

# ACONSELHAMENTO GENETICO NA SINDROME DE DOWN: REVISÃO INTEGRATIVA

## GENETIC COUNSELING ON DOWN SYNDROME: REVIEW INTEGRATIVE

JÉSSICA LOREN SILVA SOARES<sup>1</sup>, JULIANNE LINO DE MENEZES<sup>1</sup>, JÚLLIA LINO DE MENEZES<sup>1</sup>, KARINA VIEIRA CAMILO<sup>1</sup>, LUIZ HENRIQUE LAGUARDIA ROCHA<sup>2</sup>, WELLINGTON DE SOUZA MATTA<sup>3</sup>, LAMARA LAGUARDIA VALENTE ROCHA<sup>4\*</sup>

1. Acadêmicos do 3º período do curso de Medicina do Centro Universitário de Caratinga – UNEC. 2. Médico generalista e residente em pediatria do Hospital Márcio Cunha, Ipatinga, MG. 3. Médico pediatra, doutor em Biologia celular e estrutural pela UFV e coordenador do curso de Medicina da UNEC. 4. Orientadora Doutora em Biologia Celular e Estrutural pela UFV. Professora titular do Curso de Medicina do Centro Universitário de Caratinga, MG. Pesquisadora do Instituto de Ciências da Saúde da UNEC.

\* Vila Onze, 36, Centro, Caratinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35300-100. [lamara.laguardia@gmail.com](mailto:lamara.laguardia@gmail.com)

Recebido em 21/12/2015. Aceito para publicação em 10/02/2016

### RESUMO

Elaborou-se uma revisão sistemática sobre a importância do aconselhamento genético e sua aplicação na prática médica, principalmente no acompanhamento de crianças com Síndrome de Down e seus familiares. Métodos: Estudo retrospectivo secundário no formato de Revisão Integrativa, considerando as etapas: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; apresentação dos critérios para inclusão e exclusão de estudos; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa utilizando uma matriz de resultados; interpretação e discussão dos resultados e a revisão. Utilizou-se como descritores Aconselhamento genético, síndrome de Down e Trissossomia do 21 em português, inglês e espanhol nos bancos de dados da PUBMED e Bireme. Considerou-se apenas os artigos disponíveis na íntegra e publicados nos últimos cinco anos que tratavam de casos humanos. Foram excluídos relatos de caso e artigo de opinião. Resultados: O presente estudo avaliou 11 artigos publicados principalmente nos Estados Unidos, no ano de 2012. O tema mais comum encontrado abordava sobre técnicas de diagnóstico, além dos estudos de prevalência e risco para doenças genéticas e síndrome de Down. Foram encontrados também artigos que tratavam sobre aconselhamento genético das famílias. Conclusões: É necessário desenvolver mais estudos sobre o tema, principalmente estudos de metanálise e clínicos experimentais com maior nível de evidência, para que se possa avançar nos conhecimentos sobre aconselhamento genético e Síndrome de Down.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento genético, síndrome de Down, trissomia do 21.

### ABSTRACT

We developed a systematic review of the importance of genetic counseling and its application in medical practice, especially in the monitoring of children with Down syndrome and their

families. Methods: Retrospective study in secondary Integrative Review format, considering the steps: issue identification and selection of the research question; presentation of the criteria for inclusion and exclusion of studies; definition of information to be extracted from the selected studies; assessment of studies included in the integrative review results using a matrix; interpretation and discussion of results and review. It was used as descriptors Genetic counseling, Down syndrome and Trisossomia 21 in Portuguese, English and Spanish in the databases of PUBMED and Bireme. It was considered only the articles available in full and published in the last five years that dealt with human cases. Reports were excluded from the event and an opinion article. Results: The present study evaluated 11 articles published primarily in the United States, in 2012. The most common theme found abordava on diagnostic techniques, and the prevalence studies and risk for genetic disorders and Down syndrome. Also found articles that dealt about genetic counseling of the families. Conclusions: It is necessary to develop more studies on the subject, particularly studies and meta-analysis of clinical trial with higher level of evidence, so that they can advance in knowledge about genetic counseling and Down Syndrome.

**KEYWORDS:** Genetic counseling, Down syndrome, trisomy 21.

### 1. INTRODUÇÃO

Uma das definições correntemente aceitas de Aconselhamento Genético (AG) é a adotada pela American Society of Human Genetics que a define com a ciência que trata do processo de comunicação e que lida com problemas humanos associados com a ocorrência, ou risco de ocorrência, de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a: compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis; apreciar o modo como a hereditariedade contribui para a

doença e o risco de recorrência para parentes específicos; entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência; escolher o curso de ação que pareça apropriado em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de acordo com essa decisão; ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência do mesmo. Vista sua definição, torna-se indiscutível a importância do AG em indivíduos portadores de doenças genéticas e malformações congênitas e para pessoas sem histórico familiar de doença genética, mas que possuam risco aumentado de que seus descendentes apresentem alguma dessas doenças<sup>1</sup>.

O aconselhamento genético envolve algumas etapas. A primeira seria a anamnese que consiste em uma análise pessoal e familiar que o profissional de saúde realiza ao paciente e que tem como objetivo definir um ponto inicial no diagnóstico da doença ou patologia Genética, permitindo assim a construção de um mapa genético da família ou heredograma. A segunda etapa, é o exame físico: uma observação do paciente e a análise de fotografias suas desde a infância e de familiares, para confirmar o diagnóstico da doença genética. Realização de Exames Complementares é a etapa que é o estudo dos cromossomos, através da realização do cariótipo, convencional ou molecular; estudos bioquímicos para diagnosticar doenças metabólicas hereditárias; estudos moleculares realizados em ADN, indicados no diagnóstico de síndromes genéticas específicas e análise dos cromossomos fetais nas vilosidades ou do líquido amniótico durante a gravidez. A quarta etapa é o diagnóstico que é realizado através da conjugação dos dados colhidos na anamnese e da análise da árvore genealógica. A quinta e última etapa é o relatório clínico que é feito após a conclusão do estudo do doente, elaborando um relatório clínico, onde consta o diagnóstico, investigação, orientação, e o estudo de familiares o qual é enviado ao Médico Assistente<sup>2</sup>.

Segundo Brunoni (2002)<sup>3</sup>, foi a partir dos anos 60 e 70 é que os Serviços de Aconselhamento Genético começaram a se manifestar e a se desenvolver, sendo que no cadastramento realizado pela SBGC (Sociedade Brasileira de Genética Clínica), constam 64 serviços neste sentido. Ainda de acordo com este autor, a maior parte dos serviços é realizada por hospitais e instituições universitárias, 85% deles nas regiões sul e sudeste.

O Sistema Único de Saúde (SUS) passará a oferecer aconselhamento genético a todas as pessoas e famílias com risco de desenvolver doenças geneticamente determinadas ou anomalias congênitas. O procedimento faz parte da Política de Atenção Integral em Genética Clínica, que vai estruturar essa atenção especializada na rede pública de saúde. Atualmente, existem 18 procedimentos relacionados à genética incluídos na tabela do SUS. Com

a política, passarão a ser oferecidos procedimentos de três grupos de problemas que concentram mais de 80% do total de agravos em genética clínica<sup>4</sup>.

O Sistema Único de Saúde (SUS), através da Portaria 81/09 do Ministério da Saúde, determina o Aconselhamento Genético (prevenção contra doenças geneticamente determinadas) como essencial nas ações de planejamento familiar à mulher, ao homem ou ao casal. O objetivo dessa nova proposta é contribuir para evitar desgaste econômico e emocional nas famílias e na sociedade, já que doenças determinadas por genes, como Síndrome de Down, mal de Parkinson e alguns tipos de câncer, têm tratamentos caros, além de provocar transtornos emocionais e dificuldades físicas para os portadores e suas famílias<sup>5</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### Critérios para a Seleção de artigos e obtenção da amostra

Considerando o objetivo proposto de se realizar uma revisão integrativa envolvendo o aconselhamento genético e a qualidade desses serviços de saúde prestados por hospitais no mundo e no Brasil, realizou-se levantamento bibliográfico considerando artigos publicados em inglês, português e espanhol nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o PubMed.

O BVS (<http://regional.bvsalud.org>), desenvolvida sob coordenação do Centro Latino-americano de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), é uma rede de fontes de informação online para a distribuição de conhecimento científico e técnico em saúde. A base é destinada para profissionais da saúde, acadêmicos, estudantes e pessoas interessadas na área, com foco no desenvolvimento das Ciências da Saúde na América Latina & Caribe (ALC).

O PubMed, serviço da *U.S. National Library of Medicine*, é um banco de dados que possibilita a pesquisa bibliográfica em mais de 17 milhões de referências de artigos médicos publicados em cerca de 3.800 revistas científicas. Foi desenvolvido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e mantido pela *National Library of Medicine*, é a versão gratuita do banco de dados *Medline*, usando o tesouro de *Medical Subject Headings*.

Como descritores foram utilizados os seguintes termos ou palavras chaves: “Aconselhamento genético”, “Síndrome de Down”, “Trissomia do 21”, além dos termos “*Genetic counseling and Down syndrome and Trisomy 21*”. Para a seleção dos artigos utilizou-se como princípio de inclusão ter sido publicado há no máximo cinco anos (2010 – 2015), ter sido escrito em português, inglês e espanhol e ter como objetivo o aconselhamento genético e suas implicações na Síndrome de Down. Como critério de exclusão optou-se por excluir textos que não

pudessem ser consultados na íntegra (free full), artigos de opinião e relatos de caso. A busca e a seleção dos artigos incluídos na revisão foi realizada por quatro revisores de forma independente.

Esta revisão integrativa envolveu diferentes etapas, definindo-se primeiramente a questão norteadora e objetivos da pesquisa, depois foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão das publicações, o terceiro passo foi a busca na literatura e para finalizar a análise e categorização dos estudos a partir de uma matriz, e a apresentação e discussão dos resultados.

### Coleta e análise de dados:

Os levantamentos bibliográficos ocorreram e foram concluídos no segundo semestre de 2015. Os artigos foram numerados e separados em arquivos conforme a base de dados em que foi obtido. Posteriormente, para se aplicar o princípio de exclusão foi feita leitura do resumo de cada um dos artigos e quando necessário a parte da metodologia para a compreensão avançada. Os artigos finais que foram incluídos na amostra foram analisados e uma ficha foi feita para cada um deles, contendo informações que permitiram o preenchimento das informações constantes na tabela 1:

**Tabela 1.** Matriz de Resultados

Banco de dados
Título do artigo
Autores
Ano de publicação
Revista
Objetivo
Questão da investigação
Tipo de estudo
Amostra
Nível de evidência
Instrumentos aplicados
Tratamento dos dados
Resultados
Conclusão

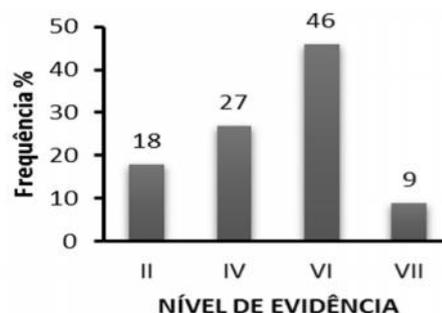
Para a caracterização dos artigos quanto ao nível de evidência, utilizou-se o modelo de Melnyk & Fineoutoverholt (2005)<sup>6</sup> que propõem que o nível I de evidência envolve artigos que possuem maior possibilidade de aplicabilidade na prática quando comparado ao nível VI. Esses níveis são descritos a seguir: Nível I de evidência: evidências são provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados controlados relevantes ou oriundas de diretrizes clínicas baseadas em clínico randomizado. Nível II de evidência: evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado. Nível III de evidência: evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização. Nível IV de evidência: evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados. Nível V de evidência: evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos. Nível VI de evidência: evidências derivadas de um único estudo des-

critivo ou qualitativo. Nível VII de evidência: evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas.

### 3. RESULTADOS

A pesquisa na PUBMED gerou 712 artigos, com a aplicação dos filtros restaram 24 artigos e após análise considerando a pertinência do estudo com os objetivos propostos nesta revisão e excluindo também artigos de opinião e relatos de caso, foram selecionados 8 trabalhos. Na BVS foram obtidos 102 estudos, usando os filtros foram selecionados 29, extraíndo os artigos em duplicata e os relatos de caso e artigos de opinião foram selecionados 3 trabalhos. Desta maneira, a amostra final deste estudo foi composta por 11 artigos.

Dos onze artigos selecionados, a metade deles foi publicada nos Estados Unidos e sendo 41% publicações do ano de 2012, 25% de 2011 e um número menor deles publicados em 2013 (17%) ou 2014 (17%). A partir da classificação proposta por Melnyk & Fineoutoverholt (2005)<sup>6</sup> foi possível identificar o nível de evidência dos artigos selecionados e os resultados foram registrados na Figura 1.



**Figura 1.** Frequência percentual dos artigos incluídos na revisão integrativa após serem classificados segundo o nível de evidência.

Considerando o nível de evidência dos trabalhos verificou-se que 46% eram estudos descritivos de prevalência com nível de evidência VI, 27% eram estudos com nível de evidência IV que incluíram estudos de caso controle e um estudo de coorte, outros 18% com nível de evidência II, por se tratarem de estudos clínicos randomizados, seguido de outro caracterizado como um manual para pediatras (9%) com grau de evidência VII.

Ao analisar as tabelas construídas a partir da análise de cada artigo foi possível observar que estes tratavam de diferentes temas como o observado em 46% deles que analisavam testes de diagnóstico de doenças genéticas, apresentando novos modelos de triagem ou comparando a eficiência destes; outro trabalho (9%) que avaliou a prevalência de doenças em estudos de base populacional; identificou-se também em 18% deles aqueles que tiveram como o tema o aconselhamento genético para as famílias dos portadores de síndrome de Down. O tema fatores de risco associados à ocorrência de alterações

genéticas foi avaliado em um estudo apenas (9%), assim como também os temas, perfil socioeconômico e condições de saúde do portador de Síndrome de Down (9%) e as recomendações a pediatras sobre o aconselhamento genético e a saúde dos portadores da trissomia do 21 (9%). Desta maneira, serão apresentados os resultados da análise destes artigos separados em grupos conforme o tema proposto.

### Comparação entre testes usados para identificar deficiências genéticas

Ghaffari, *et al.* (2012)<sup>7</sup> desenvolveram um estudo clínico cujo objetivo foi investigar o desempenho da triagem do primeiro trimestre para identificar anomalias cromossômicas através da avaliação da translucência nucal (TN), do septo nasal (ON), da regurgitação da válvula tricúspide (RT) e do ducto venoso (DV) comparado aos níveis plasmáticos da beta-gonadotrofina coriônica humana associando ainda os possíveis riscos. Utilizaram um total de 13.706 fetos em 13.437 gravidezes para avaliarem as anormalidades cromossômicas por um período de 5 anos. Os resultados apontaram que 51 casos se relacionavam a anormalidades cromossômicas, incluindo 33 casos de trissomia do 21, 8 de trissomia do 18, 6 de anormalidade dos cromossomos sexuais, um de triploidia e 3 de outras anormalidades desequilibradas. A taxa de detecção e taxa de falso-positivo (FPR) da trissomia do 21 foram 93,8% e 4,84%, respectivamente, utilizando marcadores bioquímicos e TN, e 100% e 3,4%, respectivamente, utilizando marcadores bioquímicos, TN, ON, RT e fluxo DV. Concluem, então, que embora a avaliação de risco, utilizando marcadores bioquímicos combinados e medição TN, tem um rastreio aceitável de desempenho e, que esta abordagem pode ser melhorada pela avaliação integrada do ultrassom, marcadores de ON, fluxo DV e TN. Desta forma, seria possível diminuir a taxa de falso positivo de 4,8% para 3,4%, levando a um número menor de testes de diagnóstico invasivos desnecessários e subseqüente complicações, mantendo ao mesmo tempo o nível máximo de taxa de detecção. Afirmam ainda que o aconselhamento pré e pós-teste é de suma importância em qualquer abordagem.

Outro estudo que também se relaciona com técnicas para diagnóstico de doenças genéticas foi apresentado por Miziara, *et al.* (2011)<sup>8</sup> e teve como objetivo oferecer aos pacientes e / ou seus parentes o serviço da Clínica Integrada de Saúde de Uniara (Região de Araraquara), através do exame do cariótipo (análise citogenética) para a confirmação ou exclusão de suspeita de anormalidades cromossômicas diagnosticada e fornecer informações (aconselhamento genético) para evitar possíveis anomalias e / ou recorrências. Descreveram assim os resultados relativos aos 66 estudos citogenéticos realizados e verificaram que em 44 pacientes (66,6%) os resultados foram normais. Em 22 (33,3%) dos testes, alterações

compatíveis com anormalidades cromossômicas foram encontradas. A primeira causa de anomalias cromossômica foi a síndrome de Down, num total de 15 exames (68,1%), a segunda principal causa foi a síndrome de Turner, com dois cariótipos sendo que a forma mais frequente foi para o tipo mais comum que é o 45, X (9,1%). Além disso, verificou-se que a síndrome de Edwards, Patau, 3p-síndrome, síndrome 4p-6p, diagnosticadas mostraram baixa frequência de ocorrência, sendo responsável por 22,7% das anomalias. Concluíram que o diagnóstico preciso de anomalias cromossômicas, foi possível através de uma técnica de baixo custo, de fácil aplicação e de boa confiabilidade. Essas técnicas estão disponíveis para exame citogenéticos para a comunidade e podem contribuir significativamente para a qualidade de vida dos pacientes.

QI Qing-wei, *at al.* (2013)<sup>9</sup> também desenvolveram um estudo que teve como tema técnicas para identificação de anomalias cromossômicas ao demonstrar a importância da triagem pré-natal e dos testes de citogenética para mulheres em idade materna avançada (AMA) considerando a incidência de trissomias autossômicas em nascidos vivos. Avaliaram, então, a eficácia da triagem do pré-natal de segundo trimestre e amniocentese para a síndrome de Down (SD) e compararam as tendências de escolha do método de triagem entre as mulheres AMA. No estudo de caso controle, um total de 5404 pacientes AMA com gestação única natural foram recrutadas para este estudo prospectivo a partir de janeiro de 2008 a dezembro de 2010. As semanas de gestação foram de 15 semanas a 20 semanas e 6 dias. As pacientes encaminhadas foram agrupadas em um grupo de rastreio (2107 casos) e um grupo de amniocentese (3297 casos) por decisão própria. A prevalência de SD foi comparada entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado. Taxas de escolha para cada idade materna com as tendências foram comparadas por análise de regressão. Identificaram, então, 18 casos de Síndrome de Down (SD) fetal detectados no grupo de rastreio com uma prevalência de 8,54% (18/2107). Vinte e cinco casos de SD fetais foram diagnosticados no grupo amniocentese com uma prevalência de 7,58% (25/3297). Nenhuma diferença estatística foi observada na prevalência de SD entre a triagem e a grupo da amniocentese ( $P = 0,928$ ). A taxa de testes invasivos para o SD do grupo amniocentese foi 5,54 vezes maior do que a do grupo de triagem ( $1 / 131,88 \times 1 / 23,78$ ). Com o aumento da idade materna, a escolha por amniocentese aumentou, enquanto a escolha do rastreio mostrou uma tendência oposta. Concluem que a triagem do segundo trimestre com teste bioquímicos em combinação com a idade materna foi mais eficaz do que a idade materna sozinha para triagem de SD. Sugerimos educar os pacientes, recomendando que mulheres AMA sejam informadas de ambas as opções de triagem e amniocentese.

Ghosh, *et al.* (2012)<sup>10</sup> desenvolveram um estudo cujo objetivo foi identificar marcadores associados ao alelo com não-disjunção em proles com síndrome de Down (SD) de famílias nucleares. Neste ensaio clínico, as intensidades de pico fluorescente altura foram quantificados utilizando o Software genérico *ABI Gene Mapper* (*Applied Biosystems*). A proporção da intensidade de sinal para controles heterozigotos variou de 1,02 a 1,6 e o corte para apuração foi de 1: 1. Com a aplicação da técnica de captura de imagem registraram polimorfismos que envolveram uma transição de adenina para guanina, identificando o alelo A e o alelo G. Os genótipos homozigóticos para todos os alelos principais de todos os polimorfismos (rs 363506, rs 2834235, rs 7283354) foram descritos pela técnica, assim como os genótipos homozigóticas para todos os alelos menores destes polimorfismos. O locus rs 363484 é não polimórfico e foi, assim, excluídos da análise posterior. Os tamanhos dos fragmentos apresentaram-se diferentes do esperado. Concluem que a técnica de captura de imagem é uma abordagem útil na detecção do estágio de origem da não disjunção dos pais e ressalta a necessidade de caracterizar marcadores adicionais. Isso pode ajudar na detecção rápida da aneuploidia, triagem e aconselhamento pré-natal dos pais que estão em risco de ter filhos com SD. As vantagens deste método são os seguintes: o tempo da amostra é rápido; cultura da célula fetal não é necessária; a configuração é flexível, pode ser multiplexada, e pode ser facilmente personalizado para estendê-lo para outros locais.

Considerando ainda as informações sobre testes de diagnósticos para anomalias cromossômicas, Wallerstein, Jelks & Garabedian (2014)<sup>11</sup>, avaliaram a implantação de um novo programa para a obtenção de DNA fetal de células livres na circulação materna e em termos de testes de diagnóstico eleito pelos pacientes participantes em comparação com uma coorte de pacientes AMA visto antes de disponibilidade de cfDNA. Além disso, analisaram as tendências simultâneas na prática de ultrassom do pré-natal, especificamente se a utilização da translucência nucal e / ou a importância relativa dos marcadores de ultrassons na ultrasonografia detalhada mudou após a integração de cfDNA. Relatam que a partir de janeiro de 2013, iniciaram um novo modelo de assistência ao paciente no qual os pacientes de alto risco para aneuploidia receberam aconselhamento genético durante as 12 semanas de gestação. Foram apresentadas aos pacientes quatro maneiras para a avaliação de risco e diagnóstico de aneuploidia: (1) obtenção de DNA de células livres e avaliação de riscos (cfDNA); (2) rastreamento integrado; (3) teste invasivo (biópsia de vilosidade coriônica ou amniocentese); ou (4) não ser o diagnóstico teste/triagem no primeiro trimestre. Os pacientes foram submetidos a acompanhamento de aconselhamento genético e ultrassom detalhado com 18-20 semanas para

rever testes de primeiro trimestre e finalizar a decisão sobre a realização da amniocentese. Observaram nos resultados que o aconselhamento e o de ultrassom detalhado do segundo trimestre foram fornecidos para 163 mulheres. A maioria escolheu a triagem por cfDNA (69%) em comparação aqueles que optaram pelo rastreamento integrado (0,6%), por testes invasivos (14,1%), ou por nenhum rastreamento (16,6%). Afirmam também que as taxas de amniocentese diminuíram após a aplicação de rastreamento cfDNA (19,0% versus 13,0%,  $P < 0,05$ ). Concluem então que ao serem orientadas sobre as opções de diagnóstico, a maioria das mulheres preferem o cfDNA ao rastreamento integrado. Este programa é um modelo eficiente de tecnologia e de alto nível que pode ser disponibilizado no ambiente de saúde pública. O aconselhamento genético deve ser uma parte integrante nas ações de educação do paciente e devem fazer parte dos planos de cuidados em saúde.

### **Estudo de prevalência de doenças relacionadas a anomalias genéticas:**

Para este tema foi encontrado apenas um trabalho, desenvolvido por Wellesley *et al.* (2012)<sup>12</sup> que desenvolveu um estudo descritivo cujo objetivo foi quantificar a prevalência e os tipos de anomalias cromossômicas raras (RCA) na Europa no período de 2000-2006, além de descrever as taxas de diagnóstico de pré-natal e resultados da gravidez. Analisaram dados secundários do banco de dados da Vigilância Europeia de Anomalias Congênitas, a partir de 16 relatórios de base populacional em 11 países europeus considerando os resultados obtidos em exames do pré-natal ou antes de 1 ano de idade, no período entre 2000 e 2006. Os casos foram todos caracterizados como anormalidades cromossômicas não balanceadas e incluíram nascidos vivos, óbitos fetais a partir de 20 semanas de gestação e de gravidez interrompida por anomalia fetal. Foram identificados 10.323 casos, com anomalias cromossômicas, dando uma taxa total de prevalência de 43,8 / 10.000 por nascimentos. Destes, 7335 casos de trissomia do cromossomo 21,18 ou 13, dando prevalência individuais de 23,0, 5,9 e 2,3 / 10.000 nascimentos, respectivamente (53, 13 e 5% de todos os erros cromossômicas relatadas, respectivamente). Ao todo, 473 casos (5%) teve uma trissomia do cromossomo sexual, e 778 (8%) tiveram 45, X, dando taxas de prevalência de 2,0 e 3,3 / 10.000 nascimentos, respectivamente. Houve 1.737 casos RCA (17%), dando uma prevalência de 7,4 / 10.000 nascimentos. Estes incluíram triploides, outras trissomias, translocações balanceadas, deleções e duplicações. Houve uma grande variação entre os registros em ambas a taxa de diagnóstico pré-natal geral do RCA, uma média de 65% (intervalo de 5-92%) e a prevalência de RCA (intervalo 2.4-12.9 / 10.000 nascimentos). Ao todo, 49% eram nascidos vivos. Concluem, então, que os resultados

apontam para a necessidade dos serviços de aconselhamento genético especializados no período perinatal para as famílias nestas condições e, para algumas, cuidados de longa duração.

### **Estudos sobre fatores de risco para anomalias genéticas**

Sobre este tema foi encontrado um artigo de autoria de Boyle *et al.* (2014)<sup>13</sup> que teve como objetivo determinar o risco de síndrome de Down (SD) em relação a gravidezes múltiplas e comparar as taxas de diagnóstico pré-natal com o resultado da gravidez. Desenvolveram um estudo de prevalência de base populacional envolvendo oito países da Europa com base em registros do EUROCAT para anomalias congênitas. Descrevem em seus resultados que geralmente o risco relativo (RR) para a Síndrome de Down (DS) para fetos/bebês de múltipla gestações quando comparado com gestações únicas era de 0,58 (IC 95% 0,53- 0,62), similar para todas as idades maternas, exceto para mães com mais de 44 anos, para quem foi consideravelmente inferior. Em 8,7% dos pares de gêmeos afetados pela DS, os dois gêmeos foram diagnosticados com a doença. A RR do DS para monozigóticos contra gestações únicas foi de 0,34 (IC 95% 0,25-0,44) e para dizigóticos contra gestações únicas 1,34 (IC 95% 1,23-1,46). Fetos DS de nascimentos múltiplos eram menos propensos a ser diagnosticados no pré-natal do que em gravidez única (RR = 0,62) [IC 95% 0,50-0,78] e para diagnóstico menos provável em gravidez interrompida por fetos com anomalias. (RR 0,40 [95% CI 0,27–0,59]. Concluem, então, que o risco de Síndrome de Down para o feto/bebê é menor nas gestações múltiplas do que nas únicas. E, afirmam que essas estimativas podem ser usadas para o aconselhamento genético e rastreio pré-natal.

### **Estudo da prevalência da Síndrome de Down e condições de saúde, recomendações aos pediatras**

Neste item foram incluídos dois temas que se relacionam. Desta maneira, será descrito o trabalho de Cala Hernández (2013)<sup>14</sup> que teve como objetivo caracterizar clínica e epidemiologicamente a Síndrome de Down em uma população de crianças de Pinar del Río (Cuba). Realizaram um estudo descritivo, longitudinal com pacientes diagnosticados como portadores da Síndrome de Down atendidos no Centro de Genética Médica do município, analisando os prontuários médicos e acompanhando 110 pacientes menores de 17 anos, 11 meses e 29 dias. Nos resultados apontam que os pacientes eram predominantemente do sexo feminino, a idade materna de alto risco para Síndrome de Down era o grupo etário entre 31-35 anos. Entre os defeitos congênitos identificaram os cardiovasculares como os mais frequentes e determinados por malformações envolvidas na comuni-

cação interventricular e interauricular. O maior percentual de casos com cariótipo anormal correspondeu a trissomia. Afirmam na conclusão que o estudo pode contribuir para a melhor gestão dos efeitos das doenças incapacitantes, além de fornecer dados científicos necessários para o aconselhamento genético.

Bull, (2011)<sup>15</sup> elaborou diretrizes que auxiliam o pediatra nos cuidados de crianças com o diagnóstico de síndrome de Down, confirmado por análise cromossômica. Considera nestas diretrizes o fato do primeiro contato com a criança ser geralmente durante a infância, mas ocasionalmente, é necessário acompanhar a mulher grávida a quem foi dado um diagnóstico pré-natal de síndrome de Down e que deverá ser encaminhada para avaliação da condição através do aconselhamento genético. Defendem a opinião de que muitas questões relacionadas com o desenvolvimento e a saúde de pessoas com síndrome de Down precisam continuar a ser avaliada, e agendas de investigação para abordar tanto a saúde pública como temas de ciência básica precisam ser desenvolvidas. Conhecimento em vários temas de grande importância para o cuidado das crianças com síndrome de Down poderia ser reforçada através de pesquisas de base populacional. Uma rigorosa avaliação baseada em evidências de triagem e tratamento da instabilidade atlantoaxial, por exemplo, é necessário, e continuar a pesquisa é fundamental para os cuidados de pessoas com síndrome de Down.

### **Aconselhamento genético para as famílias de crianças com Síndrome de Down**

Considerando este tema foi possível selecionar o artigo escrito por Hippman *et al.* (2012)<sup>16</sup> justificam a importância do tema ao afirmarem que os conselheiros genéticos e pais de indivíduos com síndrome de Down (SD) concordam que as descrições de SD no diagnóstico pré-natal deveriam ser "equilibradas". No entanto, não há consenso sobre o que constitui uma descrição equilibrada de SD. Neste estudo descritivo, então, foram considerados as respostas de 101 entrevistados que tinham um parente com Síndrome de Down e que eram membros da *British Columbia based Lower Mainland Down Syndrome Society*. Foi perguntado aos entrevistados como eles dariam a notícias a um casal que terão um filho com Síndrome de Down. As respostas foram separadas em dois grupos considerando a visão positiva e a visão negativa sobre o fato. Os resultados trazem contribuições importantes e apontam que é difícil estabelecer esse equilíbrio ao se dar o resultado do diagnóstico de SD as famílias, no entanto, afirmam que as famílias gostariam de receber não somente informações sobre a doença, mas que poderia ser importante conhecer a realidade de outras famílias, como aquelas que acham enriquecedor ter um filho com SD e também outras que acreditam ser isto um grande problema. É necessário que o médico

informe que assim como não se pode prever a gravidade da doença na criança, não é possível determinar como a família receberá e tratará a situação, por isso é preciso estimular as famílias a refletirem e conversarem sobre isso. Deve-se também reforçar o que o portador da SD tem em comum com as crianças saudáveis, além de aumentar as redes de apoio para as crianças especiais e suas famílias. Realçam também a necessidade de se melhorar a comunicação com o paciente usando uma linguagem menos técnica, que respeite a cultura e a capacidade dos familiares.

Skotko *et al.* (2011)<sup>17</sup>, também envolveu aspectos relativos ao aconselhamento genético para a SD e seus familiares. Nesse estudo, os pesquisadores avaliam os sentimentos e as percepções de irmãos em relação a seu irmão com a síndrome de Down. Avaliaram as respostas de 822 irmãos e irmãs cujas famílias eram acompanhadas por seis instituições de apoio sem fins lucrativos. Os resultados foram comparados com as respostas dadas por irmãos de famílias onde não haviam casos de SD. Mais de 96% dos irmãos/irmãs que responderam à pesquisa indicaram que tinham afeição por seu irmão com síndrome de Down; e 94% dos irmãos mais velhos expressaram sentimento de orgulho. Menos de 10% se sentiu envergonhado, e menos de 5% manifestaram o desejo de trocar seu irmão por outro sem síndrome de Down. Entre irmãos mais velhos, 88% sentiram que eles eram pessoas melhores por causa de seus irmãos com síndrome de Down, e mais de 90% deles tinham planos de permanecer envolvidos na vida de seus irmãos quando eles se tornarem adultos. Concluem que a grande maioria dos irmãos e irmãs descreveram seu relacionamento com seu irmão com síndrome de Down como positiva e enriquecedora.

#### 4. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstra que se faz necessário que se pesquise mais sobre o tema SD e aconselhamento genético. Observou-se que em todos os estudos de prevalência e mesmo naqueles que discutiam técnicas de diagnóstico, a SD foi a anormalidade genética mais frequente, o que demonstra a importância dos estudos a ela relacionados.

Percebe-se que a preocupação com testes diagnósticos foi o mais frequente entre os artigos aqui discutidos e que a procura se dá por exames menos invasivos e eficientes para o diagnóstico precoce e com menor risco. Ressalta-se a importância dos testes de DNA de células fetais livres no sangue da mãe como uma técnica promissora.

É necessário também destacar a importância de se planejar melhor a abordagem a ser feita no aconselhamento genético das famílias, considerando, sobretudo as informações que estas julgam relevantes para o enfrentamento positivo e enriquecedor da situação.

Torna-se também essencial preparar melhor os pediatras para acompanhar as famílias e o paciente portador da SD, considerando as condições de saúde deste e aspectos dos aconselhamentos genéticos.

#### REFERÊNCIAS

- [01] Epstein CJ. Genetic counseling: statement of the American Society of Human Genetics ad hoc Committee on Genetic Counseling. *American Journal of Human Genetics*. 1975; 27(2):241-2.
- [02] Ramalho AS, Magna LA. Aconselhamento Genético do paciente com doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007; 29(3):229-32.
- [03] Brunoni, D. Aconselhamento Genético. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002; 7(1):101-7.
- [04] Pedrosa J. SUS terá aconselhamento genético. [22 de janeiro, 2009]. São Paulo: Revista da Folha de São Paulo. Entrevista concedida a Cláudia Collucci. 2009. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/materia/detalhe/14362>.
- [05] Brasil. Portaria nº. 81, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. Brasília, 2009. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2009/GM/GM-81.htm>.
- [06] Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 3-24.
- [07] Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoush-zadeh S, Eslamian L, Marsoosi V, Fattahi F, Rajaei M, Niroomanesh S, Borna S, *et al.* First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free -hCG and PAPP-A: A 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2012; 39:528-34.
- [08] Miziara, R. C, Marques, S. B. S, Marques, J. H. S, Rezende, C, Aquino, R, Cury Rodrigues, V, & Azoubel, R. The Cytogenetic Examination as a Tool for the Diagnosis of Chromosomal Disorders. *International Journal of Morphology*. 2011; 29(1):57-64.
- [09] Qi QW, Jiang YL, Zhou XY, Liu JT, Yin J, Bian XM. Genetic counseling, prenatal screening and diagnosis of Down syndrome in the second trimester in women of advanced maternal age: a prospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126(11):2007-10.
- [10] Ghosh D, Sinha S, Chatterjee A, Nandagopal K. Discerning non-disjunction in Down syndrome patients by means of GluK1-(AGAT)n and D21S2055-(GATA)n microsatellites on chromosome 21. *Indian Journal of Human Genetics*. 2012; 18(2):204-16.
- [11] Wallerstein R, Jelks A, Garabedian MJ. A New Model for Providing Cell-Free DNA and Risk Assessment for Chromosome Abnormalities in a Public Hospital Setting. *Journal of Pregnancy*. 2014; 962-720.

- [12] Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Martin Haeusler M, Nelen V, Ester Garne E, Khoshnood B, Doray B, Rissmann A, Mullaney C, Calzolari E, Bakker M, Salvador J, Addor M, Draper E, Rankin J, Tucker D. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *European Journal of Human Genetics*. 2012; 20(5):521-526.
- [13] Boyle B, Morris J, McConkey R, Garne E, Loane M, Addor M, Gatt M, Haeusler M, Latos-Bielenska A, Lelong N, McDonnell R, Mullaney C, O'Mahony M, Dolk H. Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: Implications for prenatal screening. *BJOG*. 2014.
- [14] Cala Hernández O. Caracterización del Síndrome de Down en la población pediátrica. *Rev Ciencias Médicas*. 2013; 17(4):33-43.
- [15] Bull, M.J. Clinical Report—Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2011; 128(2):393-406.
- [16] Hippman C, Inglis A, Austin J. What is a “balanced” description? Insight from parents of individuals with Down syndrome. *Journal of genetic counseling*. 2012; 21(1):35-44.
- [17] Skotko BG, Levine SP, Goldstein R. Having a Brother or Sister with Down Syndrome: Perspectives from Siblings. *American Journal of Medical Genetics Part a*. 2011; 155A(10):2348-2359.