ecologic study in the period 1996-2008. *EpidemiolServSaude* 2012;21:119-28.
7. Polita NB, Ferrari RA, Moraes PS, Sant'Anna FL, Tacla MT. Congenital anomalies: hospitalization in a pediatric unit. *Rev Paul Pediatr* 2013;31:205-10.
- 8- KAMINKER P, ARMANDO R. Síndrome de Down: Primeira parte: enfoque clínico-genético. *Arch. argent. pediatr.* 2008; 106(3):249-259. ISSN 1668-3501.
- 9- Schwartzman JS (1999). Generalidades. Em J. S. Schwartzman (Org.), Síndrome de Down (p. 16-31). São Paulo: Mackenzie.
- 10- Thompson M, McClannan R, Willard H. Thompson & Thompson Genética Médica. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 1993.
- 11- Brunoni, D. (1999). Aspectos epidemiológicos e genéticos. Em J. S. Schwartzman (Org.), Síndrome de Down (p. 32-43). São Paulo: Mackenzie.
- 12- Schwartzman JS (1999b). Generalidades. Em J. S. Schwartzman (Org.), Síndrome de Down (p. 16-31). São Paulo: Mackenzie.
- 13- Silva NL, Dessen MA. Síndrome de Down: etiologia, caracterização e impacto na família. *Interação em Psicologia*, 2002, 6(2), p. 167-176
- 14- Siqueira V, Moreira V. Saúde & Ambiente em Revista, Duque de Caxias, v.1, n.1, p.23-29, jan-jun 2006
- 15- Lima, C.P. Genética Humana, Editora Harbara 1996.
- 16- MOREIRA, Lília MA; EL-HANI, Charbel N and GUSMAO, Fábio AF. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. *Rev. Bras. Psiquiatre*. 2000, vol.22, n.2, pp. 96-99. ISSN 1809 452.
- 17- Bezerra de Matos, S; Caires dos Santos, L; Pereira ,C,S; Borges,K, S. DOWN SYNDROME: ADVANCES AND PERSPECTIVES. Universidade Estadual de Santa Cruz, (UESC) Ilhéus – BA – Brasil. *Rev.Saúde.Com* 2007; 3(2): 77-86.
- 18- Pavarino-Bertelli EC, Biselli J, Ruiz MT, Goloni-Bertollo EM. Recent molecular advances and aspects of clinical genetics in Down syndrome, São José do Rio Preto, p. 401-408, Jun.2005.
- 19- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Gabinete do Ministro. Portaria nº. 81, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. *Diário Oficial da União* 2009; 21 jan.
- 20- Abramsky L, Chapple J. 47, XXY (Klinefelter syndrome) and 47, XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *PrenatDiagn.* 1997;17:363-8)
- 21- Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jørgensen N, NE Skakkebaek, Juul A. 2013. 47, a síndrome de Klinefelter XXY: características clínicas e recomendações específicas por idade para a gestão médica. *Am J Med Genet Parte C Semin Med Genet* 163C: 55-63
- 22- Amory, Anawalt, Paulsen, 2000; Smyth, 2000; Nussbaum, 2002
- 23- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J ClinEndocrinolMetab.* 2003;88:622-6
- 24- Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J ClinEndocrinolMetab.* 2004;89:3830-4).
- 25- Carothers AD, Collyer S, De Mey R, Frackiewicz A. idade parental e ordem de nascimento na etiologia de alguns aneuploidias dos cromossomos sexuais. *Ann Hum Genet.* 1978; 41 : 277-287. doi:. 10.1111 / j.1469-1809.1978.tb01895.x).
- 26- CASTRO, E. C. et al. Síndrome de Klinefelter. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2000).
- 27- Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF, et al. Os fatores genéticos de risco em homens inférteis com oligozoospermia severa e azoospermia. *Hum Reprod.* 2002; 17 : 13-16. doi:. 10.1093 / humrep / 17.1.13)
- 28- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364:273-83
- 29- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, síndrome de Klinefelter E. Nieschlag. *Lancet.* 2004; 364 : 273-283. doi:. 10.1016 / S0140-6736 (04) 16678-60
- 30- KIRKPATRICK G, FERGUSON KA, GAO H, TANG S, CHOW V, YUEN BH, ET AL. A comparação das taxas de aneuploidia de esperma entre homens inférteis com cariótipo normal e anormal. *Hum reprod.* 2008; 23 : 1679-1683. Doi:10,1093 / humrep / den1260)
- 31- Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P,

- Costanzo PR, Stewart Usher J, et al. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: differences according to age. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:324835)
- 32-Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *ClinPediatr (Phila)*. 2001;40:639-51
- 33-Sarkissian CN, Gámez, A. Phenylalanine ammonia lyase, enzyme substitution therapy for phenylketonuria, where are we now? *Mol GenMetab*. 2005, 86(Supl 1):22-6.
- 34-Diamant AJ. Erros inatos do metabolismo: aminoacidopatias. In: Diamant AJ, Cypel S, coordenadores. *Neurologia infantil*. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p.372-85.
- 35-Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.449-57.
- 36- Smith I, Brenton DP. Hiperphenylalaninemias. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van Den Berghe G, editores. *Inborn metabolic diseases*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1995. p.147-60.
- 37- Acosta PB, Yannicelli S. Ross Metabolic Formula System: Nutrition Support Protocols, 4th ed. Columbus (OH): Ross Laboratories; 2001.
- 38-Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. *Harrison medicina interna*.14.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1998.
- 39-Battistini S, Stefano N, Parlanti S, Federico A. Unexpected white matter changes in an early treated PKU case and improvement after dietary treatment. *FunctionalNeurol*. 1991; 6(2):177-80.
- 40-Associação de Fenilcetonúricos e Homocistinúricos do Paraná. Fenilcetonúria. Curitiba: Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional; 1999. 10p. Publicação Técnica.
- 41- Brasil. Lei Federal 8.069 de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente [Internet]. Brasília; 1990. [acesso 10 mar 2005]. Disponível em: [www.presidencia.gov.br/CCivil/Leis/L8069.htm](http://www.presidencia.gov.br/CCivil/Leis/L8069.htm)
- 42- Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Brasília; 2001. Portaria n. 822/GM de 6 de junho de 2001. Instituto no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. [Acesso 10 mar 2005]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/Gm/GM-2695.htm>
- 43- Carvalho TM. Resultados do levantamento epidemiológico da sociedade brasileira de triagem neonatal (SBTN). *RevMéd Minas Gerais*. 2003; 13(1 Supl 2):S109-35.
- 44- Ramalho RJR, Ramalho ARO, Oliveira CRP, Oliveira MHA. Evolução do programa de triagem para o Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria no Estado de Sergipe de 1995 a 2003. *Arq Bras EndocrinolMetab*. 2004; 48(6):890-6.
- 45- Neonatal phenylalanine test kit. Norton (OH): Perking elmer life Sciences Inc; 2001. TechnicalBulletin.
- 46- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Rio de Janeiro; 2000. [acesso 17 maio 2002]. Censo demográfico 2000.
- 47- Moats RA, Koch R, Moseley K, Guldberg P, Gutter F, Boles RG. Brain phenylalanine concentration in the management of adults with phenylketonuria. *J InheritMetabDis*. 2000; 23(1):7-14.
- 48-Karam SM. Gestantes com Fenilcetonúria. *RevMéd Minas Gerais*. 2003; 13(1 Supl 2):S109-35.
- 49- Cerone R, Barella C, Fantasia AR, Schialfino MC. Valutazione di una nuovamisceladiaminoacidi per iltrattamentodellafenilchetonuria. *Minerva Pediatr [Internet]*. 1999. [cited 2000 Nov 15]. 51(11-12):403-6.
- 50- Silva DG, Marques IR. Intervenções de enfermagem durante crises álgicas em portadores de Anemia Falciforme. *Rev Bras Enferm* 2007 maio-jun; 60(3):327-30.
- 51- (César BF. Anemia falciforme. Perrone HC, Gutierrez MT, editores. *Pediatria – diagnóstico e terapêutica*. São Paulo (SP):Robe Editorial; 1998. p. 438-41.)
- 52-Smeltzer SC, Bare BG. Brunner e Suddarth. *Tratado de enfermagem médico-cirúrgica*. 8ª ed. Rio de Janeiro (RJ):Guanabara Koogan; 1998./ Santos GER. *Enfermagem no tratamento da anemia falciforme*. São Paulo (SP): EPU; 1999.)
- 53- Gómez-Chiari M, Puigbert JT, Aramburu JO. Drepanocitosis: experiência de um centro. *AnPediatr*. 2003;58:95-9.
- 54-Iníguez ED, López MAC, Julian MEC, García PG. Detecciónprecoz neonatal de anemia falciforme y otrashemoglobinopatiasen La comunidad autónoma de Madrid. *Estudio piloto*. *AnPediatr*.2003;58:146-55.
- 55-Serjeant GR. A doença da célula falciforme. *Anais Nestlé*.1999;58:11-22.
- 56- Costa FF. Anemia Falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia . Fundamentos e Prática*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p. 289-307.
- 57-Hokama NK, Hokama POM, Machado PEA, Matsubara LS. Interferência da malária na fisiologia e na fisiopatologia do eritrócito (Parte 2 - Fisiopatologia da malária, da anemia falciforme e suas inter-relações). *J Bras Med*. 2002;83:40-8.
- 58- Lane PA. Sickle cell disease. *PediatrClin North Am*. 1996;73:639-64.
- 59- Falcão RP, Donadi EA. Infecções e imunidade na doença falciforme. *AMB RevAssocMed Bras*. 1989;35:70-4.
- 60-Loggetto SR, Pellegrini-Braga JA, Costa-Carvalho BT, Solé D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. *Rev Bras AlergImunopatol*. 1999;22:77-82.
- 61- Wilkins BS. The spleen. *Br J Haemat*. 2002;117:265-74.
- 62- Bandeira FM, Leal MC, Souza RR, Furtado VC, Gomes YM, Marques NM. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de

triagem em sangue de cordão umbilical. J Pediatr. (Rio J). 1999;75:167-71.

63-Leiken ST, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. The Cooperative Study of Sickle Cell Diseases: Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatrics. 1989;84:500-8.

64- Josefina A. P. Braga. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.3 São José do Rio Preto July/Sept. 2007.

65- Braga JAP, Hokazono M. Doença falciforme. In: Schor N, ed. - Coordenação: Morais MB, Campos SO, Silvestrine WS. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina - Pediatria 1ª Edição Manole. SP 2005, p.1001-8.

66- National Institutes of Health - National Heart, Lung and Blood Institute - NIH Publication N° 02-2117. The Management of sickle cell disease. 4ª edition. 2002.