

ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE ALUNOS DA ANPR COM DOENÇAS GENÉTICAS SUSPEITAS OU CONFIRMADAS

Leticia Debora Solcia¹; Camila Carolina Ueda²; Clarissa Torresan³

^{1,2}Acadêmicas do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsistas PIBIC^{MED}/ICETI-UniCesumar. leticiadsolcia@hotmail.com, camilaueda4@gmail.com

³Orientadora, Docente do Curso de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. clarissa.torresan@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

As doenças genéticas são causadas por alterações no material genético, podendo ocorrer por: alteração em um ou vários genes, combinação de alterações em genes e via de fatores ambientais ou alterações no número ou na estrutura de cromossomos inteiros. Somadas, as anomalias congênitas representam a segunda causa de mortalidade infantil no Brasil, afetando 3 a 7% da população mundial. De acordo com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), o SUS deve garantir cuidado integrado e coordenado em todos os níveis, desde prevenção, acolhimento, diagnóstico, tratamento dos pacientes com doenças raras. Em Maringá, não há um centro especializado em realizar o diagnóstico e, mundialmente, as medidas terapêuticas para doenças genéticas são limitadas. A Associação Norte Paranaense de Reabilitação (ANPR), oferece atendimento para habilitação e reabilitação à maringaenses com deficiência física e neuromotora, incluindo pacientes com doenças genéticas. Entretanto, não havia um estudo epidemiológico atual sobre esses pacientes. Assim, esta pesquisa objetivou calcular a frequência de alunos da ANPR com doenças genéticas suspeitas ou confirmadas, distinguindo dos casos em reabilitação física devido à outras causas. A partir de dados coletados de prontuários do banco de dados da ANPR, observou-se que a Síndrome de Down e a Síndrome de Rett foram encontradas em 1,56% e 0,78% dos pacientes, respectivamente. As informações coletadas nesse estudo poderão fomentar e atualizar os bancos de dados da ANPR, e assim possibilitarão um manejo e tratamento direcionado aos alunos com diferentes patologias.

PALAVRAS-CHAVE: Alterações Genéticas; Levantamento Epidemiológico; Reabilitação.

1 INTRODUÇÃO

As doenças genéticas são patologias causadas por uma alteração no material genético/gene e podem ocorrer devido à alteração em um ou vários genes, combinação de alterações em genes e via de fatores ambientais ou alterações no número ou na estrutura de cromossomos inteiros. Ainda, podem ser hereditárias ou não (RABY, 2018). Desse modo, essas doenças podem ser tanto qualitativas, por se tratarem de alterações específicas nos genes, quanto quantitativas, por possuírem graus diversos e serem parciais, já que podem ter influência de fatores ambientais (BRASILEIRO FILHO, 2016).

As doenças genéticas, junto com as anomalias congênitas, representam a segunda causa de mortalidade infantil no Brasil, afetando 3 a 7% da população mundial. Cerca de 5% dos nascidos vivos brasileiros apresentam alguma anomalia congênita, determinada total ou parcialmente por fatores genéticos. Além disso, apesar da genética médica lidar com algumas condições individualmente raras, o conjunto não representa um grupo desprezível de doenças, visto que a prevalência é de 31,5 a 73 por 1000 indivíduos (CARVALHO, 2016).

O diagnóstico das doenças genéticas é realizado por meio de anamnese e exame físico e, em alguns casos, são necessários testes bioquímicos, citogenéticos e moleculares. O aconselhamento genético inicia-se pelo estabelecimento ou confirmação do diagnóstico. Após isso, deve ser explicado para a família a etiologia, o prognóstico, o diagnóstico e o tratamento da doença se houver. Por fim, deve ser apresentado se há ou não riscos genéticos, analisando o que desencadeou a patologia, e qual o risco de reincidir na família (RABY et al., 2020).

Possuir esse diagnóstico confirmatório é muito importante pois, além de permitir um aconselhamento genético familiar mais preciso, possibilita apresentar informações mais

concretas sobre a doença para o paciente, esclarecer as dúvidas do indivíduo e/ou familiares e apontar as medidas que podem ser tomadas. Ainda, pode possibilitar a indicação de tratamentos específicos (RABY et al., 2020). Contudo, muitas doenças genéticas ainda não possuem tratamento curativo. Nesses casos, os pacientes podem melhorar sua qualidade de vida por meio do acompanhamento para estímulos e reabilitação.

De acordo com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), o Sistema Único de Saúde (SUS) deve garantir cuidado integrado e coordenado em todos os níveis, desde prevenção, acolhimento, diagnóstico, tratamento (incluindo acesso às tecnologias disponíveis), suporte e apoio; até resolução, seguimento e reabilitação. Na Atenção Primária à Saúde (APS), as atribuições incluem mapeamento de pessoas com ou sob risco de desenvolver anomalia congênita e/ou doença genética para encaminhamento regulado (referência), promoção de educação em Saúde com objetivos de prevenção, seguimento clínico após diagnóstico e aconselhamento genético (contrarreferência) e atenção domiciliar em casos específicos (MELO et al., 2017).

Além dessa Política, existe a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência, Nº 13.146, de 6 de julho de 2015, a qual visa assegurar e promover o exercício dos direitos e das liberdades fundamentais da pessoa com deficiência, em condições de igualdade, a fim de atingir a sua inclusão social e cidadania. Para tanto, é considerada pessoa com deficiência quem tem impedimento de longo prazo de natureza física, mental, intelectual ou sensorial, podendo ter prejuízo na sua participação plena e efetiva na sociedade. Nesse sentido, a Lei assegura igualdade de oportunidades e proteção contra qualquer espécie de discriminação, atendimento prioritário, dignidade ao longo da vida, direito à habilitação e à reabilitação e atenção integral à saúde em todos os níveis. Entre outros direitos, a Lei também garante direito à educação, à moradia digna, à serviços e programas de habilitação e reabilitação profissional, como também a inclusão no trabalho, com atendimento às regras de acessibilidade, fornecimento de tecnologia assistiva e adaptação no ambiente profissional (BRASIL, 2015).

Nesse contexto, a Associação Norte Paranaense de Reabilitação (ANPR), fundada em 1963, em Maringá-PR, tem a intenção inicial de atender indivíduos com alguma deficiência ortopédica ou vítima da paralisia infantil. Essa associação é caracterizada como associação civil, sem fins lucrativos e filantrópica, e idealizada juntamente com a Escola Albert Sabin. Com a erradicação da poliomielite e surgimento de outras doenças, a ANPR passou a atender também portadores de outras doenças que precisam de um atendimento especializado. Em 1982, a Associação passou a oferecer o atendimento educacional juntamente com a reabilitação, para que os pacientes pudessem desenvolver-se de maneira integral e fossem inseridos na sociedade (ANPR, 2020).

A ANPR, em 2002, fez uma parceria com o SUS, oferecendo, então, atendimento para habilitação e reabilitação à maringangueses com deficiência física e neuromotora. É composta por uma equipe multiprofissional e, a partir de 2010, foi configurada como estabelecimento de ensino, podendo certificar os alunos matriculados. Atualmente, essa escola, por meio de um currículo flexível e que possibilite aos alunos a escolarização e aprendizagem - de acordo com o tempo, ritmo, desenvolvimento e deficiência -, passou a ofertar a Educação Infantil, Ensino Fundamental, Educação de Jovens e Adultos – Fase I e Educação Profissional (ANPR, 2020).

Diante dessas informações, o objetivo deste estudo foi realizar uma triagem documental (levantamento epidemiológico) para verificar se, entre os alunos que frequentam a ANPR, existiam alunos com suspeita ou diagnóstico confirmado de doenças genéticas. Ainda, se existiam relatos no prontuário de casos semelhantes na família; e a prevalência de determinada patologia conforme sexo. Além disso, a elaboração desse projeto foi muito importante pois, apesar de já ter havido um estudo epidemiológico na ANPR sobre portadores de malformações congênitas, este ocorreu em 2008. Assim, era

necessária uma atualização e maior categorização dos tipos de doenças genéticas atendidas na instituição.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo epidemiológico documental de caráter quantitativo, sobre os alunos da Associação Norte Paranaense de Reabilitação (ANPR).

Os dados dos alunos foram obtidos por meio da análise de prontuários médicos do banco de dados da ANPR. Foi realizada uma seleção pelo Código Internacional de Doença (CID), relacionado com doenças genéticas e posterior triagem documental dos alunos que frequentam a ANPR. Foram incluídos no estudo alunos que possuem tanto um diagnóstico confirmatório da doença genética, quanto um diagnóstico clínico.

As variáveis sistematizadas nesse projeto foram: idade, sexo, diagnóstico clínico de alguma doença genética, diagnóstico confirmatório da patologia, profissional responsável pelo diagnóstico e se havia relatos de casos semelhantes na família.

Foram excluídos do estudo os alunos que não estavam frequentando a ANPR, bem como os prontuários em duplicidade do mesmo aluno.

Para o armazenamento e análise dos dados, foram utilizadas planilhas no programa *Microsoft Office Excell for Windows*.

Essa pesquisa foi desenvolvida após a submissão e aprovação do Comitê de Ética do Centro Universitário (Unicesumar), protocolo 4.764.033, CAEE: 01839118.3.0000.5539, e seguiu dentro dos princípios éticos previamente determinados pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), Resolução 196/96.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse estudo, foram obtidos 257 prontuários válidos de alunos da ANPR, dos quais 116 eram mulheres e 141 eram homens, conforme gráfico abaixo (Gráfico 1). A menor idade encontrada foi de 1 ano (em 2 homens e em 2 mulheres), enquanto o aluno mais velho apresentou 44 anos (sexo feminino). A média de idade apresentada pelos alunos foi de 16 anos.

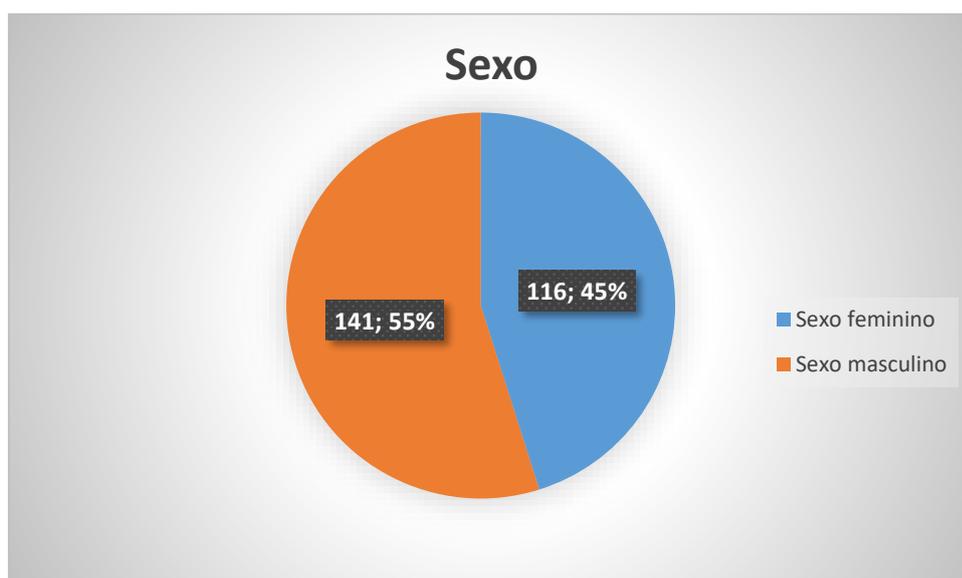


Gráfico 1: Alunos da ANPR (n = 257), conforme o sexo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Apenas 6 alunos apresentaram diagnóstico de doença genética, representando 2,3% do total de alunos (Gráfico 2). Identificou-se a presença de Síndrome de Down em 4 alunos da instituição (1,56%), com prevalência de 50% em homens e 50% em mulheres, e a presença da Síndrome de Rett em 2 alunos (0,78%) com prevalência de 100% em mulheres. O gráfico 3 apresenta a quantidade de alunos com doenças genéticas.

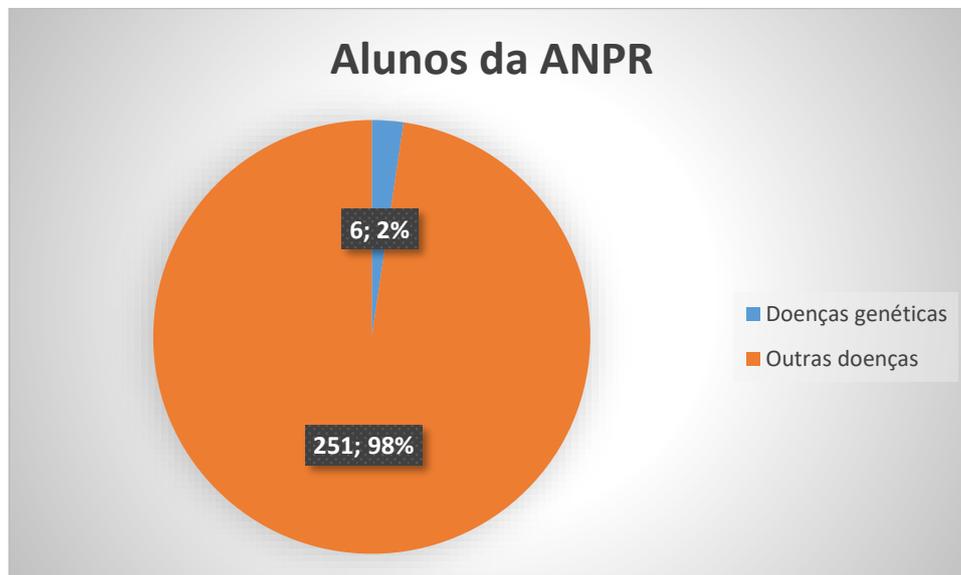


Gráfico 2 - Doenças genéticas (n = 6) x outras doenças (n = 251).
Fonte: Dados da pesquisa.

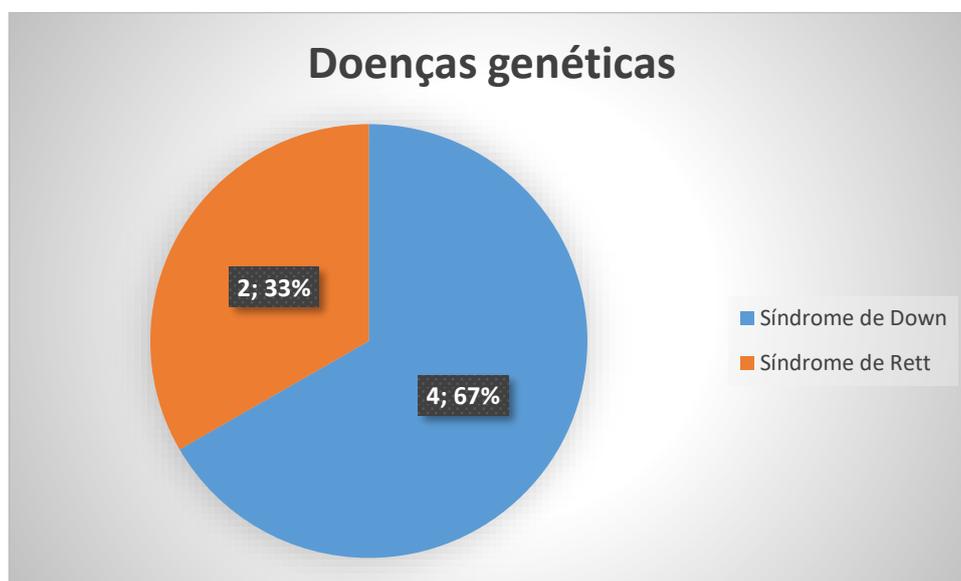


Gráfico 3 - Doenças genéticas identificadas na ANPR (n = 6).
Fonte: Dados da pesquisa.

A Síndrome de Down (SD), doença genética mais observada na ANPR, é a anomalia cromossômica mais frequente nos seres humanos, sendo principal causa de deficiência intelectual (BRASIL, 2020). Essa síndrome genética é resultante de anormalidades cromossômicas envolvendo o cromossomo 21, que está em um maior número do que o normal. A trissomia livre do 21 (3 cromossomos 21 separados) é a alteração cromossômica mais comumente observada e conhecida, mas a SD também pode resultar de translocação cromossômica ou mosaicismos. A alteração no número de cromossomos ocorre principalmente na divisão celular e, a presença do cromossomo 21 extra, resultará nos

sinais e sintomas da síndrome (SANTANA; CAVALCANTE, 2018). Estima-se que a incidência da SD em nascidos vivos seja de 1 a cada 650 a 1000 gestações ou 18 bebês com a anomalia nascidos a cada minuto, totalizando 9,8 milhões de bebês por ano (BRASIL, 2020; SANTANA; CAVALCANTE, 2018).

O diagnóstico clínico da SD leva em consideração suas características físicas, sendo que pode (e deve) ser estabelecido logo após o nascimento. À medida que aumenta a identificação dessas características específicas da síndrome na criança, descritas como sinais cardinais de Hall, aumenta-se a segurança do diagnóstico, visto que todos os recém-nascidos com a doença apresentam no mínimo quatro destes sinais e em 89% dos casos encontram-se seis destes sinais. São eles: perfil facial achatado, reflexo de Moro diminuído, hipotonia, hiperflexibilidade das articulações, fendas palpebrais oblíquas, pele redundante na nuca, displasia da pelve, displasia da falange média do 5º quirodáctilo, orelhas pequenas e arredondadas e prega palmar única (BRASIL, 2020).

Dentre os diversos problemas de saúde, a deficiência mental e a hipotonia muscular são os mais encontrados nos pacientes com SD. Isso porque as pessoas acometidas por essa síndrome apresentam diferenças na anatomia do cérebro, com redução de 3-5% de seu volume, gerando uma diminuição do tamanho dos lobos cerebrais. Além disso, tais pessoas apresentam redução do número de neurônios, sendo que esses fatores influenciam diretamente no comprometimento intelectual desses pacientes. Entretanto, esses problemas são predisposições e não necessariamente atingirão todas as pessoas com a SD, visto que é possível tratá-los e controlá-los, principalmente quando o diagnóstico é feito precocemente. A partir disso, são possíveis a estimulação precoce e o trabalho multidisciplinar, com suporte desde o médico até o educador, a fim de proporcionar o desenvolvimento global dessas pessoas (WUO, 2007).

A SD também pode causar outros problemas de saúde, como prejuízos a memória, doenças cardíacas congênitas e doença de Alzheimer (ASSIM *et al.*, 2015), justificando a necessidade desses pacientes em frequentar a ANPR.

A outra síndrome genética observada nos alunos da ANPR ($n = 2$) foi a Síndrome de Rett (SR). A SR, também conhecida como transtorno invasivo do desenvolvimento, é uma síndrome genética ligada ao cromossomo X dominante, que envolve mutações nas proteínas metil-CpG-binding2 (MecP2). Afeta aproximadamente 1 em 10.000 nascidos vivos do sexo feminino, com óbito no sexo masculino (SILVA *et al.*, 2016).

A SR é uma das principais síndromes do desenvolvimento, visto que leva a deficiência intelectual e desenvolve uma progressiva deterioração neuromotora severa (SILVA *et al.*, 2016), sendo que nessa progressão evolui por 4 estágios. No primeiro estágio, entre 6 e 18 meses de vida, aparecem os sinais iniciais de retrocesso no desenvolvimento, com desaceleração do perímetro cefálico, perdas de habilidades manuais associadas à falta de comunicação e o surgimento de crises convulsivas, geralmente silenciosas. Há uma estagnação, como consequência dos movimentos tornarem-se estereotipados (GONÇALVES *et al.*, 2016).

Já no segundo estágio, entre 1 e 4 anos de vida, há perda de interação social e psicomotora, assemelhando-se a um comportamento autista. O terceiro estágio, com duração de anos e até mesmo décadas, caracteriza-se pela melhora de alguns sinais da comunicação, com o olhar demonstrando vontades e emoções. Entretanto, mantém-se os distúrbios motores, com perda grande de fôlego e aceleração na respiração entre as crianças (GONÇALVES *et al.*, 2016).

Por fim, o quarto estágio demonstra maior agressividade, com retardo no crescimento, atrofia nos músculos dos pés e escoliose progressiva. Acentuam-se os prejuízos motores e intelectuais, a apraxia e apneia, sendo que estes dois últimos podem levar ao óbito. Assim, por ser uma das etiologias mais prevalentes de deficiência múltipla (GONÇALVES *et al.*, 2016), observa-se a necessidade de reabilitação neuropsicomotora, que é proporcionada pela ANPR.

Foi observado que 52 alunos apresentaram histórico familiar de algum atraso, deficiência ou doença genética, totalizando 20% dos casos.

A busca pela identificação das doenças genéticas, por meio do CID, possibilitou o levantamento de outras doenças mais presentes na instituição. Observou-se, por meio dos prontuários, predominância do CID G80, referente à paralisia cerebral, com 216 casos (84,05%), sendo o mais comum o CID G80-0, caracterizado pela paralisia cerebral quadriplégica espástica. Também se verificou que a Síndrome de West está presente em 14 alunos, tendo maior prevalência entre os homens (57,14%), conforme gráfico abaixo (Gráfico 4).

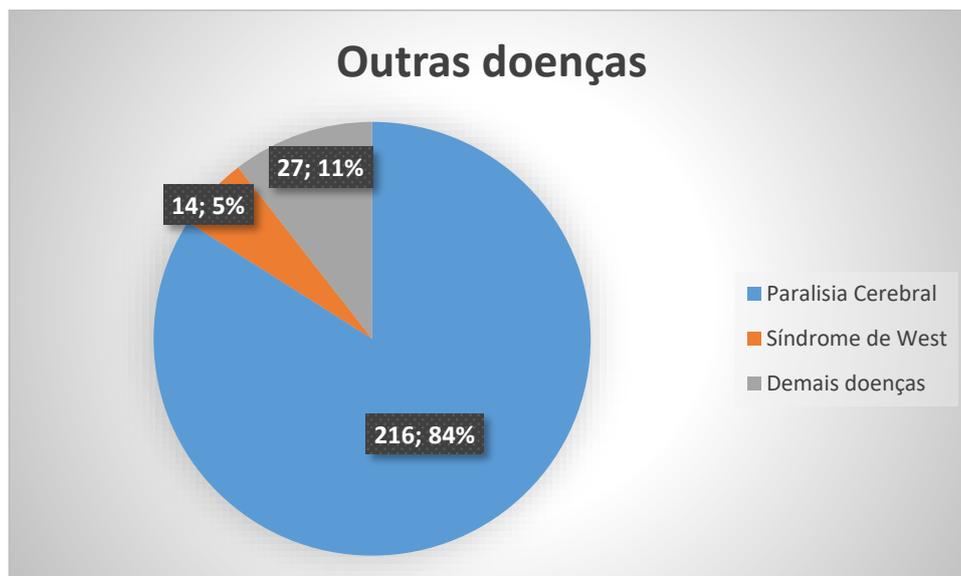


Gráfico 4: Outras doenças identificadas na ANPR (n = 251).
Fonte: Dados da pesquisa.

A Paralisia Cerebral (PC), também chamada encefalopatia crônica não progressiva (ECNP), foi observada na maioria dos alunos. É caracterizada por uma lesão permanente e não progressiva do sistema nervoso em desenvolvimento, comprometendo a função motora, o tônus, os reflexos e a postura do indivíduo. A etiologia da PC é multifatorial e o seu desenvolvimento pode ocorrer durante o período pré-natal, perinatal ou pós-natal. A classificação dos subtipos da PC, de acordo com o tipo de lesão e principais características clínicas, são: diplegia espástica; hemiplegia espástica; quadriplegia espástica; discinética; atáxica (PEREIRA, 2018).

As principais causas de PC são: parto prematuro, restrição de crescimento fetal, gestação múltipla, infecção, hemorragia anteparto, asfixia ao nascer, patologia placentária grave, malformações congênitas e acidente vascular cerebral perinatal; entretanto, em muitos casos, nenhuma causa específica é identificada (BARKOUDAH; GLADER, 2021). Dentre os alunos da ANPR, em 56,42% não há informação sobre a causa da PC ou a mesma está definida como etiologia indefinida.

Apesar de distúrbios genéticos serem considerados causas raras para PC, estudos recentes que utilizaram técnicas de sequenciamento de última geração detectaram variantes genéticas potencialmente causadoras de doenças em até um terço dos pacientes com PC que não possuem uma etiologia identificada (GLADER; BARKOUDAH, 2021). Assim, por mais que a PC não seja comumente causada por alterações genéticas, elas podem estar presentes em indivíduos em que a PC não apresenta causa identificada.

Ainda, diferentes distúrbios genéticos foram associados a uma maior suscetibilidade para PC, podendo relacionar-se aos genes associados com trombofilia (G20210A), apolipoproteína e genes envolvidos com inflamação (IL-6, IL-19 e certas citocinas). A

associação com a mutação da protrombina G20210A foi confirmada em estudos (BARKOUDAH, GLADER, 2021; PEREIRA, 2018).

Com base nesses estudos citados acima, podemos supor que os alunos que não possuem causa definida para a PC poderiam ser portadores de alterações genéticas associadas à mesma.

A Síndrome de West (SW), também conhecida como espasmos infantis (EI), é um distúrbio epiléptico específico da idade da primeira infância. As manifestações clínicas mais comuns são: contrações musculares em flexão, extensão ou mista; retardo no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM); eletroencefalograma (EEG) com padrão de hipsarritmia (TRENTO, 2019).

A etiologia da SW é variada, podendo ocorrer devido a uma infecção, evento hipóxico-isquêmico, traumatismo craniano, meningites ou até por distúrbios metabólicos e genéticos. Há indícios de que exista uma suscetibilidade genética multifatorial; porém, fatores ambientais podem ser necessários para o desencadeamento dos sinais e sintomas iniciais da síndrome (TRENTO, 2019; GLAZE, 2021).

Diversas variações genéticas são potenciais causadoras da SW, podendo relacionar-se aos genes: STXBP1, FOXP1, ARX, CASK, ALG13, PNPO, ADSL PHACTR1 e PLCB1. E, ainda, existem casos raros nos quais famílias apresentam SW devido a herança genética ligada ao cromossomo X (no gene CDKL5) (GLAZE, 2020; GLAZE, 2021).

Dentre os alunos da ANPR, diferentes etiologias foram associadas à SW. Entretanto, para alguns alunos não há causa específica relatada, podendo a mesma ser desconhecida. Então, assim como na PC, alguns desses alunos poderiam apresentar causa genética.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que, dentre os 257 alunos frequentadores da ANPR 2,3% são portadores de doenças genéticas. Constatou-se também que 20% desses alunos apresentaram histórico familiar de algum atraso, deficiência ou doença genética.

Também foi possível concluir que a Síndrome de Down foi a doença genética mais observada, com prevalência de 50% em homens e 50% em mulheres. A Síndrome de Rett, segunda doença genética observada, apresentou prevalência de 100% em mulheres, considerando-se os alunos da instituição.

As informações coletadas nesse estudo poderão fomentar e atualizar os bancos de dados da ANPR, e assim possibilitarão um manejo e tratamento direcionado aos alunos com diferentes patologias.

REFERÊNCIAS

ASIM, Ambreen et al. " Síndrome de Down: uma visão da doença ". **Journal of biomedical science** vol. 22,1 41. 11 de junho de 2015, doi: 10.1186 / s12929-015-0138-y

ASSOCIAÇÃO NORTE PARANAENSE DE REABILITAÇÃO (ANPR). Maringá-PR. Quem Somos. 2020. Disponível em: <<https://www.anpr.com.br/historico.html>>. Acesso em: 14 maio 2020.

BARKOUDAH, Elizabeth; GLADER, Laurie. **Cerebral palsy: Epidemiology, etiology, and prevention**. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-epidemiology-etiology-and-prevention?sectionName=Genetic%20susceptibility&search=genetic%20causes%20cerebral%20palsy&topicRef=6169&anchor=H8&source=see_link#H3>. Acesso em: 01 ago. 2021.

BRASIL. **LEI Nº 13.146**, de 6 de julho de 2015. Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/l13146.htm>. Acesso em: 16 maio 2020.

BRASIL. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. . **Diretrizes de atenção a saúde de pessoas com Síndrome de Down**. 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22400b-Diretrizes_de_atencao_a_saude_de_pessoas_com_Down.pdf. Acesso em: 04 ago. 2021.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. Sistema Nervoso. **Bogliolo Patologia: anomalias congênitas**. Anomalias congênitas. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2016.

CARVALHO, Ana Carolina. **Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos pelo serviço de genética médica do ambulatório materno infantil da Universidade do Sul de Santa Catarina**. Arquivos Catarinenses de Medicina, Santa Catarina, v. 25, n. 2, p. 11-24, abr./jun. 2016.

GLADER, Laurie; BARKOUDAH, Elizabeth. **Cerebral palsy: Evaluation and diagnosis**. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-evaluation-and-diagnosis?search=genetic%20causes%20cerebral%20palsy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H338441697>. Acesso em: 01 ago. 2021.

GLAZE, Daniel G. **Clinical features and diagnosis of infantile spasms**. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-infantile-spasms?search=West%20Syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 01 ago. 2021.

GLAZE, Daniel G. **Etiology and pathogenesis of infantile spasms**. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-infantile-spasms?search=S%C3%ADndrome%20de%20West&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H281723496>. Acesso em: 01 ago. 2021.

GONÇALVES, Daisy Caroline Vaz *et al.* **Síndrome de Rett: possibilidades na sala de aula**. 2016. 17 f. TCC (Graduação) - Curso de Pedagogia, Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares, 2016.

MELO, Débora Gusmão et al.. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). Interface (Botucatu), Botucatu, v. 21, supl. 1, p. 1205-1216, 2017. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832017000501205&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em: 14 maio 2020.

PEREIRA, Heloisa Viscaino. **Paralisia cerebral**. Residência Pediátrica, 2018; 8 (supl 1):49-55. Disponível em: <<https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/v8s1a09.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2021.

RABY, Benjamin A.. **Basic principles of genetic disease**. 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/basic-principles-of-genetic-disease?search=genetic&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5203404>. Acesso em: 14 maio 2020.

RABY, Benjamin A.; KOHLMANN, Wendy; HARTZFELD, Deborah. **Genetic counseling: Family history interpretation and risk assessment**. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/genetic-counseling-family-history-interpretation-and-risk-assessment?search=genetic&topicRef=15540&source=see_link>. Acesso em: 14 maio 2020.

SANTANA, Nayara Xavier; CAVALCANTE, Jordano. **Conceito neuroevolutivo em pacientes com síndrome de down: revisão integrativa**. SALUSVITA, Bauru, v. 37, n. 4, p. 1009-1018, 2018.

SILVA, Natália Lorena Sousa e *et al.* Síndrome de Rett: uma revisão da literatura. **Journal Of The Health Sciences Institute**. Goiânia, p. 53-57. 2016.

TRENTO, Sabrina da Silva Machado. **SÍNDROME DE WEST: UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO**. Revista Científica Intelletto. 2019. Disponível em: <<https://labpixel.com.br/grupo-faveni/faveni/wp-content/uploads/sites/10/2019/12/11-Sindrome-de-west-V4-N-especial-19.pdf>>. Acesso em: 02 ago. 2021.

WUO, Andréa Soares. A construção social da Síndrome de Down. **Cad. psicopedag.**, São Paulo , v. 6, n. 11, 2007 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-10492007000100002&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 06 ago. 2021.