

**LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DE INDIVÍDUOS COM  
CARACTERÍSTICAS SINDRÔMICAS DE ANEUPLOIDIAS:  
PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DE DOWN?<sup>1</sup>**

*EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF INDIVIDUALS WITH  
SYNDROMES OF ANEUPLOIDY: PREVALENCE OF DOWN  
SYNDROME?*

**Luiz Filipe Machado Garcia<sup>2</sup>, Eliza Ribas da Silveira Flôres<sup>2</sup>  
e Michele Rorato Sagrillo<sup>3</sup>**

**RESUMO**

A citogenética clínica é um procedimento diagnóstico que cresce de importância em várias áreas da medicina, sendo, extremamente, relevante o seu impacto clínico e social. Dentre as alterações genéticas mais frequentes estão as aneuploidias. Neste trabalho, realizado em Santa Maria-RS, objetivou-se o estudo descritivo analítico de três das principais aneuploidias existentes (síndromes de Down, Klinefelter e Turner). Utilizando-se de um questionário de coleta de dados, foram pesquisados, aproximadamente, 200 pacientes suspeitos de algum distúrbio genético, no município. Foram encontradas somente as aneuploidias relacionadas à síndrome de Down, totalizando 70 indivíduos portadores. Destes, 29% não possuíam diagnóstico confirmado por exame cariótipo e grande parte das mães desses portadores apresentou idade gestacional acima dos 35 anos. Além disso, o acesso a tratamentos de saúde manteve-se restrito, principalmente, nas áreas médica e odontológica. A confirmação de um diagnóstico genético esclarece aos familiares como ocorre a transmissão de um determinado distúrbio e qual a probabilidade de reincidência familiar. Portanto, observa-se a necessidade de profissionais competentes nessa área, bem como centros de diagnóstico genético.

**Palavras-chave:** diagnóstico, genética, cariótipo.

---

<sup>1</sup>Trabalho de Iniciação Científica - PROBIC.

<sup>2</sup>Acadêmicos do curso de Biomedicina - UNIFRA.

<sup>3</sup>Orientadora - UNIFRA.

## **ABSTRACT**

*Cytogenetics clinic is a diagnostic procedure that grows in importance in many areas of medicine, and its clinical impact and social, amazing. Among the genetic alterations are the most common aneuploidies. This work, conducted in Santa Maria, we present the analytical descriptive study of three existing major aneuploidies (Down syndrome, Klinefelter and Turner). Using a questionnaire, were found only aneuploidies related to Down syndrome. Of the 70 individuals surveyed, 29% had no diagnosis was confirmed by karyotype examination. Looking at the age of the mothers of these patients, most were over 35 years. Access to health care remained restricted in certain areas, mainly medical and dental care. When a genetic diagnosis is confirmed, it may account for the family as is the transmission of a particular syndrome or disease, and the probability of familial recurrence. Therefore, it is clear that we need competent professionals in this area as well as centers of genetic diagnosis.*

**Keywords:** *diagnosis, genetics, karyotype.*

## **INTRODUÇÃO**

As aneuploidias constituem as anomalias cromossômicas mais comumente encontradas e estão relacionadas com alterações no número de cromossomos de um indivíduo. Essa alteração numérica pode ser decorrente da presença de um cromossomo extra, o qual chamamos de trissomia, ou da deleção total de um cromossomo (monossomia). Estima-se que as aneuploidias ocorram em pelo menos 5% de todas as gestações conhecidas (NUSSBAUM et al., 2008).

Com o avanço tecnológico na área da saúde e o aprimoramento das técnicas de diagnóstico, muitas síndromes genéticas relacionadas a aneuploidias foram descobertas. Dentre elas, as síndromes de Klinefelter, de Turner e de Down, merecem destaque devido as suas altas taxas de incidência.

A síndrome de Klinefelter (SK) é um estado intersexual, apurado geneticamente pela presença de um cromossomo X adicional e caracterizado por alterações tardias que se tornarão evidentes após a puberdade, como ginecomastia, hipogonadismo, infertilidade e atraso comportamental (MAIA, 2002 apud MONEY, 1974). Sua incidência é de um caso para cada 1000 homens (RANGEL et al., 2002 apud JACOBS, 1979), sendo que em 80% o cariótipo é 47, XXY (CARVALHO et al., 2006).

A síndrome de Turner (ST) foi descrita, em 1938, pelo médico norte-americano Henry Turner. É caracterizada pela perda parcial ou total de um dos cromossomos X (MARANHÃO, 2008). As características clínicas do paciente portador incluem: baixa estatura, pescoço alado, genitália infantil, ovários atrofiados, amenorreia primária e retardo mental leve (GUIMARAES et al., 2001). Sua frequência está estimada em 1:2.130 nativos do sexo feminino (BARROS et al., 2009 *apud* NIELSEN, 1991). A ST é responsável por 20% dos casos de abortos espontâneos (OTTO et al., 2004).

A síndrome de Down foi, inicialmente, descrita em 1866 pelo médico inglês John Langdon Down (DOWN, 1886), que relacionou as características clínicas de crianças portadoras da doença na Europa. Entretanto, somente em 1959, após análise de material genético feita pelo geneticista francês Jérôme Lejeune, foi descoberto que se tratava de uma anomalia cromossômica, na qual havia excesso de um cromossomo, provavelmente, o 21 (LEJEUNE et al., 1959). Lejeune, então, batizou-a de síndrome de Down, em homenagem ao seu antecessor: Dr. Down.

## **SÍNDROME DE DOWN**

A síndrome de Down constitui-se no exemplo mais comum de retardo mental associado a defeitos congênitos (VASCONCELOS, 2004). A frequência da síndrome de Down registrada, na América do Sul, é de um caso em cerca de 700 nascimentos (MOREIRA et al., 2002). Mais de 10% dos retardados mentais, nos Estados Unidos, são portadores da síndrome de Down (JORDE et al., 2004). Sua principal causa é condicionada pela presença de um cromossomo 21 extra ou, mais precisamente, da porção distal q22.3 desse cromossomo, que fornece inteiramente as características fenotípicas da doença. Em 95% dos casos ocorre a trissomia do 21, alteração numérica oriunda da não-disjunção dos cromossomos 21 homólogos durante a anáfase I ou II da gametogênese genitora. Menos, frequentemente, aparecem as translocações robertsonianas (3%), que consistem na fusão cêntrica dos braços longos de dois cromossomos que podem ser do tipo 21/21 ou 14/21. Por último, estão os casos de mosaicismos (2%), no qual há um indivíduo com dois tipos de linhagens celulares diferentes: a trissômica e a normal (OTTO et al., 2004). Geralmente, essa alteração é decorrente de erros durante as sucessivas mitoses do zigoto, somente quando ela ocorre é que se pode encontrar indivíduos fenotipicamente amenizados, ou seja, não tão afetados quanto aos demais portadores (JORDE et al., 2004).

As características clínicas, do paciente portador, produzem um fenótipo distinto e permitem identificá-lo, logo ao nascimento. Dentre elas estão: retardo mental variável, face redonda e achatada, fendas palpebrais inclinadas, mãos curtas e largas, ocipúcio achatado, orelhas anormais, tônus muscular diminuído (hipotonia) e falta de crescimento (GRIFFITHS et al., 2001). Associadas a essas características estão também: doenças cardíacas congênitas, que ocorrem em um terço dos lactentes portadores da síndrome (NUSSBAUM et al., 2008), cólon aumentado, bloqueio intestinal, doenças respiratórias, entre outras (MOREIRA et al., 2000).

Estudos envolvendo o mapeamento da porção q22 do cromossomo 21, pela técnica de Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), associado a análises bioquímicas e descrições clínicas detalhadas, demonstraram que a presença do oncogene est-2 é responsável por uma incidência 20 a 50 vezes maior de Leucemia Mielóide Aguda em pacientes com SD do que em pacientes normais. Além disso, verificou-se que a alteração dos níveis da enzima superóxido dismutase (SOD), provavelmente, seria responsável tanto pelo retardo mental quanto pelo envelhecimento precoce nos pacientes portadores (OTTO et al., 2004).

## FATORES PREDISPOENTES À SÍNDROME DE DOWN: IDADE MATERNA AVANÇADA

A principal causa genética da síndrome de Down é a não-disjunção dos cromossomos 21 homólogos durante a meiose, sendo 95% dos casos na meiose materna e 5%, apenas, na paterna (NUSSBAUM et al., 2008). A idade materna avançada aumenta o número de aneuploidias (BAIRD et al., 2005), além de ser o principal fator predisponente para que ocorra essa não-disjunção (BORGES - OSÓRIO; ROBINSON, 2001). Há, portanto, uma correlação entre gestantes com idade avançada e incidência da síndrome de Down (Tabela 1). Isso pode ser explicado porque uma ovulogênese completa pode levar até mais de 40 anos, uma vez que é iniciada na fase embrionária, interrompida antes do nascimento, e completada somente no período de cada ovulação (NAKADONARI; SOARES, 2006).

**Tabela 1** - Relação entre o número de indivíduos acometidos pela síndrome de Down no município de Santa Maria, RS, e idade materna avançada.

Idade materna	Nº de indivíduos portadores da síndrome
até 25 anos	13
entre 25 e 35 anos	26
> 25 anos	31
Total	70

Assim, o “envelhecimento” dos ovócitos poderia provocar a destruição das fibras cromossômicas ou a deterioração do centrômero, isso sugere que a incapacidade de separação desses cromossomos em decorrência da idade ocorre somente durante a anáfase I da meiose e não na II (GRIFFITHS et al., 2001).

A contribuição reduzida da idade paterna nos casos de síndrome de Down estaria no fato de a espermatogênese completa levar, aproximadamente, 64 dias, apenas (OTTO et al., 2004).

## **CUIDADOS NECESSÁRIOS AO PACIENTE PORTADOR**

O paciente portador da síndrome de Down requer alguns cuidados especiais, que são necessários devido ao desenvolvimento de algumas doenças e a uma série de complicações, algumas já mencionadas no texto. Por conseguinte, alguns desses cuidados podem ajudar a prevenir incapacidades e até mesmo precaver doenças futuras.

Para se obter sucesso, o acompanhamento clínico ao portador da síndrome de Down é de suma importância. Logo após ser estabelecido o diagnóstico de portador da síndrome, a criança deve receber acompanhamento pediátrico, que deve se responsabilizar em investigar os possíveis defeitos decorrentes da doença, bem como orientar os pais quanto aos cuidados necessários no tratamento de algumas disfunções.

As anomalias cardiovasculares congênitas são as complicações mais comuns e estão presentes em um terço dos lactentes com síndrome de Down (NUSSBAUM et al., 2008). Representam também a principal causa da diminuição da taxa de sobrevivência Pós-natal, visto que um quarto dos nascidos vivos com SD, portadores de cardiopatias congênitas, morre antes do primeiro ano de vida (NUSSBAUM et al., 2008). Sendo assim, recomenda-se que seja feito, o mais cedo possível, um ecocardiograma para diagnóstico dessa alteração, visto que a correção cirúrgica é oportuna, somente, se detectada antes de um ano de idade (JORDE et al., 2004).

Devido a probabilidade aumentada para o desenvolvimento de catarata (SHIRATORI et al., 2007) e a alta incidência de estrabismo e outros problemas orbitais comuns, recomenda-se exames oftalmológicos frequentes nesses pacientes. Os hormônios Triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4), da tireóide, devem ser medidos, anualmente, em virtude da alta frequência de hipotireoidismo (GUIMARAES, 2002).

Perdas auditiva e condutiva também são comuns, por isso, um acompanhamento fonoaudiológico, inicialmente, entre os seis e oito meses de idade, é imprescindível (JORDE et al., 2004).

Como forma de adaptação social e comportamental do portador da síndrome de Down, é de suma importância que ele seja encaminhado a programas pré-escolares. Isso também ajudará a promover o desenvolvimento de suas aptidões.

## **METODOLOGIA**

Foi realizado um estudo descritivo-analítico, o qual teve como alvo pacientes portadores de diferentes aneuploidias: síndrome de Down, de Klinefelter e de Turner. A pesquisa foi devidamente autorizada pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Franciscano e aprovada pela Secretaria de Saúde de Santa Maria-RS. Foi utilizado como instrumento de pesquisa um questionário de coleta de dados, o qual continha informações referentes ao tipo de síndrome, diagnóstico, idade, sexo, naturalidade e ocupação do paciente portador, idade materna e tratamentos realizados. As informações obtidas foram mantidas sob total sigilo, não sendo registrados ou divulgados os nomes dos pacientes pesquisados.

O local de estudo foi a cidade de Santa Maria, município com, aproximadamente, 275 mil habitantes, situado na região central do estado do Rio Grande do Sul.

O preenchimento dos questionários teve como base a análise de prontuários-médicos dos indivíduos com características sindrômicas das respectivas aneuploidias, ou mediante entrevista com os responsáveis dos mesmos. Os pacientes eram oriundos das seguintes instituições: Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), Escola Antônio Francisco Lisboa, Associação Bem Viver, Lar da Mirian, Associação Colibri e Unidade Básica de Saúde (UBS) Floriano Rocha. O acesso à UBS foi devidamente autorizado pela Secretaria de Saúde do Município, e as autorizações para os demais locais foram realizadas pelos seus responsáveis.

## **RESULTADOS**

Diante do levantamento realizado, que envolveu, aproximadamente, 200 pacientes suspeitos de algum distúrbio genético, não foram encontrados portadores das síndromes de Turner e de Klinefelter. Em decorrência dessa escassez de informações, seja de casos diagnosticados ou suspeitos, o resultado da pesquisa foi direcionado para síndrome de Down.

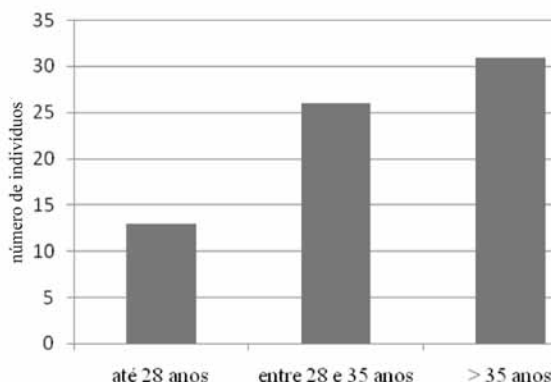
Do número total de casos pesquisados, 70 eram pacientes portadores da síndrome de Down. Destes, 71%, incluindo crianças e adultos, possuíam

diagnóstico confirmado por cariótipo. Nos 29% restantes, o diagnóstico foi baseado, somente, na descrição das características clínicas apresentadas. Na tabela 2, é demonstrado a correlação existente entre o número de diagnósticos confirmados ou não por cariótipo, e a classe etária dos indivíduos portadores.

**Tabela 2** - Número de diagnósticos da síndrome de Down, confirmados ou não por cariótipo, segundo a faixa etária dos indivíduos portadores em Santa Maria, RS, 2009.

Idade (anos)	Indivíduos portadores	Confirmados	Não confirmado
0 a 5	11	10	1
5 a 12	12	9	3
12 a 25	22	16	6
> 25	25	15	10
Total	70	50	20

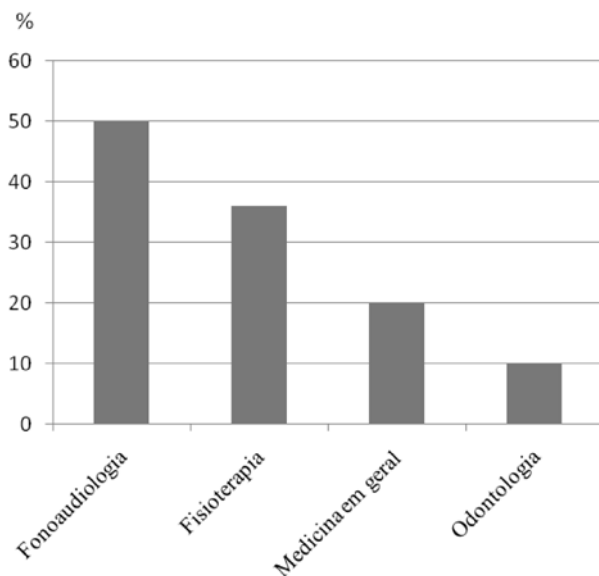
Em relação aos fatores predisponentes para a SD, o que mais se destacou foi a idade gestacional das mães dos portadores. Por meio disso, observou-se uma progressão no número de casos quando comparado ao aumento da idade materna, reforçando, assim, a etiologia da síndrome, conforme observado na figura 1.



**Figura 1** - Relação entre o número de indivíduos acometidos pela síndrome de Down no município de Santa Maria, RS, e idade gestacional avançada.

O acesso a tratamentos médico e odontológico mostrou-se bastante restrito. No entanto, o acesso aos tratamentos fisioterapêutico e fonoaudiológico eram mais acessíveis, uma vez que 71% dos portadores da síndrome tinham acesso

a um ou a ambos os tratamentos. Na figura 2, apresenta-se os tratamentos que esses pacientes são submetidos.



**Figura 2** - Porcentagem dos portadores da síndrome de Down em em Santa Maria, RS, 2009, e seus respectivos tratamentos realizados.

## DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou, claramente, a carência de centros de diagnóstico genético, bem como profissionais especializados na área, uma vez que síndromes como a de Turner e a de Klinefelter, que possuem elevada taxa de incidência, apresentaram total escassez de informações. Da mesma forma, dos 70 pacientes com síndrome de Down analisados, 71% possuíam cariótipo confirmado.

As várias alterações clínicas frequentes apresentadas por um paciente portador da síndrome de Down, comparadas a porcentagem registrada na pesquisa de pacientes que recebem tratamento, nos permite inferir que esses não estão mantendo uma frequência adequada aos tratamentos de saúde. Isso se traduz como uma falta de acesso decorrente de questões financeiras, uma vez que a maior parte dos pais analisados pertenciam à classe baixa.

Com relação à etiologia genética da síndrome de Down, o presente estudo confirmou a idade materna avançada como uma importante causa predisponente



no município. Das mães dos portadores, aproximadamente, 45% apresentaram idade gestacional superior a 35 anos.

No entanto, a principal conclusão está voltada para a necessidade de aconselhamento genético dos portadores e seus respectivos genitores. Isso vem não somente direcionar o tratamento do paciente, mas também evitar a recorrência familiar dessas síndromes, principalmente, se tratando de mães ainda jovens. Por exemplo, para um progenitor que possua uma translocação robertsoniana do tipo t(21;21), o risco de recorrência familiar da síndrome de Down para um novo filho será de 100% (OTTO et al., 2004). Sendo assim, aguardamos a aprovação da Política de Atenção Integral em Genética Clínica do Sistema Único de Saúde (SUS), publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 21 de janeiro de 2009. Se aprovada, certamente, mudará o contexto evidenciado no presente estudo.

## REFERÊNCIAS

BAIRD D. T. et al. Fertility and ageing. **Hum Reprod Update**, Oxford, v. 11, n. 3, p. 261-276, 2005.

BARROS, B. A. et al. A inclusão de novas técnicas de análise citogenética aperfeiçoou o diagnóstico cromossômico da síndrome de Turner. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 53, n. 9, p. 7, 2009.

BORGES - OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M.. **Genética Humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

CARVALHO, D. R.; TRAD, C. S.; PINA-NETO, J. M. Atypical presentation of Prader-Willi syndrome with Klinefelter (XXY karyotype) and craniosynostosis. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 64, n. 2a, 2006.

DOWN, J. L. Observations on the ethnic classification of idiots. **London Hospital Clinical Lectures and Reports**. v. 3, p. 259-262, 1886.

GUIMARAES, M. M. et al. Intercorrências clínicas na Síndrome de Turner. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 45, n. 4, 2001.

GUIMARAES, M. M. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in children with Down syndrome. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 78, n. 4, 2002.

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Genética Moderna**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

JORDE, L. B. et al. **Genética Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

LEJEUNE, J. et al.. Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de L'Academie des Sciences**. Paris, v. 248, p. 602-603, 1959.

MAIA, F. F. R. et al. . Diagnóstico tardio da síndrome de Klinefelter: relato de caso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 3, 2002 .

MARANHÃO, M. V. M.. Síndrome de Turner e anestesia. **Rev. Bras. Anestesiol.**, Campinas, v. 58, n. 1, 2008.

MOREIRA, L. M. A.; EL-HANI, C. N.; GUSMÃO, F. A. F. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 22, n. 2, 2000.

MOREIRA, Lília MA; GUSMAO, Fábio AF. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 24, n. 2, June 2002.

NAKADONARI E. K.; SOARES, A. A. Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. **Arq Mudi**. v. 10, n. 2, p. 5-9, 2006.

NUSSBAUM, R. L.; WILLARD, H. F.; MCINNES, R. R.; **Thompson & Thompson**: Genética Médica, Rio de Janeiro, Elsevier, 2008.

OTTO, P. G.; OTTO, P. R.; FROTA-PESSOA, O. **Genética Humana e Clínica**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004.

RANGEL, A. de A. et al. Síndrome de Klinefelter associada a lupus eritematoso sistêmico: Interferência dos esteróides sexuais. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 3, 2002.

SHIRATORI, C. A. et al. Ectrópio palpebral em portador da síndrome de Down e conjuntivite alérgica: relato de caso. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 70, n. 4, 2007.

VASCONCELOS, M. M. Retardo mental. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, 2004.