Atendimento ambulatorial em genética em um hospital universitário do RS

Outpatient care in genetics in a university hospital in RS

Simone de Menezes Karam[1], Raul Guilherme Goulart de Andrade[2], Graciele Schermack[2], Alessandra Vaz Kisner[2], Camila Medeiros Machado[2]

RESUMO

Introdução: A prevalência de defeitos congênitos e doenças genéticas na América Latina é similar ao resto do mundo e um dos grandes problemas é a ausência de dados epidemiológicos. No Brasil e no restante da América Latina, os serviços de genética estão concentrados em cidades grandes e, em sua maioria, são financiados pelo sistema público. O presente estudo teve por objetivos determinar a frequência das doenças genéticas no ambulatório da FAMED-FURG, avaliar os motivos de referência ao serviço e verificar a procedência dos pacientes encaminhados e os exames necessários para sua investigação. **Métodos:** Foi elaborada uma ficha padronizada contendo variáveis demográficas e sobre o atendimento, preenchida ao final das consultas. Os dados obtidos foram analisados no programa Epi-Info. **Resultados:** No período do estudo, (janeiro de 2001 a dezembro de 2003 e março de 2006 a dezembro 2010) 305 pacientes foram avaliados. A maioria dos pacientes era procedente de Rio Grande e cerca de 50% deles foi encaminhado por apresentar aparência sindrômica, atraso no desenvolvimento ou alterações na triagem neonatal. O cariótipo foi solicitado para mais de 30% dos pacientes e a investigação para erros inatos do metabolismo, para 10%. As doenças de etiologia gênica foram as mais frequentes, seguidas das anomalias cromossômicas. Mais de 20% ainda permanecem em investigação, a maioria destes com retardo mental. **Conclusão:** O atendimento ambulatorial de genética em Rio Grande evitou o deslocamento de pacientes e seus acompanhantes, facilitando o monitoramento e reduzindo custos para o SUS.

UNITERMOS: Genética, Hospitais de Ensino, Doenças Genéticas Inatas.

ABSTRACT

Introduction: *The prevalence of birth defects and genetic diseases in Latin America is similar to the rest of the world, and one of the major problems is the lack of epidemiological data. In Brazil and the rest of Latin America, genetic services are concentrated in large cities and are mostly funded by the public system. The present study was designed to determine the frequency of genetic diseases in the outpatient care unit of FAMED-FURG, to assess the reasons for reference to the service, and to check the origin of the referred patients and the exams required for their assessment.* ***Methods:*** *We developed a standardized form containing demographic and care-related information, which was completed at the end of the visits. Data were analyzed using Epi-Info.* ***Results:*** *During the study period (January 2001 to December 2003 and March 2006 to December 2010), 305 patients were evaluated. Most patients were originally from the city of Rio Grande, and about 50% of them were referred because of syndromic appearance, developmental delay, or changes in neonatal screening. The karyotype was requested from more than 30% of the patients, and research for inborn errors of metabolism from 10%. Disorders of genic etiology were the most frequent, followed by chromosomal abnormalities. More than 20% are still under investigation, most of those with mental retardation.* ***Conclusion:*** *The genetics outpatient service in Rio Grande avoided the transfer of patients and their companions, thus facilitating their monitoring and reducing costs to the SUS*.

KEYWORDS: *Genetics, Hospitals, Teaching, Genetic Diseases, Inborn.*

[1] Professora Assistente.
[2] Acadêmicos da Faculdade de Medicina – FURG.

INTRODUÇÃO

Na América Latina, a prevalência de defeitos congênitos e doenças genéticas é similar ao resto do mundo (1). Um dos grandes problemas desse tipo de doença é a ausência de dados epidemiológicos para a maioria delas. Tais doenças são um importante problema de saúde pública e um desafio para a comunidade médica (2), por sua complexidade e raridade. No Brasil, uma minoria dos pacientes com doenças genéticas é atendida em serviços apropriados (3). Embora recebam cuidados de outros especialistas, os riscos familiares e reprodutivos muitas vezes não são abordados (3). Por outro lado, os defeitos congênitos, de etiologia genética ou não, são importante causa de mortalidade infantil, sendo em alguns estados do Brasil a 2ª causa de mortalidade infantil (4). Destaca-se ainda sua alta morbidade (5) e, portanto, a necessidade de atendimento adequado, visando a melhor qualidade de vida do paciente e de sua família. Um serviço de genética adequado deve ser aquele que oferece diagnóstico, tratamento, seguimento e aconselhamento genético (1). No Brasil, bem como no restante da América Latina, os serviços de genética concentram-se em grandes cidades e, em sua maioria, são financiados pelo sistema público (2). O presente projeto teve por objetivo avaliar o Ambulatório de Genética da FAMED-FURG, o qual fica distante de grandes centros urbanos e, assim, identificar a população atendida, os principais motivos de encaminhamento àquele serviço e sua relação com o diagnóstico final e ainda, verificar a procedência dos pacientes encaminhados e os principais exames utilizados para a investigação.

MÉTODOS

A cidade de Rio Grande possui 200 mil habitantes e se localiza a cerca de 300 km de Porto Alegre, no extremo sul do RS e tem na indústria química e nas atividades portuária e pesqueira suas principais fontes de economia (6). O Ambulatório de genética médica localiza-se no centro da cidade, nas dependências do Hospital Universitário da FURG e é aberto a pacientes da própria cidade e região.

O presente estudo é uma série de casos de base ambulatorial que avaliou 305 pacientes (probandos) encaminhados ao Ambulatório de Genética Médica da FAMED-FURG em dois períodos de funcionamento: de janeiro de 2001 a dezembro de 2003 e de março de 2006 a dezembro de 2010. A referência dos pacientes para o ambulatório é feita por diferentes serviços, sendo os mais frequentes: ambulatórios da FAMED, Unidades Básicas de Saúde, sejam elas PSF ou não, APAE de Rio Grande e de cidades da região e secretarias municipais de saúde. Para desenvolver o presente trabalho, foi criada uma ficha padronizada contendo as seguintes variáveis: idade do paciente, sexo, motivo da consulta, cidade de procedência, médico ou instituição que o encaminhou, exames complementares solicitados e, ao longo do seguimento, diagnóstico final. A referida ficha foi preenchida após as consultas e, a seguir, os dados foram digitados e analisados no programa Epi-Info 6.0.(7). Em algumas situações, como nas doenças de etiologia autossômica dominante, outros familiares foram também trazidos à consulta. Os atendimentos foram realizados semanalmente por geneticista clínico. Além da assistência, são parte da atividade de ensino da disciplina de Genética Médica da FAMED-FURG, onde alunos do 1º ano e 5º ano acompanham as consultas e, posteriormente, participam de discussões clínico-científicas sobre as mesmas, abordando os diversos aspectos da consulta, desde a relação médico-paciente até o diagnóstico e aconselhamento genético. Vale ressaltar que esta é uma das primeiras experiências clínicas dos acadêmicos de medicina da FURG, já que a Genética Médica é uma disciplina anual do primeiro ano de faculdade e, assim, para que haja melhor aproveitamento das consultas, no início da disciplina, os acadêmicos recebem noções de puericultura e de exame físico, através de monitoria.

Em relação à investigação, exames de imagem e análises clínicas comuns foram realizadas no próprio hospital e os exames para erros inatos do metabolismo (EIM) e citogenética foram realizados em laboratórios conveniados.

RESULTADOS

A frequência dos principais distúrbios encontrados neste estudo é apresentada no Gráfico 1. A Tabela 1 mostra a população avaliada de acordo com a cidade de procedência, sexo e idade dos pacientes no momento da primeira consulta. Os principais motivos de referência ao ambulatório de genética médica estão apresentados na Tabela 2.

Dentre os pacientes com alterações na triagem neonatal (n=30), nenhum caso foi confirmado como Fenilcetonúria, Anemia Falciforme ou Hipotireoidismo Congênito. Dois casos foram diagnosticados como Tirosinemia Transitória, quatro apresentavam hiperfenilalaninemia, cujo nível voltou ao normal após readequação alimentar e os demais apresentavam traço falcêmico.

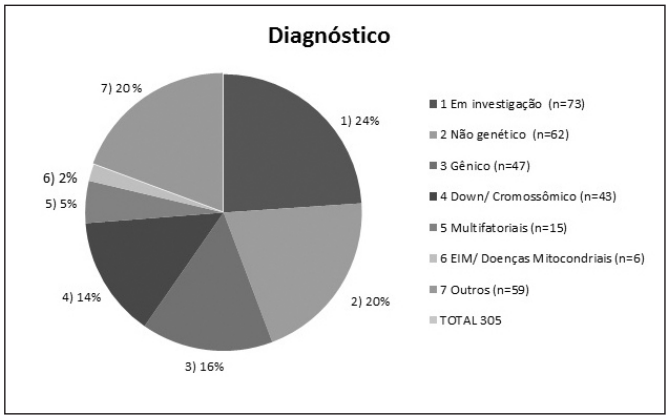


GRÁFICO 1 – Frequência das doenças genéticas no ambulatório da FAMED-FURG no período estudado

TABELA 1 – Procedência, idade e sexo dos pacientes do ambulatório de genética da FAMED-FURG

Procedência	**n**	**%**
Rio Grande	232	76
Pelotas	23	7,6%
São José do Norte	21	6,9%
Canguçu	7	2,3%
Piratini	6	2,0%
Outros	16	5,2%
Total	305	100%
Idade	**n**	**%**
< 1 ano	77	25,2%
1-4 anos	73	24,0%
5-11 anos	87	28,5%
12-19 anos	31	10,2%
>= 20 anos	37	12,1%
Total	305	100%
Sexo	**n**	**%**
Masculino	145	47,5
Feminino	160	52,5

TABELA 2 – Motivos de referência para consulta no ambulatório de genética FAMED-FURG

Motivos de referência para consulta genética	**n**	**%**
Aparência sindrômica	57	18,7 %
RDNPM	33	10,8 %
Triagem neonatal alterada	30	9,8 %
Dismorfismos	21	6,9%
Déficit de crescimento	16	5,3%
Outros	148	48,5 %
TOTAL	305	100%

RDNPM= Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor

Os exames laboratoriais necessários para investigação diagnóstica se encontram na Tabela 3. Para aproximadamente 17 % dos casos não foi solicitado nenhum exame, pois o probando já o trouxe consigo ou porque foi desnecessário pela avaliação clínica.

TABELA 3 – Exames solicitados para investigação

Exames	**n**	**%**
Cariótipo	105	33,4%
TEIM	32	10,5%
Radiografias	31	10,2%
Não solicitados	52	17%
Outros	85	28,9%
TOTAL	305	100%

Dentre as patologias genéticas, as mais frequentes foram as de etiologia gênica, autossômicas dominantes e autossômicas recessivas, conforme a Tabela 4. Nas doenças dominantes, os afetados são, em sua maioria, mutações novas, exceto aqueles assinalados na nota de rodapé. Dos 305 pacientes, 9 (2,9%) eram filhos de casais consanguíneos em 3º, 4º ou 5º grau, sendo que quatro deles eram afetados por patologias autossômicas recessivas, como por exemplo, síndrome de Freeman-Sheldon e Lipodistrofia de Berardinelli (Tabela 4). Outros quatro apresentavam anomalias menores associadas a retardo mental e anomalias maiores isoladas. Um destes casais apresentava abortamentos de repetição e possuía cariótipo normal. Quatro pacientes são afetados por EIM (nenhum deles com relato de consanguinidade): mucopolissacaridoses, doença de depósito do glicogênio tipo I e deficiência primária de vitamina E e duas irmãs, são afetadas por distúrbios mitocondriais (PEO – oftalmoplegia externa progressiva).

TABELA 4 – Doenças gênicas diagnosticadas no ambulatório de genética médica da FAMED-FURG no período do estudo (total de pacientes examinados: 305)

Autossômicas dominantes	**Número de pacientes**
Ataxia espinocerebelar tipo 3**	1
Ataxia espinocerebelar tipo 12**	1
Paraparesia espástica familiar**	1
Doença de Charcot-Marie-Tooth**	2
Neurofibromatose tipo I***	9
Aarskog	2
Kabuki	2
Acondroplasia	1
Hipocondroplasia	1
Osteogênese imperfeita tipo I	1
Displasia congênita espondiloepifisária	1
Osteodistrofia hereditária de Albright	1
Síndrome de Marfan	1
Síndrome de Ehler-Danlos*	2
Nistagmo AD	1
Síndrome de Sotos	2
Dça. Von-Hippel-Lindau	1
Autossômicas recessivas	
Fibrodisplasia Ossifcante Progressiva	1
Anemia da Fanconi	1
Síndromes:	
Seckel	1
Freeman-Sheldon	1
Cardiofaciocutânea	1
Rubesntein-Taybe	1
Dubowitz	1
Gorlin-Goltz	1
Osteopetrose	1
Mucopolissacaridose tipo I	1
Mucopolissacaridose tipo II	1
Esclerose tuberosa	1
Síndrome de Usher	1
Síndrome de Noonan	1
Albinismo	1
Deficiência de Vitamina E	1
Doença de Von Gierke	1
	47

*Mãe e filha afetadas ** Um afetado com história familiar positiva *** Três famílias afetadas e uma mutação nova

O segundo grupo de patologias genéticas mais frequentes foi o de anomalias cromossômicas, como mostra a Tabela 5. Destas, a mais frequente foi a síndrome de Down. Dos 22 pacientes com essa síndrome, apenas um apresentava translocação cromossômica. Foi feito cariótipo de seus pais e ambos tiveram resultado normal. A idade das mães de crianças com síndrome de Down variou de 16 a 45 anos no momento do parto. Dezoito delas (82%) tiveram seu diagnóstico clínico e laboratorial antes dos 11 meses de idade. Quatro pacientes, com idade entre 3 e 14 anos, já possuíam diagnóstico clínico, porém não haviam feito cariótipo e recebido aconselhamento genético e por isso foram encaminhados. Vários pacientes foram encaminhados por alterações da diferenciação sexual e, além das síndromes de Turner e

TABELA 5 – Anomalias cromossômicas detectadas no ambulatório de genética no período estudado

Anomalias cromossômicas	Cariótipo	n	Sexo
Síndrome de Down	47,XX,+21 ou 47,XY,+21 ou 46,XX der(21;21)(q10q10), +21	22	11F/11M
Síndrome de Turner	45,X ou 45,X,[22]/46,X,i(X)(q10)[08]	8	8F
Síndrome de Klinefelter	47,XXY ou 48,XXXY	4	4M
Deleções	46,XY, del(7) (q35)	1	1M
	46,XX,del(4)(q32)	1	1F
	46,XY,del(9) (p22)	1	1M
	46,XY,del (3) (q11-q12)	1	1M
Microdeleção	46,XY.ish Del (4) (p16.3p16.3)	1	1M
Inversão	46,XY inv(9) p12 q13	1	1M
Translocações	46,XX,t(10;11)(q22;q13)	1	1F
Microduplicação	46,XY,15stk,+(28)	1	1M
Cromossomo derivativo	46,XY,der(13;14)(q10;q10)	1	1M
Total		40	

Klinefelter (Tabela 5), foram diagnosticados pseudo-hermafroditismo masculino e feminino, disgenesia gonadal XY completa e deficiência de 5-alfa-redutase, esta última com diagnóstico na triagem neonatal. Todas as meninas com síndrome de Turner (n=8) foram encaminhadas após os 5 anos de idade, sendo que duas delas com 16 e 18 anos, já diagnosticadas, apenas para acompanhamento.

Os distúrbios multifatoriais corresponderam a 5% dos casos atendidos e incluíram malformações congênitas isoladas, como fendas labiais ou palatinas e pé-torto congênito e ainda desordens do sistema Nervoso Central como hidrocefalia, esquizencefalia, agenesia de corpo caloso e malformação de Dandy-Walker.

Foram também diagnosticados distúrbios esporádicos, tais como: síndrome de Goldenhar, displasia frontonasal e sequência de Möebius.

Vinte e quatro por cento dos indivíduos atendidos no ambulatório (n= 73) ainda permanecem em investigação. Nesse grupo, encontram-se mais de 40 pacientes encaminhados por dificuldade no aprendizado, atraso em alguma área do desenvolvimento ou alterações de comportamento e que realizaram vários exames como cariótipo GTG e de alta resolução, exame molecular para X-frágil e também para Prader-Wiily, todos com resultados negativos. Tais casos são mostrados na Tabela 6.

TABELA 6 – Casos de retardo mental (RM) em investigação e suas características principais

Características	n	%
RM associado a dismorfismos	3	1
RM associado a obesidade	2	0,7
RM leve associado a alterações de comportamento	4	1,3
RM isolado sem etiologia definida	4	1,3
Espectro autista	4	1,3
Dificuldades no aprendizado	5	1,6
Atraso no desenvolvimento	19	6,2
Total	41	13,4

Quatorze casais procuraram o ambulatório para aconselhamento genético. Dois casais em período pré-concepcional, por serem consanguíneos e 2 por terem irmão e primo, respectivamente, com patologias genéticas.

Dez consultas foram encaminhadas por abortamentos de repetição e infertilidade. Pelo menos 5 pacientes abandonaram a investigação.

Vinte por cento dos indivíduos encaminhados (n=62) não apresentavam problemas genéticos (carcinoma não hereditário, depressão, doenças dermatológicas).

DISCUSSÃO

A prevalência de distúrbios genéticos, bem como de defeitos congênitos, não foi possível determinar, já que este não é um estudo de base populacional e sim uma série de casos.

Embora Rio Grande seja uma cidade relativamente pequena, observa-se que a maioria dos pacientes são oriundos da própria região, o que sugere que a existência de um serviço especializado em genética clínica evita um afluxo de pacientes a Porto Alegre, que é a referência do Estado, embora sempre que necessário, o próprio Serviço os encaminhe, como, por exemplo, em casos específicos para terapia de reposição enzimática ou para ampliar a investigação.

É importante relatar que as crianças com alterações no teste de triagem neonatal deixaram de ser encaminhadas ao ambulatório da FURG a partir de 2002, devido à criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e seus centros de referência (SRTNs), o que justifica o fato de, no início deste ambulatório, ter havido um número expressivo de pacientes encaminhados por alteração na triagem neonatal e, posteriormente, não.

A maioria dos profissionais que encaminhou pacientes ao Ambulatório de Genética foram pediatras e neurologistas, o que vem ao encontro dos motivos e da idade dos encaminhados. Além disso, o pediatra é o médico que mais encontra pacientes e famílias necessitando avaliação e aconselhamento genético ao longo de sua vida profissional (8). Em terceiro lugar, aparece a APAE local e de cidades próximas, instituição onde existe um grande número de crianças e adolescentes com retardo mental. Muitos desses pacientes, apesar de frequentarem a instituição há muito tempo, ainda careciam de investigação genética e/ou de

aconselhamento genético, o que foi evidenciado também em outros estudos (9, 10, 11). Ainda assim, 30 a 40% dos casos de retardo mental não são esclarecidos, mesmo após uma extensa investigação (12). Dentre esses, os principais motivos de consulta foram aparência sindrômica (alterações de crescimento associadas ou não a dismorfismos e/ou retardo mental), alterações na triagem neonatal, retardo de desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM) e retardo mental. Muitos dos pacientes já haviam sido avaliados por vários especialistas e permaneciam sem diagnóstico definitivo e sem aconselhamento genético, fato citado na literatura (3). Ao considerar esse fato, é importante lembrar que a maioria dos artigos médicos atuais aborda fatores genéticos das doenças, seja para sua compreensão ou para seu diagnóstico, tornando necessária a compreensão dessas novas informações também para os especialistas e pediatras (13).

Em relação aos exames solicitados para a investigação, o cariótipo foi pedido para cerca de um terço dos pacientes que consultaram no ambulatório. As desordens cromossômicas estão comumente associadas com abortamentos de repetição, retardo mental e anomalias congênitas e acometem aproximadamente 1/150 nascidos vivos (14). Considerando isso, o cariótipo foi uma ferramenta importante para diagnóstico em nossa população, tanto nos casos de diagnóstico pré-natal e infertilidade, como na investigação dos atrasos no desenvolvimento, do retardo mental e das anomalias congênitas múltiplas. Já no caso dos EIM, solicitados para 10% dos pacientes atendidos, foram importantes para investigar, além de atrasos no desenvolvimento, hipotonia e crises convulsivas. Deve ser considerado aqui que este grupo de doenças é bem mais raro do que as desordens cromossômicas, afetando 1/1.000 nascidos vivos. Este número é de dez a vinte vezes maior quando se trata de grupos de alto risco, como por exemplo, crianças internadas em UTIs neonatais (15), diferentemente da população estudada.

As doenças genéticas mais frequentes foram as monogênicas, ou seja, causadas pela alteração de genes isolados e que são transmitidas através dos princípios clássicos de herança mendeliana. Doenças dominantes e recessivas apareceram na mesma proporção. Dentre as doenças dominantes, a mais frequente foi a Neurofibromatose do tipo I (NF1), onde foram avaliadas três famílias e uma paciente sem história familiar, ou seja, uma mutação nova. A NF1 é uma doença genética frequente, com cerca de 1 afetado em cada 3.000 nascimentos, sendo a metade destes indivíduos acometidos por mutações novas (16).

Em relação às doenças de etiologia autossômica recessiva, observou-se que a maioria dos afetados não eram filhos de casais consanguíneos, exceto em quatro casos. Ainda em relação à consanguinidade, antes de tudo deve ser lembrado que, sendo distante e não entre primos em primeiro grau, o risco para patologias genéticas torna-se menor. Ainda é preciso considerar, principalmente nos casos de defeitos congênitos, os fatores ambientais (17).

No grupo de desordens cromossômicas, mais da metade dos casos identificados corresponderam à síndrome de Down, distribuídos igualmente entre os sexos, o que já foi reportado na literatura (18). A maioria dos indivíduos apresentava trissomia livre do cromossomo 21, o que é esperado, já que a trissomia do 21 corresponde a 94% dos casos identificados de síndrome de Down (19). As deleções cromossômicas, alterações estruturais, foram identificadas em 3 crianças e 1 adulto, tendo como manifestação principal retardo mental associado a dismorfismos. A microdeleção foi identificada através da técnica de FISH, em um paciente com fenótipo de síndrome de Wolf-Hirschhorn, deleção do braço curto do cromossomo 4, o que inclui um retardo mental grave, cujo cariótipo GTG havia sido normal. A técnica de FISH é muito utilizada em casos desse tipo, detectando, em alguns estudos, duas vezes mais anormalidades do que a citogenética convencional (20). Por outro lado, muitos casos associados a retardo mental ainda não foram esclarecidos (Tabela 6). Em todos eles, técnicas como o cariótipo GTG, o cariótipo de alta resolução e a PCR para X-frágil já foram utilizados e tiveram resultados negativos. Tais dados sugerem a necessidade de continuar a investigação clínica e laboratorial, utilizando técnicas mais sofisticadas como a citogenética molecular (FISH) e *micro-array*, já que rearranjos cromossômicos subteloméricos são comuns em crianças com retardo mental. Além disso, identificar tais casos pode contribuir para o manejo das crianças afetadas (20).

Em relação aos casos de infertilidade e de abortamentos recorrentes, descartadas outras causas, a rotina foi colher o cariótipo do casal. A incidência de anomalias cromossômicas nestes casos pode chegar a 6% (21). O mais comum são alterações estruturais em um dos genitores, envolvendo rearranjos sem ganho ou perda de material genético, como por exemplo, translocações (21).

Por combinarem fatores genéticos e ambientais, as desordens multifatorias podem estar presentes ao nascimento ou surgirem durante a vida adulta, explicando o menor percentual encontrado em relação às doenças gênicas e cromossômicas. Já as doenças mitocondriais, por sua vez, são raras e ocorrem com uma frequência estimada de 1/10.000 nascidos vivos (22), o que talvez possa explicar sua baixa frequência, mesmo num ambulatório especializado como este.

Dentre as alterações da diferenciação sexual, apenas uma, como já citado, teve diagnóstico no período neonatal. Parte destes indivíduos foi encaminhada já na adolescência, dado que é importante o tratamento hormonal para indução da puberdade (23) e também para o tratamento com GH em meninas com síndrome de Turner, o qual depende não somente da dose e da duração do tratamento para seu sucesso, como também da idade de início de tal terapêutica (24). Ainda que tal tratamento exija monitoramento frequente e cuidadoso, pois diversos efeitos colaterais podem ocorrer, e que seja controverso no que diz respeito a dose e idade de início, o mesmo tem sido recomendado (25), pois resultados apontam para um aumento da velocidade de crescimento e da altura final (26, 27).

CONCLUSÕES

O estudo possibilitou traçar um perfil dos usuários do Ambulatório de Genética, o que será útil para elaborar estratégias visando a melhoria do atendimento como, por exemplo: outros exames a serem incluídos na rotina, dia e horário para coletas, estabelecimento de um horário de atendimento para triagem, visto que muitos pacientes não tinham indicação de investigação genética, e, ainda, busca de recursos para atendimento multidisciplinar e maior integração com a rede pública de saúde. Além disso, deve ser considerado que a maior parte dos pacientes são crianças, e muitas com deficiências graves, o que reforça o benefício do atendimento local para evitar deslocamento. E, ainda, evitar tal deslocamento contribui para um menor gasto por parte do SUS e propicia o monitoramento e aconselhamento genético para as famílias. Acrescenta-se a isso o fato de ser um ambulatório de ensino, proporcionando aos acadêmicos um contato próximo com a especialidade.

Este estudo prosseguirá, com o intuito de formar um banco de dados permanente dos pacientes do Ambulatório de Genética FAMED-FURG, podendo servir para novos estudos e também para o atual que está avaliando, em um subprojeto, em fase de conclusão, além destas variáveis, outros aspectos, como o entendimento das famílias sobre o encaminhamento e o tempo decorrente entre a referência e a primeira consulta.

Os autores informam que não houve conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos monitores da disciplina de Genética Médica em diferentes períodos que colaboraram para a realização desse estudo: Marcelo Neutzling Schuster, Flávio Augusto Gava, Joseane França, Fernanda München Barth e Laura Weigert Menna-Barreto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Penchaszadeh VB. Community Genetics,2004;7(2-3):65-69.
2. Schiepati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. The Lancet. 2008;371:2039-2041.
3. Penchaszadeh VB, Beiguelman B: Medical genetics services in Latin America: report of a meeting of experts. Rev. Panam Salud Publica. 1998;3(6):409-420.
4. Human genetics and noncommunicable diseases.1999; WHO, Fact Sheet 209/ janeiro.
5. Horovitz DDG, Llerena JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. Cad. Saúde Pública. 2005;21(4):1055-1064.
6. César JA et al. Basic indicators of child health in an urban area in Southern Brazil: estimating prevalence rates and evaluating differencials. J Pediatr (Rio J). 2006;82(6):437-44.
7. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, et al. Epi-Info, Version 6: A Word Processing, Database, and Statistics Program for Epidemiology on Microcomputers. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention; 2002.
8. Pina-Neto JM. Genetic counseling. J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Suppl):S20-26.
9. Félix T, Leite JCL, Maluf SW, Coelho JC. Aetiological evaluation of mental retardation in Brazilian patients. Revista HCPA. 2001;(3):267-275.
10. Melo DG, Demarzo MMP, Huber J.Ambulatório de Genética Médica na APAE: Experiência no ensino médico de graduação. RBEM. 2008;32;(3):396-402.
11. Lerena Jr. JC et al. Investigação do retardo mental e doenças genéticas a partir de um estudo transversal em escolas do estado do Rio de Janeiro. Informe Epidemiológico do SUS. 2000;9(4):251-262.
12. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: recommendation of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. 1997;72:468-477.
13. Nunes ML, Giugliani R. Genetics: an essencial tool for the pediatrician of the 21 st century. J Pediatr. 2008;84(4 suppl):S1.
14. Carakushansky G e Pellegrini AS. A Base Cromossômica das doenças. In: Carakushanky G. Doenças genéticas em Pediatria. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2001; 23-36.
15. Giugliani R. Erros inatos do metabolismo no período neonatal. In: Miura E, Procianoy R. Neonatologia. Princípios e Prática. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997;254-267.
16. Williams, V. C., Lucas, J., Babcock, M. A., Gutmann, D. H., Korf, B., Maria, B. L. Neurofibromatosis type 1 revisited. Pediatrics. 2009;123:124-133.
17. Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie TR. Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study. Am J Med Genet. 1999;82:423-428.
18. Astete C, Youlton R, Castillo S, Be C, Daher V. Clinical and cytogenetic analysis of 257 cases of Down´s syndrome. Rev. Chil. Pediatr. 1991;62:99-102.
19. Fraga DD, Vairo FP, Maluf SW. Alterações cromossômicas numéricas. In: Maluf SW, Riegel M. Citogenética Humana. Porto Alegre: Artmed, 2011;71-79.
20. Knight SJL et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. Lancet. 1999;354(13):1676-1679.
21. Sanseverino MTV e Dorfman LE. Alterações citogenéticas na infertilidade e nos abortamentos de repetição. In: Maluf SW, Riegel M. Citogenética Humana. Porto Alegre: Artmed. 2011;71-79.
22. Zeviani M, Tiranti V, Pintadosi C. Mitochondrial Disorders. Reviews in Molec Medicine.1998;77:59-72.
23. Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna TD, Dichtchekenian V. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. Arq. Bras Endoc Metabol. 2001;45(1):37-47.
24. Guedes A, Bianco B, Caillou EQ, Gomes AL, Lipay MVN, Varreschi ITN. O hormônio de crescimento na síndrome de Turner: dados e reflexões. Arq Bras Endoc Metabol. 2008;52(5):757-764.
25. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Guedes AD e Verreschi ITN. Grupo de discussão em Síndrome de Turner. Projeto Diretrizes (Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina). Síndrome de Turner: Diagnóstico e tratamento. 23 de junho de 2006;1-13.
26. Stephure DK. Canadian Growth Hormone Advisory Comittee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3360-3366.
27. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no 223 de 10 de maio de 2010.

✉ Endereço para correspondência
Simone de Menezes Karam
Rua Triunfo, 3080
96.090-790 – Pelotas, RS – Brasil
☎ (53) 3233-8842 / (53) 3226-1706 / (53) 8417-6741
karam.simone@gmail.com

Recebido: 2/9/2011 – Aprovado: 20/1/2012