



# Jornal Paranaense de Pediatria

## EDITORES

### **Sérgio Antônio Antoniuk**

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria; Coordenador do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP).

### **Paulo Breno Noronha Liberalesso**

Médico do Departamento de Neuropediatria e Neurofisiologia do Hospital Pequeno Príncipe; Supervisor do Programa de Residência Médica em Neuropediatria do Hospital Pequeno Príncipe; Médico Responsável pelo Laboratório de EEG Digital do Hospital da Cruz Vermelha Brasileira.

## EDITORES ASSOCIADOS

### **Aristides Schier da Cruz**

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica.

### **Eliane Mara Cesário Pereira Maluf**

Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná; Mestre em Pediatria e Doutora em Clínica Médica pela Universidade Federal do Paraná; Membro do Departamento de Cuidados Primários da Sociedade Brasileira de Pediatria.

### **Donizetti Dimer Giamberardino Filho**

Pediatra Diretor do Hospital Infantil Pequeno Príncipe

### **Gilberto Pascolat**

Preceptor da Residência Médica de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

### **José Eduardo Carreiro**

Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

### **Luíza Kazuko Moriya**

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina

## CONSELHO EDITORIAL

### **Alfredo Löhr**

Professor de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

### **Carlos A. Riedi**

Professor de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia-Pneumologia Pediátrica.

### **Carmem Austrália Paredes Marcondes Ribas**

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

### **César Sabbaga**

Preceptor da Residência Médica em Cirurgia Pediátrica do Hospital Infantil Pequeno Príncipe - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

### **Daltro Zunino**

Professor Colaborador da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Disciplina de Nefrologia Pediátrica.

### **Evangelia Athanasio Shwetz**

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Disciplina de Neonatologia.

### **Herberto José Chong Neto**

Pesquisador Associado do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná; Mestre em Ciências da Saúde-PUCPR; Doutor em Medicina Interna-UFPR; Pós-Doutorando em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Paraná.

### **Isac Bruck**

Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

### **Ismar Strachmann**

Professor de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Terapia Intensiva.

### **José Carlos Amador**

Doutor em Pediatria pela UNICAMP. Pós-Doctor em Nutrição Enteral e Parenteral pela Universidade de Maastricht - Holanda. Professor Adjunto da Universidade Estadual de Maringá.

### **Kerstin Taniguchi Abagge**

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Dermatologia Pediátrica.

### **Lucia Helena Coutinho dos Santos**

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

### **Luiz Antônio Munhoz da Cunha**

Chefe do Serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital Infantil Pequeno Príncipe.

### **Rosana Marques Pereira**

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Endocrinologia Pediátrica.

### **Mara Albonei Pianovski**

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Hematopediatria.

### **Margarida Fatima Fernandes Caralho**

Professora Adjunta de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina, Doutora em Pediatria pela Universidade de São Paulo.

### **Marina Hideko Asshiyde**

Professora de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Infectologia Pediátrica.

### **Mário Vieira**

Preceptor em Gastroenterologia da Residência Médica em Pediatria do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

### **Milton Elias de Oliveira**

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste do Paraná - Cascavel.

### **Mitsuru Miyaki**

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neonatologia.

### **Nelson Augusto Rosário Filho**

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia e Imunologia.

### **Nelson Itiro Miyague**

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Cardiologia Pediátrica.

## DIRETORIA SPP - TRIÊNIO 2010-2012

**Presidente:** Darci Vieira da Silva Bonetto (Curitiba)  
**Presidente de Honra:** Aristides Schier da Cruz (Curitiba)  
**1º Vice-Presidente:** Mitsuru Miyaki (Curitiba)  
**2º Vice-Presidente:** Sérgio Antoniuk (Curitiba)  
**3º Vice-Presidente:** Kennedy Long Schisler (Foz do Iguaçu)  
**4º Vice-Presidente:** José Carlos Amador (Maringá)

**Secretário Geral:** Tony Tannous Tahan (Curitiba)  
**1ª Secretária:** Cristina Rodrigues da Cruz (Curitiba)  
**2º Secretário:** Renato Tamehiro (Cascavel)

### Tesouraria

**1º Tesoureiro:** Gilberto Pascolat (Curitiba)  
**2ª Tesoureira:** Eliane Mara Cesário Pereira Maluf (Curitiba)

**Conselho Fiscal:** Aristides Schier da Cruz (Curitiba), Diether H. Garbers (Curitiba), Donizetti Dimer Gamberardino Filho (Curitiba), Eliane Mara Cesário Pereira Maluf (Curitiba), Nelson Augusto Rosário Filho (Curitiba)

**Comissão de Sindicância:** Alléssio Fiori Sandri Junior (Umuarama), Gilberto Saciloto (Guarapuava), Mário César Vieira (Curitiba), Milton Macedo de Jesus (Londrina), Regina Paula Guimarães V. Cavalcante da Silva (Curitiba), Wilma Suely Ribeiro Reque (Ponta Grossa)

**Conselho Consultivo:** Antonio Carlos Sanseverino Filho (Maringá), Carlos Frederico Oldenburg Neto (Curitiba), Claudete Teixeira K. Closs (Curitiba), Geraldo Miranda Graça Filho (Curitiba), Rosângela de Fatima I. Garbers (Curitiba), Vânia Oliveira de Carvalho (Curitiba), Vitor Costa Palazzo (Curitiba)

### Diretoria de Defesa Profissional

**Coordenador:** Armando Salvoatierra Barroso (Curitiba), Álvaro Luiz de Oliveira (Londrina), Antonio Carlos Sanseverino Filho (Maringá), Luiz Ernesto Pujol (Curitiba), Mario Marcondes Marques Junior (Curitiba), Maristela Gomes Gonçalves (Curitiba), Gregor Paulo Chermikoski Santos (Curitiba)

**Diretoria de Patrimônio:** Marcelo Henrique de Almeida (Curitiba)

**Diretoria de Informática:** Dorivâm Celso Nogueira (Curitiba)

### Diretoria de Eventos Científicos

**Coordenadora:** Rosane Cristina Viana Mingot (Curitiba), Du Su Ying (Curitiba), Julio Cesar Pereira Dias (Curitiba), Kerstin Taniguchi Abagge (Curitiba), Marcos Antonio da Silva Cristovam (Cascavel), Sérgio Fujimura (Curitiba), Tsukio Obu Kamoi (Curitiba)

### Comissão de Educação Continuada

**Coordenador:** Wilmar Guimarães (Curitiba), Camilo Antonio de Lima (Foz do Iguaçu), Lígia Silvana Lopes Ferrari (Londrina), Lucio Esteves Junior (Maringá), Marcos Antonio da Silva Cristovam (Cascavel), Margarida de Fátima Fernandes Carvalho (Londrina)

### Comitê Assessor de Trabalhos Interinstitucionais

Ana Lucia Figueiredo Sarquis (Curitiba), Iolanda Maria Novadzki (Curitiba), Lenira Maria Smanhotto Facin (Curitiba), Sandra Lucia Schuler (Curitiba)

### Ouvidoria

Luiz Ernesto Pujol (Curitiba)

### Departamento de Residência

**Coordenador:** Paulo Breno Noronha Liberalesso (Curitiba)  
Hospital Pequeno Príncipe  
Adriana Chassot Bresolin (Cascavel) - HU do Oeste do Paraná  
Angela Sara Jamusse de Brito (Londrina)  
Hospital Regional do Norte do Paraná  
Gilberto Pascolat (Curitiba) - Hospital Evangélico  
Lucio Esteves Junior (Maringá) - Hospital Estadual de Maringá  
Regina Paula Guimarães Vieira (Curitiba) - Hospital de Clínicas  
Sandra Lange Zapone Melek (Curitiba) - Hospital Angelina Caron

### Grupo de Trabalho da Dor

Luciane Valdez (Curitiba)

### Grupo de Trabalho do Meio Ambiente

Darci Vieira da Silva Bonetto (Curitiba), Denise Siqueira de Carvalho (Curitiba), Eliane Mara Cesário Pereira Maluf (Curitiba)

## DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA

### Departamento de Adolescência

Beatriz Elizabeth Bagatin V. Bermudez

### Departamento de Aleitamento Materno

Lúcia Helena Nascimento Tonon

### Departamento de Alergia - Imunologia

Adriana Vidal Schmidt

### Departamento de Cardiologia

Nelson Itiro Miyague

### Departamento de Dermatologia

Susana Giraldi

### Departamento de Endocrinologia

Geraldo Miranda Graça Filho

### Departamento de Gastroenterologia

Mario César Vieira

### Departamento de Infectologia

Marion Burger

### Departamento de Nefrologia

Thais Pereira Cardoso

### Departamento de Neonatologia

Gislayne Castro e Souza de Nieto

### Departamento de Neurologia

Paulo Breno Noronha Liberalesso

### Departamento de Pneumologia

Carlos Roberto Lebar Benchon Massignan

### Departamento de Saúde Mental

Jussara Ribeiro S. Varassin

### Departamento de Segurança da Criança e do Adolescente

Renato H. Moriya

### Departamento de Suporte Nutricional

Vanessa Yumie Salomão W. Liberalesso

### Departamento de Nutrologia

Jocemara Gurmini

### Departamento de Terapia Intensiva

Luiza Kazuko Moriya

### Referência em Genética

Salmo Raskin, Neiva Isabel Rodrigues Magdalena

### Referência em Hemato-Oncologia

Leniza Costa Lima

### Referência em Oftalmologia

Ana Tereza Moreira

### Referência em Ortopedia

Edilson Forlin

### Referência em Otorrinolaringologia

Rodrigo Guimarães Pereira

### Referência em Reumatologia

Margarida de F. F. Carvalho

## JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA - ANO 12, NÚMERO 02, 2011.

O Jornal Paranaense de Pediatria é o órgão oficial da Sociedade Paranaense de Pediatria para publicações científicas.  
Correspondência para: SPP - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 - 80510-090 - Curitiba-PR - Tiragem: 2.000 exemplares  
Sociedade Paranaense de Pediatria - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 Telefone: 41 3223-2570 Fax: 41 3324-7874 Curitiba-PR

Http://www.spp.org.br e-mail: sppediatrics@hotmail.com

Projeto gráfico, diagramação e editoração: Fidellize Marketing Ltda. Tel.: 41 3284-1047 fidellize25@yahoo.com.br Curitiba-PR

## EDITORIAL

No presente fascículo do Jornal Paranaense de Pediatria, poderemos encontrar o artigo “Os avanços tecnológicos na investigação da deficiência mental: da citogenética aos microarranjos” onde os autores, Rafaela L. Menoli, Eliane P. Ambrosio e Valter A. Della Rosa, mostram uma retrospectiva da citogenética humana.

O estudo cromossômico de rotina tem sido utilizado como um dos exames complementares essenciais na investigação de indivíduos com suspeita de uma cromossomopatia, com retardo mental associado ou não a múltiplas malformações congênitas, assim como nos pacientes com dismorfismos de causa desconhecida.

É interessante notar na evolução das técnicas utilizadas para o aprimoramento das análises citogenéticas, como os achados casuais de Hsu (1952) relatando o “choque hipotônico”, o qual foi de fundamental importância para a realização do clássico trabalho de Tjio e Levan que em janeiro de 1956, relataram o número diplóide humano como sendo de 46 cromossomos.

Em 1959, Lejeune e colaboradores descrevem em pacientes com a síndrome de Down a presença de um cromossomo extra em suas células. Assim é que passados cerca de nove anos dessa descoberta, foram descritas somente três síndromes por trissomia autossômica, quatro aneuploidias sexuais, uma síndrome por alteração estrutural (deleção) e anormalidades cromossômicas associadas ao câncer, que foram descritas como síndromes de etiologia em aberração cromossômicas. Desta forma, até então, parecia que essa área laboratorial da citogenética humana ficaria restrita a identificação de poucas doenças genéticas.

O pesquisador Caspersson e colaboradores (1968) conseguiram produzir um único padrão de bandeamento em cada par de cromossomos humanos, e assim, cada cromossomo pode ser identificado, e é útil também, na detecção de variantes ocasionais da morfologia ou da coloração cromossômica, denominadas heteromorfismos.

Assim, os empregos dessas técnicas possibilitaram a identificação cada vez menor do cariótipo humano, surgindo assim a disciplina da citogenética molecular que utiliza as técnicas de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), incluindo a hibridização comparativa baseada em microarranjos (array-CGH ou aCGH). Certamente toda essa metodologia irá colaborar na detecção e no esclarecimento e compreensão de um número grande de casos de retardo mental, até então idiopáticos.

Boa leitura !

*Rui Fernando Pilotto*

Professor Associado da Disciplina de Genética Médica

Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas, UFPR

## **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS VÍTIMAS DE ABUSO SEXUAL ATENDIDAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

### **EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF CHILD VICTIMS OF SEXUAL ABUSE ATENDED AT A REFERENCE HOSPITAL**

Víctor Horácio de Souza Costa Júnior<sup>1</sup>, Cássio Perfete<sup>2</sup>, Leonardo Mugnol<sup>2</sup>, Lorena E. Asami<sup>2</sup>, Pedro César Blum Filho<sup>2</sup>, Rodrigo Ivaldino Spagnol Gobbi<sup>2</sup>

Instituição vinculada: Pontifícia Universidade Católica do Paraná

#### **Resumo**

**Objetivo:** Identificar o perfil epidemiológico dos pacientes vítimas de violência sexual atendidos no Ambulatório Clínico do Hospital Pequeno Príncipe entre Abril de 2003 e dezembro de 2009.

**Métodos:** Trata-se de um estudo de série de casos. A população analisada é constituída de 1404 crianças/adolescentes. Foi utilizado como fonte de dados o protocolo do Ministério da Saúde para o atendimento dos casos de violência infantil e foram analisadas as seguintes variáveis: sexo e idade da vítima, bem como a presença de deficiência mental, o local do abuso, o grau de relacionamento com a vítima e o agressor e se este é usuário de álcool e ou drogas ilícitas.

**Resultados:** O abuso sexual infantil é um fenômeno universal que atinge todas as raças, idades e religiões. Como na literatura, a vítima geralmente é do sexo feminino (74%) e não possui deficiência mental. A faixa etária mais freqüente é de 4 a 6 anos (30%). O agressor principal é o vizinho (16%), seguido por desconhecido (12%) e o local, na maior parte das vezes, onde o abuso ocorre é a casa da vítima (29%). Em 18% dos casos o agressor não é usuário de álcool e ou drogas ilícitas, porem em 11% foi confirmado o uso e dentre as substancias citadas, o álcool é a mais freqüente.

**Conclusão:** Este estudo permitiu identificar, além do perfil epidemiológico da população analisada, os fatores de risco para o abuso sexual infantil, contribuindo dessa forma para o diagnóstico precoce e, principalmente, para a prevenção de novos casos.

**Palavras-chave:** abuso sexual infantil, perfil epidemiológico.

#### **Abstract**

**Objective:** Identify the epidemiological profile of patients victims of sexual violence attended at the Pequeno Príncipe Hospital from April 2003 to December 2009.

**Methods:** This study is a series of cases. The study sample consists of 1404 children/ teenager. Was used as data source the protocol of Brazilian Ministry of Health for the care of cases of child abuse and analyzed the following variables: gender and age of victim, presence of mental deficiency, location of the abuse, degree of relationship between victim and offender and whether the offender is a user of alcohol and/or illicit drugs.

**Results:** Child sexual abuse is a universal phenomenon that affects all races, ages and religions. As in literature, the victim is usually female (74%) and have no mental deficiency. The most frequent age range is 4-6 years (30%). The main offender is neighbor (16%), followed by strangers (12%) the local of abuse, in most cases where the abuse takes place is the victim's house (29%). In 18% of cases the abuser does not use alcohol and/or illicit drugs, but 11% are users and among the substances mentioned, alcohol is the most frequent.

**Conclusion:** This study identified beyond the epidemiological profile of this population, the risk factors for childhood sexual abuse, thereby contributing to the early diagnosis and mainly to prevent new cases.

**Key words:** childhood sexual abuse, epidemiology.

1. Docente do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. 2. Alunos do 11º período do curso de Medicina da PUC-PR.

LEA: Rua Buenos Aires, 520, ap. 23 - Batel 80250-070 Curitiba-PR

Telefone: (41) 8485-5644 e-mail: lo\_asami@hotmail.com

## Introdução

A violência sexual é um problema de natureza médica, social e legal que perpassa mundialmente todas as classes sociais, etnias e religiões. É considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), um dos maiores problemas de saúde pública<sup>1</sup>. Estima-se que acometa 12 milhões de pessoas por ano no mundo<sup>2</sup>.

Define-se como violência sexual infantil qualquer contato ou interação entre uma criança ou adolescente e alguém em estágio psicosssexual mais avançado do desenvolvimento, na qual a vítima estiver sendo usada para estimulação sexual do perpetrador. A interação sexual pode incluir toques, carícias, sexo oral ou relações com penetração (digital, genital ou anal). O abuso sexual também envolve situações nas quais não há contato físico, como voyeurismo, assédio e exibicionismo. Essas interações sexuais são impostas às crianças ou adolescentes através de violência física, ameaças ou indução de sua vontade<sup>3,4</sup>.

A sua real incidência é ainda desconhecida, pois a identificação do abuso é complicada pelo medo, vergonha, ignorância, falsa denúncia e culpa que contribuem para o silêncio da vítima, relutância do responsável e de alguns médicos em identificar e denunciar o abuso sexual. Além disso, existe o principal fator que seria a ameaça por parte do agressor<sup>1,5</sup>.

O abuso sexual pode ocorrer fora ou dentro do ambiente familiar, no primeiro inclui pornografia ou exploração sexual de crianças e adolescentes, no segundo, o mais frequente, são os abusos intrafamiliares ou incestuosos, onde o perpetrador exerce alguma forma de poder ou dependência sobre a vítima<sup>6</sup>.

Experiências do Programa de Atenção a Violência Sexual (PAVAS) da faculdade de saúde pública da USP, mostraram diferentes situações de violência sexual<sup>7</sup>:

- Extra familiar por um desconhecido: geralmente ocorre uma única vez e com frequência se observa concomitantemente violência física. Acomete mais adolescentes, fora do ambiente doméstico<sup>7</sup>.

- Extra familiar por um conhecido: pode ocorrer mais de uma vez, tem caráter gradual e o molestador tende a ameaçar a vítima no intuito de se manter protegido<sup>7</sup>.

- Intrafamiliar: é o considerado incestuoso, ocorre com mais frequência em ambiente domiciliar e ocorre de forma gradual. É considerado o mais difícil de ser denunciado devido ao vínculo entre os envolvidos. É comum o envolvimento de todos os familiares direta ou indiretamente<sup>7</sup>.

Diante disso podemos classificar o abuso sexual como sendo agudo (episódio único) ou crônico (episódios repetitivos), este último requer atenção multidisciplinar enquanto o primeiro um atendimento de urgência<sup>7</sup>.

Segundo Freud, a criança dos três aos cinco anos de idade passa pelo Complexo de Édipo, fase em que a criança mantém uma relação afetiva com o progenitor do sexo oposto. Antes do término do complexo de Édipo a criança aceita o incesto como algo normal, permitido, porém após essa fase ela abandona a fantasia incestuosa e emerge o superego, com a interiorização das normas, dos valores e da moral essencial para o equilíbrio social<sup>8</sup>. Coincidindo a isso, estudos revelam que a primeira investida do abusador sobre a vítima ocorre, com frequência entre os três e cinco anos de idade<sup>9</sup>, e ainda segundo Sigmund Freud, começa com a "sedução": o abusador usa da relação de confiança com a criança, en-

volvendo-a em situações sexuais que ela não entende e confunde com brincadeiras e demonstração de carinho, a princípio recebidas de forma satisfatória pela criança, posteriormente colocando-a como provocadora e participante, levando-a a crer que é culpada por seu procedimento. O abuso é progressivo; quanto mais medo, aversão ou resistência pela vítima, maior o prazer do agressor, maior a violência, sem preocupação com as consequências futuras.

O abuso sexual ocorre em percentagens maiores no sexo feminino, 3:1, uma vez que se considera culturalmente mais aceito tanto para o ato em si como para a denúncia<sup>1</sup>.

Os homens são os agressores mais frequentes (90%) e cerca de 20 a 25% dos casos envolvem penetração ou contato oral-genital. O fenômeno é mais observado dentro do círculo familiar da criança ocorrendo em uma maior frequência dentro da casa da vítima. Cerca de 80% são provocadas por pessoas conhecidas da vítima: pais, padrastos, avós, tios, irmão<sup>9</sup>. A mãe é a pessoa mais procurada na solicitação de ajuda e a maioria dos casos é revelada pelo menos um ano depois do início do abuso sexual<sup>6</sup>.

São vários os fatores de risco que, quando associados, definem o padrão de comportamento das famílias incestuosas: pai e/ou mãe abusados ou negligenciados quando crianças e adolescente; famílias reestruturadas; pais com relacionamento sexual ruim; padrões de disciplina familiar extremamente rígida, com desvalorização da figura feminina; mãe ausente; desemprego; abuso de drogas ilícitas ou álcool e pais com transtornos psiquiátricos<sup>3</sup>.

Abuso sexual, geralmente, afeta o desenvolvimento das crianças e adolescentes em graus variados sendo dependente do estado intrínseco da vítima, como sua vulnerabilidade e resiliência e presença de redes de apoio social e afetiva. Os fatores que influenciam o impacto do abuso sexual são: crianças com saúde emocional positiva antes do abuso tendem a sofrer menos efeitos negativos; tipo de atividade sexual, alguns dados sugerem que formas de abuso mais intrusivas, como a penetração, resultam em mais consequências negativas; duração e frequência dos episódios abusivos; reação dos outros, a resposta negativa da família ou dos pares à descoberta do abuso acentuam efeitos negativos, dissolução da família depois da revelação; criança responsabilizando-se pela interação sexual; e, quando a vítima recebe recompensa pelo abuso e o perpetrador nega que o abuso aconteceu<sup>6</sup>.

Essa triste experiência sofrida por crianças e adolescentes é fator de risco para o desenvolvimento de psicopatologias. A literatura aponta que essas crianças podem vir a desenvolver quadros de depressão, transtornos de ansiedade, alimentares, dissociativos, hiperatividade e déficit de atenção e transtorno de personalidade borderline. Contudo, a psicopatologia mais observada é o transtorno do estresse pós-traumático<sup>6</sup>.

Os sinais e sintomas que a criança e/ou adolescente abusados sexualmente apresentam podem ser muito sutis, como: pesadelos, ansiedade, dificuldade de aprendizado, fobias, mudanças súbitas de comportamento, isolamento, aversão ou desconfiança de adultos, labilidade emocional, fugas de casa, enurese noturna, comportamentos sexualizados, entre outros<sup>1,4,5</sup>.

Este trabalho tem o propósito de conhecer melhor o perfil epidemiológico das vítimas de abuso sexual atendidas no Ambulatório Clínico do Hospital Pequeno Prín-

cipe, serviço de referencia em violência infantil, e compará-lo ao encontrado na Literatura.

### Métodos

Trata-se de um estudo de serie de casos realizados no período de abril de 2003 a dezembro de 2009. A população é constituída de 1404 crianças/adolescentes vítimas de abuso sexual atendidas no Ambulatório Clínico do Hospital Pequeno Príncipe, localizado na cidade de Curitiba - PR. Foi utilizado como fonte de dados o protocolo do Ministério da Saúde para o atendimento dos casos de violência infantil.

Foram estudadas as seguintes variáveis referentes às vítimas: idade (em anos), gênero e presença de deficiência mental. Com relação ao agressor: grau de relacionamento com a vítima, uso de álcool ou drogas ilícitas (sim e qual, não, ignorado, não informado) e o local do abuso (casa da vítima, casa do agressor, via pública, instituição, não informado, outros). Os dados não encontrados nos prontuários foram classificados como "não informado".

### Resultados

A faixa etária em que a agressão foi mais frequente é de quatro a seis anos, representando 30% das vítimas. Com relação às demais idades, foram encontrados os seguintes resultados: menores de um ano (1%), de um a três anos (27%), de sete a nove anos (24%), de 10 a 12 anos (17%) e de 13 a 15 anos (1%).

O sexo que mais sofreu agressão sexual foi o feminino, totalizando 74%, ao contrário do masculino com 26%. Ao fazer o cruzamento de idade x sexo observa-se uma diferença no acometimento do abuso de acordo com a idade. No sexo feminino as faixas etárias mais prevalentes são de um a três anos (28%) e quatro a seis anos (28%), no sexo masculino prevalece a faixa etária de quatro a seis anos (38%). Com relação ao local da agressão, o mais frequente foi a casa da vítima, representando 29%. A casa do agressor representou 19%, via pública 11%, instituição (como escola e creche) 5% e 8% das vítimas foram agredidas em outros locais, como casa de parentes (pai, mãe, avó, tio, entre outros), casa de vizinhos, chácara, e outros. Do total de 1404 prontuários, 385 não trouxeram essa informação.

O agressor mais frequente o vizinho, representando 16%. Outros resultados encontrados: desconhecido (12%), pai (13%), padrasto (9%), primo (8%), tio (7%), irmão (4%), avô (3%), amigo (3%), colega (3%), conhecido (2%), outros (babá, irmão da babá, namorado da avó, mãe, vizinha, etc). Cento e trinta e um prontuários (9%) não foram preenchidos.

Sobre o uso de álcool e drogas ilícitas pelo abusador, encontramos os seguintes dados: 18% não faziam uso de álcool ou outras drogas, ao contrario dos 11% que faziam, 17% dos prontuários continham a resposta "ignorado" e 54% "não sabe", todos os prontuários estavam preenchidos.

Dentre as pessoas que fazem uso de álcool e drogas ilícitas, 61% usavam apenas álcool, seguido de 3% que usavam crack e maconha; álcool e maconha (2%); apenas maconha (4%), crack (2%); maconha, cocaína e crack (1%). A porcentagem de prontuários não preenchidos foi de 4% e em 20% foi desconhecida a resposta.

### Discussão

Nos dias atuais, a prática sexual está cada vez mais difundida, e com ela a busca de novas situações e modali-

dades, não importando se isso for além do respeito ao outro. Neste contexto insere-se o abuso sexual infantil, que apesar de mais discutido atualmente, faz parte do "convívio" de milhares de pessoas desde os tempos remotos<sup>1</sup>.

A violência sexual infantil define-se como todo ato ou jogo sexual, relação heterossexual ou homossexual, cujo agressor está em estágio de desenvolvimento psicossocial mais adiantado que a criança ou adolescente. Pode incluir desde prática de carícias, manipulação de genitália, mama o ânus, voyeurismo, pornografia, assédio até o ato sexual com ou sem penetração<sup>1,3,4</sup>.

É um fenômeno universal que atinge todas as idades, culturas, raças e classes<sup>1</sup>. O grande problema encontra-se na avaliação da sua real prevalência, pois muitas crianças não revelam o abuso, seja pelo desconhecimento do significado do ato, vergonha ou mais frequentemente, por medo. Algumas delas conseguem falar sobre o assunto apenas na idade adulta.

No período de abril de 2003 a dezembro de 2009, foram feitos 1404 atendimentos no Ambulatório Clínico do Hospital Pequeno Príncipe com o diagnóstico de abuso sexual infantil.

A vítima geralmente é do sexo feminino, como encontrado neste estudo onde apenas 26% foram do sexo masculino. Dados do programa de Proteção às Crianças e Adolescentes em Situação de Risco para Violência, da cidade de Curitiba, no ano de 2003, encontrou que 75,6% das vítimas são do sexo feminino e 24,4% do sexo masculino<sup>1</sup>. A faixa etária mais prevalente é de quatro a seis anos (30%) sem discriminação de sexo. Em segundo lugar, a faixa etária de sete a nove anos com 24%. Porém, encontramos historias de agressões em menores de um ano (1%) ate 15 anos (entre 13 e 15 anos 1%), no presente trabalho. Habigzang *et al.*<sup>3</sup>, descreveu em seu artigo que 10,6% das crianças apresentavam idade entre dois e cinco anos, 30,6% tinham entre cinco e dez anos e 19,1% tinham entre 10 e 12 anos.

Existem relatos de agressões contra crianças ou adolescentes com deficiência mental. Estes muitas vezes são ignorados pelas famílias, são mais imaturos do ponto de vista psicológico, ou são incapazes de demonstrar ou falar sobre o ato facilitando dessa forma a violência<sup>10</sup>. Neste trabalho foi observado que 1% das vítimas possui deficiência mental enquanto que 50% não a possuem. Entretanto, este dado foi acrescentado no protocolo do Ministério da Saúde ao atendimento das Crianças e Adolescentes em Situação de Violência apenas em novembro de 2006. Por isso 48% dos prontuários não continham esta informação e 2% não foram adequadamente preenchidos.

A maioria dos agressores são conhecidos de suas vítimas e frequentemente gozam de alta confiança da família, com amplo acesso às crianças e uma posição de autoridade<sup>5</sup>. Finklehor<sup>5</sup>, descreveu que a maioria dos agressores eram amigos das vítimas (32 a 60%), seguido por tios ou irmãos mais velhos (16 a 42%), padrasto e pai (7 a 8%) e estranhos (1%). Neste trabalho foi encontrado que 16% dos abusadores eram vizinhos das vítimas, 13% pais, 12% desconhecidos, 9% padrastos, 8% primos, 7% tios. Com menores frequências observamos os irmãos (4%), avós (3%) e amigos (3%), colegas (3%), conhecidos (2%) outros (12%) incluindo babás, namorados das avós, vizinhas, mães e irmãs das babás. Diferentemente, Habigzang *et al.*<sup>3</sup>, mostrou em sua análise que em 57,4% dos casos, o agressor era o pai e em 37,2% era o padrasto ou o pai adotivo da vítima.

No trabalho de Jefferson Drezzett *et al.*<sup>11</sup>, observou-se percentuais mais expressivos para o avô (10%) entre as crianças menores de 10 anos, irmão (4,6%) entre adolescentes na faixa de etária de 10 a 20 anos e tio para ambos os grupos (11,6% e 9,4%, respectivamente).

A grande maioria dos abusos sexuais contra crianças ocorre dentro de casa (66,7%)<sup>3</sup>. Semelhante à literatura, foi encontrado que o principal local de abuso é a própria casa da vítima (29%), seguido da casa do agressor (19%), via pública (11%) e instituições como creches e escolas (5%), outros locais como casa de parentes e vizinhos (8%).

Fatores de risco como baixo nível socioeconômico, lar monoparental, conflitos conjugais, desemprego, promiscuidade, fanatismo religioso, isolamento rural, agressor com história de violência sexual ou maus tratos na infância e uso de drogas podem aumentar a incidência<sup>5,12</sup>. Contudo, ainda observamos que grande parte dos abusadores não faz uso do álcool ou drogas ilícitas (18%). Dentre a parcela usuária (11%), o álcool encontra-se como a principal substância (61%). Com relação às drogas ilícitas, observa-se que 3% fazem uso de maconha e crack, 4% apenas maconha 1% maconha, cocaína e crack.

Não existem manifestações comportamentais específicas que comprovem a ocorrência de abuso, porém determinados comportamentos levantam suspeitas. Como por exemplo, comportamento agressivo, medo de adultos, principalmente de homens, dificuldade de aprendizado, queixas psicossomáticas, fuga de casa, comportamentos autodestrutivos ou suicidas, comportamentos sexualizados, labilidade emocional, depressão, ansiedade generalizada, estresse pós-traumático, déficit de atenção, hiperatividade e distúrbios de conduta<sup>4,5,13</sup>.

No exame físico, não há evidências de abuso sexual em grande parte, deve ser sempre realizado na presença de um responsável pela criança. Atenção especial deve ser dada a boca, mama, ânus, órgãos genitais e região perineal na procura de edema, hiperemia, hematoma, fissura, escoriação, sangramento, doenças sexualmente transmissíveis e sinais de gravidez<sup>1,4,14</sup>.

Com relação aos exames complementares, deve-se solicitar, sempre que possível, pesquisa de sêmen, sangue e células epiteliais quando o abuso ocorreu em menos de 72 horas, material para cultura e pesquisa de doenças sexualmente transmissíveis, sorologia para HIV, hepatite B e doenças sexualmente transmissíveis, anticoncepção de emergência se a paciente estiver em idade fértil<sup>1,4</sup>.

O responsável pela criança deve fazer um boletim de ocorrência em delegacia de polícia, que requisitará o laudo pericial do Instituto Médico Legal<sup>1</sup>.

Além das diversas consequências imediatas que as vítimas sofrem, existem outras tardias que às vezes são até mais graves, dentre elas, incapacidade de atingir o orgasmo, dispareunia, depressão, desprazer ou aversão sexual, distúrbio do pânico, fobias, dificuldade de relacionamento interpessoal, baixa auto-estima, tendência suicida, uso de drogas, prostituição, homossexualismo e abuso sexual infantil, repetindo assim o ciclo<sup>10,15,16,17</sup>.

Diante disso, faz-se necessário que todo médico seja capaz de identificar precocemente as crianças ou adolescentes com um risco aumentado de abuso sexual e interfira antes que estas se tornem vítimas. Um programa abrangente deve incluir monitoramento psiquiátrico das famílias, incluindo a criança. Quando já ocorrido o abuso, denuncie-lo rapidamente para que possa garantir a integridade física e emocional das vítimas.

### Considerações finais

Através da análise dos prontuários das vítimas infantis de violência sexual atendidas no Ambulatório Clínico do Hospital Pequeno Príncipe no período entre abril de 2003 a dezembro de 2009, observamos que a vítima geralmente é do sexo feminino, com idade entre um e três anos, não possui deficiência mental e é agredida, mais frequentemente, pelo vizinho, que na maioria das vezes não é usuário de álcool ou drogas ilícitas. O principal local de abuso é a própria casa da vítima.

### Referências Bibliográficas

1. Pfeiffer L, Salvagni EP. Visão atual do abuso sexual na infância e adolescência. *J Pediatr Rio de Janeiro*. 2006 81(5 supl): 197-204.
2. Waseem M, Switzer RM. Child abuse & neglect: dissociative identity disorder. 2005; <http://www.emedicine.com/ped/topic2651.htm>. acesso em 05/05/2010.
3. Habigzang LF, Koller SH, Azevedo GA, Machado PX. Abuso sexual infantil e dinâmica familiar: aspectos observados em processos jurídicos. 2005; 21(3): 341-8.
4. Machado MC, Zdanowsky D, Diniz L. Guia de atuação frente aos maus tratos na infância e adolescência. SBP. 2 ed. Rio de Janeiro. 2001;7-40.
5. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Compêndio de psiquiatria*. 7th ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997; p. 738-744.
6. Habigzang LF, Koller SH, Azevedo SA, Machado PX. Abuso sexual infantil e dinâmica familiar: aspectos observados em processos jurídicos. *Psic.: Teor. e Pesq, Brasília*. 2005; 21(3): 341-8.
7. Criança Segura Safe Kids do Brasil. Primeiro fórum paulista de prevenção de acidentes e combate à violência contra crianças e adolescentes. 2004; <http://www.criancasegura.org.br/downloads/pesquisa/Apostila%201.pdf> acesso em: 05/05/2010.
8. Drezett J, Caballero M, Juliano Y, Prieto ET, Marques JA, Fernandes CE. Estudo de mecanismos e fatores relacionados com o abuso sexual em crianças e adolescentes do sexo feminino. *J Pediatr Rio de Janeiro*. 2001; 77(5).
9. Adams JA, Kaplan RA, Starling SP, Mehta NH, Finkel MA, Botash AS, Kellogg ND. Guidelines for medical care of children who may have been sexually abused. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007; 20(3):163-72.
10. Giardino AP. Child abuse and neglect: sexual abuse. *eMedicine-Child Abuse & Neglect Sexual Abuse Article by Ângelo P Giardino,MD, PhD*.2007.
11. Drezett J, Caballero M, Juliano Y, Prieto ET, Marques JA, Fernandes CE. Estudo de mecanismos e fatores relacionados com o abuso sexual em crianças e adolescentes do sexo feminino. *J Pediatr Rio de Janeiro*. 2001; 77(5).
12. Lopez FA, Campos DJ. *Tratado de pediatria da sociedade brasileira de pediatria*. 1th ed. Manole; 2010; 119-35.
13. Palusci VJ, Palusci, John V. Instrumentos de avaliação de abuso sexual em crianças. *J Pediatr Rio de Janeiro*. 2006; 82(6): 409-10.
14. Morales AE, Schramm FR. A moralidade do abuso sexual intrafamiliar em menores. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2002; 7(2).
15. Ompad DC, Ikeda RM. Childhood sexual abuse and age at initiation of injection drug use. *Am J Public Health*. 2005; 95(4): 703-9.
16. Schilling EA, Aseltine RHJ, Gore S. Adverse childhood experiences and mental health in young adults: a longitudinal survey. *BCM Public Health*. 2007; <http://www.biomedcentral.com/1471-2458-7-30>. acesso em: 05/05/2010.
17. Amazarray MR, Koller SH. Alguns aspectos observados no desenvolvimento de crianças vítimas de abuso sexual. *Psicol Reflex Crit*. 1998;11(3):559-78.
18. Molnar BE, Buka SL, Kessler R. Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the national comorbidity survey. *Am J Public Health*. 2001; 91:753-60.
19. Rodriguez SO. Childhood sexual abuse, dissociation, and adult self-destructive behavior. *J Child Abuse*. 2001; 10 (3): 75-90.
20. Wittenburg JA, Tice PP, Baker G, Lemmey DE. A critical appraisal of the 1998 meta-analytic review of child sexual abuse outcomes reported by rind, tromovitch, and bauserman. *J Child Sex Abus*. 2000; 9(3/4): 135-55.
21. Drezett J. Estudo de mecanismos e fatores relacionados com o abuso sexual em crianças e adolescentes do sexo feminino. *J. Pediatr. Rio de Janeiro*. 2001;77(5):413-9.

## **CARACTERÍSTICAS DOS INTERNAMENTOS EM UMA UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO NEONATAL EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO NORTE DO PARANÁ, BRASIL**

**CHARACTERISTICS OF ADMISSIONS IN ONE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT AT A UNIVERSITY HOSPITAL IN THE NORTHWEST OF PARANÁ, BRAZIL**

Maria Bernadete Gonçalves<sup>1</sup>, Ana Maria Silveira Machado Moraes<sup>2</sup>, Suzana Cunha Vituri<sup>3</sup>

### **Resumo**

**Objetivos:** diagnosticar as características dos internamentos na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTI neo) do Hospital Universitário de Maringá (HUM), PR quanto às condições de gestação e parto; avaliar a evolução na Unidade, taxa de letalidade e condições de alta.

**Métodos:** Alguns dados foram obtidos das mães ou acompanhantes das crianças na ocasião do internamento e outros compilados dos prontuários.

**Resultados:** Embora 65,7% tenham nascido no HUM, menos de 20% das mães residiam em Maringá; 35,75% eram adolescentes; 56,04% com escolaridade média ou superior. Os partos cirúrgicos foram 50,7%. Nasceram pré-termos 62,8% das crianças, sendo 17,8% com 30 semanas ou menos; 64,7% com baixo peso, sendo 10,6% com menos de 1000g. As síndromes respiratórias responderam por 87% dos internamentos; as infecções por 20,76%. O início do quadro respiratório foi nas primeiras 6 horas de vida em 75,37% dos casos. A permanência na unidade foi em média 20 dias e a letalidade neonatal 20,29%.

**Conclusões:** a UTI neonatal do HUM tem atendido à demanda de municípios vizinhos e de alguns mais distantes. A maioria das crianças internadas nasceu pré-termo; de baixo peso. Os principais problemas foram os respiratórios e as infecções. A taxa de mortalidade neonatal foi elevada, influenciada pelo grau de dificuldade respiratória ao nascimento, os menores pesos e idades gestacionais.

**Palavras-chave:** UTI Neonatal; recém-nascido; prematuro; letalidade.

### **Abstract**

**Objectives:** To diagnose the features of admissions in the NICU, at the University Hospital of Maringá (HUM), PR considering pregnancy and parturition conditions; to evaluate the progressions in the Unit and the circumstances of discharge as well as the mortality rate.

**Methods:** some data were acquired by interviewing mothers and infant's attendants and others were compiled from the medical records.

**Results:** although 65.7% were born in the HUM, less than 20% of the infants were of mothers living in Maringá. Teenage mothers accounted for 35.75%; 56.04% had finished high school or graduation. The percentage of surgical deliveries was 50.7%. Most infants (62.8%) were born prematurely being 17.8% at 30 weeks or less, 64.7% underweight, and 10.6% with less than 3lb. The mains causes of admissions were respiratory syndromes (87%), followed by infections diagnosed in 20.76% of the cases. In 75.37%, the breathing difficulties started occurring within the first 6 hours of life. The average duration of hospitalization was 20 days and neonatal mortality was 20.29%.

**Conclusions:** this NICU has been meeting the demand of a large amount of nearby municipalities, receiving children from even further places. Most were born prematurely and underweight. The mains problems were respiratory syndromes and infections. The mortality rate was high. The level of respiratory distress at birth, lower birth weights and gestational age influenced this rate.

**Key words:** ICU Neonatal; newborn; premature; lethality.

1. Professora Associada de Pediatria (aposentada). Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Maringá- Maringá, PR.

2. Professora Adjunta de Pediatria. Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Maringá- Maringá, PR.

3. Professora Assistente de Pediatria. Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Maringá- Maringá, PR.

**MBG:** Rua Princesa Izabel, 1379, Zona 4 87014-090 Maringá-PR

Telefone/Fax: (44) 3028-2394 e-mail: bernadetegoncalves@gmail.com

## Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1961 definiu como nascimento prematuro ou pré-termo aquele ocorrido com menos de 37 semanas de gestação. Muitos recém-nascidos (RN) prematuros que há tempos atrás eram rotulados como "inviáveis" hoje recebem alta em condições aparentemente satisfatórias, graças aos cuidados disponíveis nas Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal (UTI-Neo). Deste modo, ao tempo em que os recursos tecnológicos de suporte à vida se tornam mais sofisticados, os limites da viabilidade diminuem<sup>1</sup>.

Dados da literatura, no entanto, demonstram que, desde a última década, não se conseguiram grandes melhoras nos índices de morbimortalidade entre os RN com muito baixo peso, na sua maioria nascidos pré-termo, sugerindo que o suporte tecnológico e humano pode ter atingido o limite nas medidas de suporte da vida<sup>2</sup>.

Leone *et al.*<sup>1</sup>, admitindo a dificuldade em se estabelecerem limites determinantes de uma conduta correta nessa situação, acreditam serem úteis as sugestões de Goldsmith e Karotkin, para os quais, excluindo-se as anomalias congênitas incompatíveis com a vida, os fatores que indicariam o não investimento humano em ressuscitação dos RN seria peso menor que 500g, comprimento menor que 30cm e/ ou idade gestacional inferior a 24 semanas.

A incidência de nascimentos pré-termo varia muito de acordo com a situação social do meio, estando em torno de 5% nos países mais desenvolvidos. Sempre que possível, é importante conhecer a distribuição dos subgrupos de peso e ou idade gestacional para que se possam estabelecer os cuidados específicos em unidades neonatais. Está comprovado que cada semana a mais de gestação e algumas gramas no peso têm grande valor na redução das taxas de mortalidade neonatal<sup>1</sup>.

Frente ao exposto, esta pesquisa teve os objetivos de caracterizar os RN internados na UTI-Neo do HUM e respectivas mães quanto às condições sociodemográficas, fatores pré, peri e pós-natais, motivos da internação e causas de morbimortalidade dos RN; verificar as condições de assistência médica prestada às crianças, a duração do internamento e as condições de alta da unidade, com o propósito de traçar metas de acompanhamento dos nascidos pré - termo e com muito baixo peso em longo prazo.

## Casística e Método

Esta pesquisa se constituiu no levantamento de dados de RN internados na UTI-Neo do Hospital Universitário de Maringá e respectivas mães, entre 1o de junho de 2006 e 31 de maio de 2007. O município de Maringá situado no noroeste do Paraná, a 423,6 km da capital, conta com uma população de 349.860h (IBGE, 2010) e é cidade pólo da 15ª Regional de Saúde que agrega outros 29 municípios. O HUM é órgão suplementar vinculado à Reitoria da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e credenciado junto ao Sistema Único de Saúde (SUS), caracterizando-se como instituição de caráter público. É classificado como hospital de porte III desde 2002 pelo Ministério da Saúde (Portaria 2224/GM, 05 de dezembro de 2002) e certificado como Hospital de Ensino pela Portaria Interministerial No. 2378, de 26 de Outubro de 2004<sup>3</sup>. A UTI-Neonatal deste hospital começou a funcionar no final de 2004, com 6 leitos, e hoje conta com outros 3 leitos intermediários. A cidade conta com outra UTI-Neo que atende também a demanda de UTI Pediátrica.

Para levantamento de dados, foi realizada entrevista

com as mães por meio de questionário estruturado com itens sobre condições sócio demográficas, de saúde e de assistência pré e peri-natal e revisados os prontuários das crianças. No período do estudo, foram admitidas nas UTIs-neo 503 crianças, sendo 207 (41,15%) no HUM e objetos deste estudo. Foram excluídas as crianças readmitidas durante o período da coleta de dados e nenhuma mãe se recusou a participar da pesquisa. A classificação utilizada na análise dos casos quanto ao peso ao nascer foi criança de baixo peso (peso inferior a 2500g); muito baixo peso (peso inferior a 1500g); extremo baixo peso (peso inferior a 1000g), de acordo com resoluções da Assembléia Mundial de Saúde, 1996. Quanto à idade gestacional, foram consideradas as definições contidas em Leone *et al.*<sup>1</sup>: pré-termos as crianças nascidas antes de completar 37 semanas; pré-termos limítrofes os nascidos entre 35 e 36 semanas; pré-termos moderados entre 31 e 34 semanas e os extremos nascidos com 30 ou menos semanas de gestação<sup>1</sup>.

Na interpretação dos resultados, foi considerado hipóxia perinatal como oxigenação insuficiente com base no índice Apgar no 1º e 5º minutos, convencionando como ausência de hipóxia se o índice nos dois tempos foi superior a 7; hipóxia leve se inferior a 4 no primeiro minuto e superior a 7 no quinto minuto; e grave se em ambos os tempos o índice foi inferior a 4.

Foram considerados os relatos da presença ou não de sinais de sofrimento respiratório após estabilização inicial do RN e a classificação do desconforto dependeu da necessidade de oxigenoterapia no momento do diagnóstico: sem desconforto, se respirava bem no meio ambiente; desconforto leve se necessitou de oxigênio livre (Halo/Hood); desconforto moderado se necessitou de oxigênio sob pressão (CPAP); desconforto grave se precisou de ventilação mecânica sob entubação oro-traqueal.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (Parecer Nº 140/2006). As mães que concordaram em participar receberam informações acerca do estudo e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## Resultados

### Características sócio-demográficas

Foram admitidas na UTI-Neo do HUM 210 crianças nascidas entre 1o de junho de 2006 e 31 de maio de 2007, das quais 3 representaram readmissões, ficando o universo do estudo constituído de 207 crianças e suas respectivas mães.

A procedência das crianças foi, na maior parte, de municípios incluídos entre os 30 pertencentes à 15ª Regional de Saúde, sendo a maioria encaminhada pelos serviços de saúde de Maringá e Sarandi (18,84% e 15,46%), respectivamente. Nova Esperança encaminhou 15 crianças (7,25%), Mandaguari e Marialva 11 (5,31%) cada uma e Mandaguaçu 10 (4,83%). Alguns casos vieram de municípios mais distantes como Tuneiras do Oeste e Terra Boa, no estado do Paraná, mas não pertencentes à 15ª Regional. Uma vez que o HUM é referência para gestações e partos de alto risco, a maioria dos partos (136; 65,7%) ocorreu neste hospital, apesar de muitas dessas mulheres residirem em outros municípios. Assim, considerando o número total de crianças admitidas na UTI-Neo (207), apenas 71 (34,5%) nasceram em outra unidade de saúde. As crianças encaminhadas ao HUM nem sempre vieram com as mães e nem todas portavam um relatório com as infor-

mações sobre o nascimento, o que prejudicou a análise de alguns dados investigados.

A maioria das mães (86,47%) referiu idade inferior a 34 anos; 35,75% com 20 anos ou menos; 80,68% do total diziam viver com o pai da criança; 55,07% não trabalhavam fora do lar. Dentre as que disseram trabalhar, apenas 9,18% tinham jornada acima de 8 horas; a escolaridade referida por 48,8% foi 11 anos completos de estudos e 7,25% cursaram até 3 anos de escola. Quanto à assistência pré-natal, 43,0 % referiram 7 ou mais consultas e 10,63% fizeram 3 ou menos, considerando apenas as que prestaram essa informação.

Durante a gestação, o hábito de fumar foi mantido por 26 mães (12,56%) e a ingestão de álcool por 29 mães (14,01%). O uso de drogas ilícitas durante a gestação foi citado por 6 mães; o ganho de peso na gestação foi inferior a 10 kg para 76 (36,71%) e mais de 20 kg para 17 (8,21%).

A doença hipertensiva da gravidez foi relatada por 53 mães (25,60%), infecções em 75 casos (36,23%), anemia em 53 (25,60%) e hemorragia genital em 20 (29%). Quatro mães (1,93%) referiram diabetes. Houve relatos de doenças placentárias em 23 casos (11,11%), alterações não especificadas no líquido amniótico em 22 (10,63%) e ameaça de aborto em 25 (12,08%).

A maioria das mães (152; 73,43%) era primigesta ou secundigesta; apenas 13 (6,28%) referiram 3 ou mais gestações prévias. Trinta e duas mães (15,46%) referiram abortamento espontâneo anterior e 7 (3,38%) citaram o nascimento de criança com defeito congênito previamente.

#### *Condições do parto e aspectos das crianças ao nascimento*

Cento e cinco crianças (50,72%) nasceram de parto cirúrgico; 163 (78,74%) com apresentação cefálica, 20 (9,66%) pélvica e 3 transversas. Vinte e três mães (11,11%) referiram amniorrexe prematura; em 40 casos (19,32%) o líquido amniótico foi descrito como turvo (5,31%) ou meconial (14,01%).

Do total de crianças avaliadas, 60% eram do sexo masculino, 64,73% nasceram de baixo peso, 62,73% eram pré-termos e 24,15% tiveram índice Apgar inferior a 4 no primeiro minuto de vida. As características dos RN estão descritas na tabela 1. A maioria apresentava algum grau de dificuldade respiratória à admissão, sendo que os casos graves, com necessidade de entubação, representaram 42,03% do total (tabela 2). O desconforto respiratório, para a maioria das crianças (75,37%), teve início antes das 6 horas de vida.

Os problemas respiratórios, como síndrome do desconforto respiratório, taquipnéia transitória/pulmão úmido, anóxia neonatal e outros foram diagnosticados em 166 crianças. No curso do internamento outros diagnósticos foram sendo acrescentados e modificados, porém, a proporção de crianças com quadros respiratórios em relação às demais se manteve (tabela 3). Foi elevado também o número de crianças admitidas com quadro infeccioso, 43 casos (20,76% do total). Nesse grupo foram incluídas aquelas com diagnóstico de sepse, pneumonia e risco infeccioso (icterícia +), além de infecção neonatal não especificada.

Quanto à assistência prestada, embora 130 crianças (62,80%) tenham nascido pré-termos, observou-se que apenas 47 (22,7%) receberam uma ou mais doses de surfactante. Outras 47 crianças (22,7%) receberam corticosteróides e apenas 3 receberam ambos os medicamentos; nutrição parenteral foi administrada em 57

(27,53%). Antibióticos foram administrados em 130 crianças (62,80%), sendo penicilina e gentamicina os mais utilizados, com duração média de 8,3 dias. A associação oxacilina e ampicilina e outros antibióticos foram administrados por falta de resposta aos esquemas previamente utilizados, ou em resposta à identificação de agentes resistentes. Alguns procedimentos considerados invasivos foram necessários em várias crianças. O cateterismo umbilical foi realizado em 78 crianças (37,68%), e em 5 permaneceu por 7 dias ou mais. A flebotomia foi realizada em 42 crianças (20,28%); na maioria, o tempo de permanência do cateter variou entre 7 e 15 dias e em 6 crianças foi maior do que 28 dias.

O tempo de permanência das crianças na UTI-Neo foi, em média, 20 dias sendo que 65 crianças (31,4 %) receberam alta da unidade nas primeiras 24 horas. Dezessete crianças (8,21%) permaneceram internadas entre 28 e 59 dias e 2 crianças por mais de 60 dias. A duração máxima de internação foi de 131 dias (mediana e moda de 9 dias).

Quanto às condições de saúde na alta, 42 crianças (20,29%) faleceram na unidade e, dentre as sobreviventes, 79 (38,16%) receberam alta com saúde estável; as demais permaneceram no HUM em outras unidades de internação ou foram transferidas para outro hospital na cidade de origem.

O peso ao nascer mostrou correlação inversa com as condições de alta; assim, as crianças com os menores pesos ao nascerem mostraram os maiores índices de letalidade na Unidade ( $X^2 = 56,0$ ;  $p = 0,001$ ). Dentre as 22 com extremo baixo peso, 16 (72,7%) foram a óbito na Unidade e dentre as 73 admitidas com peso normal, apenas 13 faleceram (17,8%). Detalhes sobre a mortalidade nesse grupo de crianças foram publicados anteriormente por Gonçalves & Terziotti<sup>4</sup>.

A idade gestacional também mostrou correlação inversa com as condições de alta; assim, as crianças com as menores idades gestacionais mostraram os maiores índices de letalidade na unidade ( $X^2 = 44,04$ ;  $p = 0,001$ ). Assim, dentre as 37 pré- termos extremos, 21 (56,75%) foram a óbito na Unidade, enquanto no grupo dos pré-termos limítrofes, dentre 39, apenas 3 (7,7%) faleceram.

O tipo de desconforto respiratório apresentado pelas crianças à admissão na UTI-Neo influenciou de modo significativo as condições da alta. Dentre as 87 crianças admitidas com diagnóstico de desconforto grave, 37 faleceram (42,52%); aquelas com desconforto leve ou moderado apresentaram percentual de mortalidade de 4,25% e 6,66%, respectivamente. Outros dados podem ser vistos na tabela 4.

A análise das condições da alta em relação ao hospital de origem mostrou diferença significativa entre as crianças procedentes do HUM e as de outros serviços, embora a letalidade não mostre muita diferença entre os dois grupos: 20,8% entre os 134 procedentes do HUM e 19,7% entre os de outros hospitais. Observou-se que, dentre os que receberam alta hospitalar e eram procedentes do HUM, 44,0% estavam sadios, enquanto os provenientes de outros hospitais, somente 28,1%. Tabela 5.

#### *Discussão*

Merece destaque o elevado percentual de mães menores de 20 anos (35,75%) na população estudada. Dados do SINASC, atualizados em 2007, revelaram que em 2005, na 15ª Regional de Saúde, PR, 16,8% dos partos ocorreram entre adolescentes, sendo que em Maringá a taxa foi 12,9% (SESA)<sup>5</sup>, portanto, inferior ao observado nesta pesquisa.

O percentual de filhos de adolescentes na UTI-Neo pode estar relacionado com maior risco de morbimortalidade neonatal nessa população e aponta para a necessidade de investimento na educação dos jovens na pré-adolescência para a reversão dessa realidade que exige uma atuação mais preventiva.

Observou-se que a assistência pré-natal foi adequada considerando o número mínimo de consultas preconizadas pelo Ministério da Saúde, fato relatado por outros autores em diferentes locais do país<sup>6,7</sup>, demonstrando que a população está mais consciente da necessidade de acompanhamento pré-natal e que aumentou a disponibilidade desse serviço. Contudo, o grande número de mulheres usuárias de bebidas alcoólicas durante a gestação, 29 mães (14,01%), de tabaco 26 (12,56%) assim como outras drogas 6 (2,9%) sugere falhas nesse cuidado ou pouca adesão das gestantes às orientações médicas. Neste estudo, o uso de tabaco na gestação mostrou-se importante fator de risco para a mortalidade no primeiro mês de vida<sup>4</sup>. No estudo realizado por Chalfur *et al.*<sup>8</sup> investigando os fatores associados à morbidade respiratória em prematuros de muito baixo peso, encontraram que 25% das mães mantiveram o hábito de fumar durante a gestação.

Preocupante também foi o número de mulheres que referiu ingestão de bebida alcoólica na gestação, tendo em vista tratar-se de domínio público as conseqüências para o feto do uso de álcool pela gestante<sup>9</sup>.

A doença hipertensiva se apresentou freqüente entre as gestantes quando do internamento para o parto (25,6%), assim como as referências à infecção no curso da gestação (36,2%). Esses achados aliados aos casos de anemia e às histórias de hemorragia genital na gestação reportam para a necessidade de se avaliar e investir na melhoria da qualidade da assistência pré-natal. Scochi<sup>10</sup>, buscando avaliar a qualidade de assistência à saúde no município de Maringá, utilizou a assistência pré-natal como condição marcadora e observou falta de anotações nos prontuários que confirmassem os depoimentos das gestantes quanto aos procedimentos em cada consulta. Isso prejudicou a avaliação da qualidade, embora a quantidade de consultas tenha sido adequada.

A ocorrência de hipertensão arterial durante a gravidez está relacionada ao nascimento de crianças com baixo peso, que constituem a maioria das admitidas em unidades de tratamento intensivo neonatal. No estudo de Araújo *et al.*<sup>11</sup>, a hipertensão arterial materna foi responsável por 17,9% dos óbitos entre os RN admitidos numa UTI de Caxias do Sul (RS); nesse estudo encontraram relação inversa entre mortalidade e peso ao nascer, tal qual o estudo de Gomes *et al.*<sup>12</sup>.

Não foi possível a análise da duração do trabalho de parto; em 23 casos (11,11%) a bolsa teria sido róta há mais de 24 horas, achado que aumenta o risco de infecções perinatais e conseqüentemente da mortalidade. Araújo *et al.*<sup>11</sup> encontraram que as infecções maternas foram responsáveis por 12,0% dos óbitos na UTI neonatal de Caxias do Sul, RS.

O percentual de crianças nascidas com baixo peso nesta pesquisa foi 64,74%. Dados de 2005 da 15ª Regional de Saúde mostram que a prevalência média de nascidos com baixo peso foi 7,6% para a região, sendo de 8,1% em Maringá. Já o percentual de nascidos pré-termos admitidos na UTI-Neo do HUM foi de 62,8% e os dados da 15ª Regional em 2005 mostram prevalência de 6,4% na região e de 7,2% em Maringá, reflexo da condição desse município, sede da Regional, onde estão concentrados os

serviços de saúde de mais alta complexidade (SESA)<sup>5</sup>.

Os relatos da literatura indicam que crianças nascidas com menos de 2000g precisam de cuidados intensivos, sendo que a maioria com esse peso nasce também antes do termo<sup>1</sup>. As nascidas com extremo baixo peso (< 1000g) apresentam elevadas taxas de morbimortalidade<sup>2,13,14</sup> e alguns autores apontam para os prejuízos quanto ao desempenho dessas crianças, a curto e longo prazos<sup>15,16,17</sup>. Na população estudada, 10,63% das crianças admitidas nasceu com extremo baixo peso, sendo que 13 com peso igual ou menor a 700g; destas, apenas uma, nascida com 685g, sobreviveu, evoluindo, no entanto, com várias complicações e permanecendo internada por 126 dias.

A idade gestacional é considerada fator determinante na evolução das crianças, sobretudo quando o nascimento pré-termo está associado ao baixo peso. Nesse grupo de crianças, 130 (62,80%) nasceram pré-termos, sendo que 37 (28,4% destas) com 30 ou menos semanas, o que as caracteriza como pré-termos extremos. MarKestad *et al.*<sup>14</sup>, em estudo observacional prospectivo, mostraram que a taxa de sobrevida dos RN com muito baixo peso é diretamente proporcional à idade gestacional; em seu estudo as crianças nascidas com menos de 23 semanas apresentaram taxa de sobrevida igual a zero, subindo para 39% se tinham 23 semanas completas e se assistidos em UTI-Neo, chegando a 90% entre os com 27 semanas de idade gestacional, admitidos nessas unidades. Almeida *et al.*<sup>18</sup>, em estudo multicêntrico incluindo 8 maternidades universitárias, analisaram os fatores perinatais associados a óbitos precoces em crianças nascidas vivas com peso entre 400 e 1500g e idade gestacional entre 23 e 33 semanas. Encontraram associação entre a mortalidade neonatal e as menores idades gestacionais e baixo índice Apgar no 5º minuto, entre outros; nesse estudo, o limite de idade gestacional para viabilidade foi 26 semanas, abaixo da qual todas as crianças foram a óbito na primeira semana de vida. Na população estudada por Yessy Mendonza *et al.*<sup>19</sup> o limite de viabilidade no período neonatal foi de 24 semanas; para idades menores a sobrevida foi zero e chegou a 100% entre os RN nascidos com 30 semanas, levando os autores à conclusão de que o peso ao nascer e a idade gestacional determinam a sobrevida dos nascidos vivos de maneira inquestionável.

Sabe-se que crianças recém-nascidas com idade gestacional menor que 30 semanas apresentam complicações mais freqüentemente e de maior gravidade. Em geral, há necessidade de suporte ventilatório porque nascem bastante deprimidas; a mortalidade é elevada, chegando a 100% se o índice Apgar for entre 0 e 3 no 1º minuto e se assim permanecer no 5º minuto, caindo um pouco se melhorar aos 5 minutos<sup>1</sup>. A asfixia está associada a notas baixas no índice Apgar e por isso vários autores utilizaram o índice como fator prognóstico. No entanto, um valor baixo nem sempre está associado com comprometimento neurológico, embora alguns estudos mostrem maior incidência de paralisia cerebral em crianças com nota igual ou menor de 3 no 5º minuto<sup>20</sup>. Na verdade, os índices obtidos no final do minuto 1, 5 e 10, são mais úteis para avaliar a resposta do RN às manobras de ressuscitação do que para indicá-las, visto que estas devem ser iniciadas antes do primeiro minuto. Os estudos têm demonstrado que ele só é indicativo de mortalidade se houver persistência de valores abaixo de 3 até o 10º minuto de vida<sup>21</sup>. Weinberger *et al.*<sup>22</sup> relataram maior morbidade e mortalidade neonatal entre os RN que apresentaram os menores índices Apgar, provavelmente devido à maior necessidade de procedimentos invasivos como entubação

e cateterismo. Ribeiro *et al.*<sup>23</sup> em estudo de coorte em Recife-PE, analisando RN nascidos com baixo peso e baixa idade gestacional, também encontraram maior chance de morte neonatal associada ao peso menor que 1500g, idade gestacional de 31 semanas ou menos e índice Apgar menor que 3 no 1º e 5º minutos.

No estudo objeto deste artigo, das 7 crianças que mantiveram o índice abaixo de 3 no 5º minuto, 5 faleceram antes dos 28 dias de vida.

A taxa da letalidade entre as crianças admitidas na UTI-Neo do HUM foi de 20,29%, próxima à encontrada em Goiânia de 18,6%, por Weirich *et al.*<sup>24</sup>; índices significativamente maiores do que os 8,2% encontrados em Caxias do Sul, por Araújo *et al.*<sup>11</sup> e em um estudo realizado na Argentina, por Bellani e Sarasqueta<sup>25</sup>, com taxa de 8,7%. O fato de o HUM ser referência para gestação de alto risco pode explicar essa taxa elevada. Acredita-se que as crianças nascidas em hospital de maior complexidade têm maior probabilidade de sobreviverem do que as nascidas em outras unidades devido à assistência prestada logo após o nascimento. Isso pode ter sido um dos fatores que influenciou nas condições de alta das crianças nascidas no HUM; entre essas se concentrou o maior número de altas curadas. O fato de 37,20% das crianças admitidas na UTI-Neo do HUM terem nascido com idade gestacional igual ou maior que 37 semanas, mostra que outras afecções não associadas à prematuridade indicaram a internação; o mesmo pode ser considerado com relação ao peso, visto que 35,27% nasceram com peso maior ou igual a 2500g.

Embora a dificuldade respiratória seja a principal causa de solicitação de vaga nas UTI-Neo, os diagnósticos são os mais variados como nesse trabalho em que a síndrome do desconforto respiratório e a taquipnéia transitória foram os mais frequentes. A primeira, apesar de ter sido diagnosticada em 17,40% dos casos à admissão foi confirmada em apenas 5,31%. As crianças recém-nascidas pré-termo extremos apresentaram risco 4,71 vezes maior de desenvolver a doença do que as demais; considerando as nascidas com baixo peso, estas apresentaram risco 3,5 vezes maior do que as de peso normal. Um estudo multicêntrico realizado em hospitais da Itália e publicado em 1998, incluindo 17.192 RN mostrou que os distúrbios respiratórios agudos foram mais frequentes entre os nascidos de mães com idade acima de 34 anos, com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas, com peso menor que 1000g e os que apresentaram índice Apgar menor ou igual a 3 no 5º minuto<sup>26</sup>.

Embora 130 crianças (62,80%) do presente estudo tenham nascido pré-termo, observou-se que apenas 47 (22,7% do total) receberam uma ou mais doses de surfactante e também que 47 receberam corticosteróides, sendo que apenas 3 receberam ambos os medicamentos. Não foi possível a correlação dessas variáveis com a mortalidade neonatal. A indicação terapêutica do surfactante nos RN com doença da membrana hialina (DMH), com efeitos benéficos amplamente comprovados, deve ser feita nas primeiras 24 horas de vida. Sua administração nas primeiras 2 horas de vida está associada a taxas menores de mortalidade e menor dependência de oxigênio em longo prazo<sup>27</sup>. Além da DMH, alguns trabalhos têm mostrado que outras doenças do RN têm sido beneficiadas com o uso de surfactante, pois foi demonstrado haver deficiência de surfactante nas pneumonias congênitas e na taquipnéia transitória do RN. Além disso, tem sido descrito que o surfactante exógeno melhora a oxigenação sanguínea e a eficiência ventilatória em RN de termo com insuficiência respiratória grave, síndrome de aspiração

meconial, pneumonias, hemorragia pulmonar e hipoplasia pulmonar<sup>28</sup>.

A síndrome de aspiração meconial acomete 1 a 3% das crianças nascidas vivas, sendo que o aspecto meconial do líquido é diagnosticado em 5 a 15% dos nascimentos<sup>29</sup>. Nessa pesquisa, este foi descrito em 29 casos (14,01%) e o diagnóstico de síndrome de aspiração meconial foi atribuído a 12 crianças (4,09% do total), um percentual elevado, sugerindo demora no diagnóstico e ou na conduta na sala de parto. Dentre as 29 com relato de líquido meconial, 8 (27,5%) foram a óbito antes do 28º dia, embora nem todas tenham desenvolvido a síndrome.

As infecções estão entre as principais causas de mortalidade neonatal, sobretudo nos países em desenvolvimento onde representam entre 30 e 50% do total de óbitos. Na população deste estudo as infecções responderam por 28,57% dos óbitos nos primeiros 28 dias de vida<sup>4</sup>, semelhante ao encontrado por outros autores, como Rodriguez-Weber *et al.*<sup>30</sup> que relataram uma taxa de mortalidade neonatal de 44% relacionada a seps e Gomes *et al.*<sup>12</sup> que destacam as infecções como causa de 40% dos óbitos. Vários fatores contribuiriam para isso, como a imaturidade do sistema imune humoral e celular<sup>31</sup>, a colonização do trato urinário materno por *Streptococcus* do grupo B e febre materna durante ou imediatamente após o trabalho de parto<sup>15,32</sup>. Nesta pesquisa, 36,23% das mães entrevistadas referiram infecção durante a gestação, sendo a maioria do trato urinário. Os procedimentos invasivos como intubação endotraqueal e cateterização central ou periférica contribuem para infecção neonatal nas UTI-Neo<sup>33</sup>.

Durante a permanência na unidade, a maioria das crianças recebeu algum tipo de antibiótico, sendo que a associação penicilina e gentamicina foi o esquema mais utilizado, em cerca de 130 crianças (62,8%), reproduzindo a tendência de outros serviços em que a prescrição de antibióticos ocorre mesmo sem sinais evidentes de infecção, provavelmente pela dificuldade em se estabelecer diagnósticos precisos nesse tipo de paciente. Pneumonia foi o diagnóstico mais frequente entre as infecções localizadas e 13,52% dos casos não tiveram diagnóstico confirmado. Em estudo retrospectivo de 5 anos realizado por Lopes *et al.*<sup>33</sup> no Hospital Universitário de Londrina - PR, a pneumonia representou 46% das infecções diagnosticadas nas unidades de tratamento intensivo e intermediários; os autores encontraram o diagnóstico de seps secundária em 49,1% dos casos de infecção.

Considerando a mortalidade nos primeiros 28 dias de vida, a sobrevida média foi de 10,3 dias; a maioria dos óbitos ocorreu até o 7º dia de vida (n=28; 66,7%), sendo 19 (67,86%) no primeiro dia. Estes resultados são semelhantes aos relatados por Araújo *et al.*<sup>11</sup> que encontraram média de sobrevida de 14 dias, com 59% dos óbitos ocorrendo até o 7º dia, sendo 29% no primeiro dia, bem menos do que os 67,86% da população do HUM, provavelmente devido às piores condições de nascimento ou de encaminhamento para a UTI.

O aumento no número de profissionais intensivistas e a instalação de UTI-Neo nos municípios menores e mais distantes dos grandes centros contribui para o aumento das taxas de sobrevida de crianças antes consideradas inviáveis, embora a mortalidade nessas unidades ainda seja elevada. Considerando-se que o baixo peso ao nascer e a prematuridade são os principais fatores responsáveis pela necessidade de tratamento intensivo neonatal faz-se necessário investimento na prevenção, reduzindo, por exemplo, a taxa de partos cesareanos com data marcada negligenciando assim a importância da maturidade do

conceito. A educação em saúde para crianças e adolescentes também poderia reduzir o número de gestações em adolescentes.

Os limites de viabilidade dos recém-nascidos também precisam ser mais bem definidos para que melhore a assistência perinatal imediata dos nascidos vivos e com possibilidades de uma vida pós-natal sem limitações. As seqüelas, a curto e longo prazo merecem receber mais atenção e os cuidados devem continuar após a alta da UTI-Neo. Gruenwald<sup>34</sup> citava como limite legal presumível a idade de 20 semanas de gestação e o peso "correspondente" de 400g, como viabilidade para os recém-nascidos. Markestad *et al.*<sup>14</sup>, Almeida *et al.*<sup>18</sup>; Yessy Mendonza *et al.*<sup>19</sup> em estudos mais recentes encontraram que a taxa de sobrevivência dos RN com muito baixo peso é diretamente proporcional à idade gestacional, embora cada população amostral tenha revelado diferentes limites de viabilidade. Percebe-se assim que 40 anos depois do estudo de Gruenwald<sup>34</sup>, a discussão continua e esse limite persiste sem definição, sugerindo não ser do domí-

nio da ciência médica esse tipo de resposta. A ética indica que enquanto houver vida há de se investir na sua manutenção.

#### Agradecimentos

Às mães e acompanhantes que concordaram em participar da pesquisa e nos forneceram as informações e permitiram a participação de seus bebês.

A toda equipe que presta assistência na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário de Maringá, pelo apoio.

Aos ex-alunos do curso de medicina, hoje médicos, Giane Cristina de Moraes Garcia, Fernando Terziotti e Patrícia Nomoto Toyokama, por participarem na coleta dos dados e realizaram Projetos de Iniciação Científica utilizando parte das informações.

À Professora Rosângela Getirana Santana, pelo apoio no processo de análise estatística dos dados.

**Tabela 1. Condições de nascimento das crianças admitidas na UTI-Neo do HUM, entre junho de 2006 e maio de 2007, Maringá-PR.**

Condição		Número	%
Gemelaridade	Sim	25	12,08
	Não	180	86,96
	Sem informação	2	0,97
Defeito congênito	Sim	14	6,76
	Não	189	91,30
	Sem informação	4	1,93
Peso ao nascer (gramas)	< 1000*	22	10,63
	1000  — 1500	25	12,08
	1500  — 2500	87	42,03
	>= 2500	73	35,27
Sexo gonadal	Masculino	124	59,90
	Feminino	83	40,10
Idade gestacional (sem.)	<=30	37	17,87
	31  — 34	62	29,95
	35  — 36	31	14,98
	=> 37	77	37,20
Índice Apgar no 1'	0 — 3	50	24,15
	4 — 6	49	23,67
	7 — 10	104	50,24
	Sem informação	4	1,93
Índice Apgar no 5'	0 — 3	8	3,86
	4 — 6	35	16,91
	7 — 10	159	76,81
	Sem informação	5	2,42
<b>TOTAL</b>		<b>207</b>	<b>100,00</b>

\*Dentre as menores de 1000g, 1 tinha menos de 500g

**Tabela 2. Ocorrência de desconforto respiratório ao nascimento e assistência ventilatória prestada às crianças admitidas na UTI-Neo do HUM, entre junho de 2006 e maio de 2007, Maringá-PR.**

Condição	Conduta/ tempo	Número	%
Desconforto respiratório	Leve (Hallo)	48	23,19
	Moderado (CPAP)	45	21,74
	Grave (intubação)	87	42,03
	Sem desconforto	26	12,56
	Sem informação	1	0,48
Início do desconforto (h)	<6 horas	156	75,37
	Entre 6 e 12 horas	7	3,38
	Entre 12 e 24 horas	4	1,93
	> 24 horas	13	6,28
	Sem desconforto	26	12,56
	Sem informação	1	0,48
Uso de O2 livre (duração/h)	0 — 24	108	52,17
	25 — 168	91	43,96
	169 — 456	6	2,90
	Sem informação	2	0,97
Uso de O2 sob pressão (h)	0 — 24	156	75,36
	25 — 168	45	21,74
	169 — 384	4	1,93
	Sem informação	2	0,97
Uso de O2 sob entubação (h)	0 — 24	127	61,35
	25 — 168	46	22,22
	169 — 720	29	14,01
	> 720	3	1,45
	Sem informação	2	0,97
<b>TOTAL</b>		<b>207</b>	<b>100,00</b>

**Tabela 3. Diagnóstico principal recebido pelas crianças quando de sua internação na UTI-Neo do HUM, por ordem de frequência, entre junho de 2006 e maio de 2007, Maringá- PR.**

Diagnóstico	Número	%
Taquipnéia transitória	32	15,45
Anóxia neonatal grave	16	7,72
Sepse neonatal	13	6,28
Síndrome de aspiração meconial	12	5,79
Pneumonia Neonatal	11	5,31
Crise convulsiva	11	5,31
Icterícia neonatal +risco infeccioso	11	5,31
Sind. Desconforto Respiratório	11	5,31
Infecção neonatal	8	3,86
Malformações múltiplas	7	3,38
Pneumotórax	6	2,89
Gastrosquise	4	1,93
Distúrbio metabólico (hipoglicemia)	4	1,93
Onfalite	3	1,44
Obstrução intestinal	3	1,44
Atelectasia lobo pulmonar	3	1,44
Prematuridade extrema	3	1,44
Incompatibilidade sanguínea	3	1,44
Cardiopatía	3	1,44
Enterocolite necrotizante	2	0,96
Hemorragia intracraniana	2	0,96
Meningite	2	0,96
Outros diagnósticos	9	4,34
Sem diagnóstico	28	13,52
<b>TOTAL</b>	<b>207</b>	<b>100</b>

**Tabela 4. Relação entre as condições respiratórias na admissão e o prognóstico das crianças quando da alta da UTI-Neo do HUM, entre junho de 2006 e maio de 2007, Maringá-PR.**

Desconforto respiratório na admissão	Condições de alta hospitalar			
	Sadio	Melhorado	Óbito	Total
Leve	30 (14,6%)	15 (7,3%)	2 (1,0%)	47 (22,9%)
Moderado	24 (11,7%)	18 (8,8%)	3 (1,5%)	45 (21,9%)
Grave	13 (6,3%)	37 (18,0%)	37 (18,0%)	87 (42,4%)
Sem desconforto	12 (5,8%)	14 (6,8%)	0 (0,0%)	26 (12,7%)
Total	79 (38,5%)	84 (41,0%)	42 (20,5%)	205 (100,0%)

$\chi^2 = 61,569$   $p < 0,001$  (Pearson)

**Tabela 5. Relação entre o Hospital de origem do internamento na UTI-Neo e as condições de alta das crianças entre junho de 2006 e maio de 2007, Maringá-PR.**

Hospital de origem	Condições de alta hospitalar			
	Sadio	Melhorado	Óbito	Total
HUM	59 (28,8%)	47 (22,9%)	28 (13,6%)	134 (65,3%)
Outros	20 (9,8%)	37 (18,0%)	14 (6,8%)	71 (34,6%)
Todos	79 (38,5%)	84 (41,0%)	42 (20,5%)	205 (100%)

$\chi^2 = 6,3489$   $p = 0,04$  (Pearson)

### Referências Bibliográficas

- Leone, C. R, Ramos, J. L. A, Costa Vaz, F. A. O recém-nascido pré-termo. In: Marcondes, E, Costa Vaz, F. A, Ramos, J. L. A, Okay, Y. (Coord.) *Pediatria Básica. Tomo I- Pediatria geral e neonatal*. 9ª Ed. Sarvier, São Paulo, BR, 2002, Cap. 4, p. 348-352.
- Lima, D. L. De Lima, C. D. C. Perfil de morbimortalidade dos recém-nascidos de extremo baixo peso nascidos em um hospital público. *Arq Pediatr*, 2005; 18 (2): 81-87.
- <http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos>, Ministério da Saúde, Portarias Interministeriais, 2002/2004, acessado em dezembro de 2010.
- Gonçalves, M. B. e Terziotti, F. Mortalidade em crianças recém-nascidas admitidas na UTI neonatal do Hospital Universitário de Maringá, PR. *J. Paranaense Ped.* 2009; 10 (4): 95-102.
- <http://www.saude.pr.gov.br/>, Secretaria do Estado da Saúde do Paraná (SESA). Dados do SINASC atualizados em 2007, acessado em dezembro de 2010.
- Ortiz, L. P. e Oushiro, D. A. Perfil da mortalidade neonatal no estado de São Paulo, Br. São Paulo em Perspectiva, 2008; 22(1): 19-29.
- Ramos, H.A.C e Cuman, R.K.N. Fatores de risco para prematuridade: pesquisa documental. *Esc. Anna Nery Rev. Enferm.* 2009; 13(2): 297-304.
- Chalfun, G, Mello, R.R, Dutra, M.V.P, Andreozzi, V.L. e Silva, K.S. Fatores associados à morbidade respiratória entre 12 e 36 meses de vida de crianças nascidas de muito baixo peso oriundas de uma UTI neonatal pública. *Cad. Saúde Pública*, RJ, 2009; 25(6): 1399-1408.
- Burd, L. e Martsolf, J. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis and Syndromal variability. *Physiol Behav*, 1989; 46:39-43.
- Scochi, M. J. Uma proposta para a avaliação da qualidade do atendimento pré - natal. *Acta Sci. Health Sci. Maringá*, 2002; 24 (3): 803- 809.
- Araújo, B. F, Tanaka, A. C. A, Madi, J. M, Zatti, H. Estudo da mortalidade de recém-nascidos internados na UTI neonatal do Hospital Geral de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul. *Rev. Bras Saúde Mater Infant*, 2005; 5(4): 463-9.
- Gomes, M. A. S. M, Lopes, J. M. A, Moreira, M. E. L, Gianini, N. O. M. Assistência e mortalidade neonatal no setor público do Município do Rio de Janeiro, Brasil: uma análise do período 1994/2000. *Cad Saúde Pública*, RJ, 2005; 21(4): 1269-77.
- Shankaran, S, Fanaroff, A. A, Wright, L. L, Stevenson, D. K, Donovan, E. F, Ehrenkranz, R. A, Langer, J. A, Stoll, B. J, Tyson, J. E, Bauer, C. R, Lemons J. A.; Oh, W, Papile, L. A. Risk factors for early death among extremely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4): 796-802.
- Markestad, T, Kaarensen, P. I, Ronnestad, A, Reigstad, H, Lossius, K, Medbo, S, Zanussi, G, Engelund, I. E, Skjaerven, R, Irgens, L. M (Norwegian Extreme Prematurity Study Group). Early death, morbidity and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115(5): 1289-98.
- Vohr, B. R, Wright, L. L, Dusick, A. M, Mele, L, Verter, J, Steichen, J. J, Simon, N. P, Wilson, D. C, Broyles, S, Bauer, C. R, Delaney-Black, V, Yolton, K. A, Fleisher, B. E, Papile, L-A, Kaplan, M. D. Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105(6): 1216-26.

16. Tommiska, V, Heinonem, K, Ikonen, S, Kero, P, Pokela, M-L, Renlund, M, Virtanen, M, Fellman, V. [electronic article]. A National Short -Term Follow-up Study of Extremely Low Birth Weight Infants Born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001; 107(1): E2. [PubMed - indexed for MEDLINE], acessado em setembro de 2010.
17. Morley, R. Early Growth and Later Development. In: Ziegler, E. E, Lucas, A, Moro, G. E. Nutrition of the Very Low Birthweight Infant. Paediatric Programme. Nestlé Nutrition Workshop Series. Philadelphia : Nestec Ltd. Vevey/ Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 43: 19-32.
18. Almeida, M. F. B, Guinsburg, R, Martinez, F. E, Procianny, R. S, Leone, C. R, Marba, S. T. M, Rugolo, L. M. S. S, Luz, J. H. e Lopes, J. M. A. Fatores perinatais associados ao óbito precoce em prematuros nascidos nos centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. *J. Pediatr. RJ*, 2008; 84 (4): 300-307.
19. Yessy Mendonza, M, Gema, S. M, Viviana, P. F e René Mauricio, B. P. Sobrevida de neonatos de extremo bajo peso al nacer em uma region Del sur de Chile. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol*; 2009; 74(4): 225-232.
20. Gherpelli, J. L. D. Encefalopatia Hipóxico - Isquêmica Neonatal. In: Marcondes, E, Costa Vaz, F. A, Ramos, J. L. A, Okay, Y. *Pediatria Básica. Tomo I- Pediatria geral e neonatal.* São Paulo, Ed. Sarvier, 2002, p. 375- 9.
21. Sadeck, L. S. R e Mancini, M.C. Reanimação do RN com Asfixia Perinatal. In: Marcondes, E, Costa Vaz, F. A, Ramos, J. L. A, Okay, Y. *Pediatria Básica. Tomo I - Pediatria geral e neonatal.* São Paulo, Ed. Sarvier, 2002, p. 379- 85.
22. Weinberger, B, Anwar, M, Hegyi, T, Hiatt, M, Koons, A e Paneth, N. Antecedents and neonatal consequences of low Apgar scores in preterm newborns: a population study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000; 154 (3): 294-300.
23. Ribeiro, A.M.; Guimarães, M.J.; Lima, M.C.; Sarinho, S.W e Coutinho, S.B. Fatores de risco para mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer. *Rev Saúde Publica*, 2009; 43(2): 246-55.
24. Weirich, C. F, Andrade, A. L. S. S, Turchi, M. D, Silva, S. A, Moraes-Neto, O. L, Minamisava, R. Neonatal mortality in intensive care units of Central Brazil. *Rev de Saúde Pública*, 2005; 39(5): 775-81.
25. Bellani, P. e Sarasqueta, P. Factores de riesgo de mortalidad neonatal, internación prolongada y predictores de discapacidad futura en una unidad de cuidados intensivos neonatales de alta complejidad. *Arch. Argent. de Pediatr.* 2005; 103(3): 218-23.
26. Rubaltelli, F. F, Bonafe, L, Tangucci, M, Spagnolo, A. e Dani, C. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. A multicenter study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Biol Neonate*, 1998; 74(1): 7-15.
27. Leone, C.R. e D'Andrea, R. A. P. Uso de surfactante na Doença de Membranas Hialinas. In: Marcondes, E, Costa Vaz, F. A, Ramos, J. L. A, Okay, Y. *Pediatria Básica. Tomo I- Pediatria geral e neonatal.* São Paulo, Ed. Sarvier, 2002, p. 419-20.
28. Diniz, E.M.A. Outras indicações de surfactante exógeno. In: Marcondes, E, Costa Vaz, F. A, Ramos, J. L. A, Okay, Y. *Pediatria Básica. Tomo I- Pediatria geral e neonatal.* São Paulo, Ed. Sarvier, 2002, p. 421-2.
29. Whitett, J. A, Pryhuber, G. S, Rice, W. R, Warner, B. B e Wert, S.E. Distúrbios respiratórios agudos. In: Avery, G. B, Fletcher, M. A, Macdonald, M. G. *Neonatologia - Fisiopatologia e Tratamento do Recém-nascido.* 4ª ed. Washington: Medsi, 1999, p.431-450.
30. Rodríguez-Weber, M. A, López-Candiani, C, Arredondo-García, J. L, Gutiérrez-Castrellón, P, Sánchez-Arriaga, F. Morbidity and mortality due to neonatal sepsis in a tertiary care hospital. *Salud Publica Mex*, 2003; 45: 90-5.
31. Trotman, H e Bell, Y. Neonatal sepsis in very low birth weight infants at the University Hospital of the West Indians. *West Indian Med J*, 2006; 55(3): 1659.
32. Goulart, A. P., Valle, C. F, Dal-Pizzol, F e Cancelier, A. C. L. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal precoce em hospital da rede pública do Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006; 18(2): 148-53.
33. Lopes, G. K, Rossetto, E. G, Balei, R. A, Capobianco, J. D, Matsuo, T. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. *Act Sci. Health Sci, Maringá*, 2008; 30(1): 55-63.
34. Gruenwald, P. Infants of low birth weight among 5000 deliveries. *Pediatrics.* 1964, v. 34, p. 157-62.

# OS AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA INVESTIGAÇÃO DA DEFICIÊNCIA MENTAL: DA CITOGENÉTICA AOS MICROARRANJOS

## TECHNOLOGICAL ADVANCES IN THE INVESTIGATIONS OF MENTAL DISABILITY: CYTOGENETICS AND MICROARRAYS

Rafaela L. Menoli<sup>1</sup>, Eliane P. Ambrosio<sup>2</sup>, Valter A. Della Rosa<sup>3</sup>

### Resumo

**Introdução:** Esta revisão propôs como tema de estudo os avanços tecnológicos na investigação da deficiência mental (DM) de etiologia genética.

**Objetivos:** O intuito desta revisão foi o de contribuir para o conhecimento de diversas técnicas, que proporcionaram um grande avanço nas pesquisas em genética e, conseqüentemente, maiores oportunidades de estudo nessa área.

**Revisão da Literatura:** Nos últimos 50 anos, houve um grande avanço na identificação das alterações do genoma que levam a DM isolada e/ou sindrômica. A bibliografia levantada apresenta desde a primeira técnica, até as mais atuais. O primeiro avanço na pesquisa genética foi através da técnica de bandas-Q, permitindo identificar cada par de cromossomos, com regiões diferentes entre si. Rapidamente, outras técnicas foram desenvolvidas como as de bandas G; R, C e NOR. A partir de 1976, a técnica de bandamento de alta-resolução possibilitou um diagnóstico mais acurado da DM. A partir de 1980, a reação de Híbridação *in situ* Fluorescente (FISH) despertou o interesse da área médica trazendo a possibilidade de detectar cromossomos ausentes ou extras em células interfásicas ou metafásicas, e avaliar várias células ao mesmo tempo. Com os avanços do Projeto Genoma, novas técnicas foram exploradas, surgindo assim a Híbridação Genômica Comparativa por Microarranjos (CGH-arrays), na tentativa de identificar alterações cromossômicas que levam a alterações no genoma, associadas a DM.

**Conclusão:** Acredita-se que a citogenética clássica aliada à molecular dará outra dimensão a melhoria dos serviços de diagnóstico em genética humana e médica na busca da etiologia da DM idiopática.

**Palavras-chave:** Avanços tecnológicos, Genética, Citogenética, Retardo Deficiência Mental, CGH-arrays.

### Abstract

**Introduction:** This review aimed at the technological advances in the investigation of mental retardation (MR) of genetic etiology.

**Objectives:** The objective of this review was to contribute to the knowledge of some techniques that help the genetic research advances, giving more study opportunities in this area.

**Literature Review:** In the past fifty years, there was a great advance in the identification of the genome that leads to isolated MR and/or syndromic. The raised bibliography presents data from the first technique until the current ones. The first advance in genetic research was the Q-band, allowing the identification of each pair of chromosomes with the different self-regions. Soon, other techniques were developed, as for example, Q, G, R, C and NOR-band. Since 1976, the high resolution band technique has enabled more precise MR diagnosis. Only after 1980, the fluorescent *in situ* hybridization (FISH) called the medical area attention by bringing up the possibility of detecting the absent or extra chromosomes in inter-phase or metaphase cells, evaluating various cells at the same time. As the Genome Project advances, new techniques were explored, emerging the Comparative Genomic Hybridization Arrays (CGH-arrays) techniques, aiming at identifying chromosomal aberrations, associated to MR.

**Conclusion:** It is believed that both classical and molecular cytogenetics will give another dimension for improving services in human and medical genetic diagnosis in search of idiopathic MR etiology.

**Key words:** technological advances, Genetic, Cytogenetic, Mental Retardation, CGH-arrays.

1. Especialista em Biotecnologia pela Faculdade de Ciências e Letras de Jandaia do Sul. 2. Pesquisadora do Laboratório São Camilo Biotecnologia, bolsista CNPq. 3. Professor Associado do Depto de Biologia Celular e Genética, Universidade Estadual de Maringá-UEM.

VADR: Universidade Estadual de Maringá-UEM. Departamento de Biologia Celular e Genética.

Av. Colombo, 5790, Bloco H67 87020-900 Maringá-PR

Telefone: (44) 3011-4894 e-mail: vdrosa@uem.br

## Introdução

Em um passado não muito distante, as causas da deficiência mental (DM) eram atribuídas à origem demoníaca. Hoje, muito se avançou no conhecimento a respeito das causas da DM, contudo não existe ainda, conhecimento científico capaz de identificar a etiologia em um grande número de casos. A etiologia da DM é heterogênea e permanece desconhecida em, aproximadamente, metade ou mais dos casos. As causas podem ser divididas em dois grandes grupos, aquelas de origem ambiental e aquelas de origem genética. No grupo das DMs de etiologia genética estas podem ainda ser subdivididas em gênicas, cromossômicas, multifatoriais e mitocondriais.

Este trabalho tem como objetivo fazer uma breve revisão dos avanços tecnológicos, desde a utilização da primeira técnica na identificação da DM de etiologia cromossômica, a chamada citogenética convencional, até as técnicas utilizadas nos dias de hoje, que permitem identificar alterações menores no genoma humano, que resultam em DM.

## Definição

Nos Arquivos Brasileiros de Higiene Mental (ABHM) são descritas várias terminologias empregadas como sinônimo de DM, tais como: idiotia, fraqueza de espírito, imbecilidade, debilidade mental, déficit mental, retardamento, anormalidade, desvio, doença, entre outros<sup>1</sup>.

Segundo Classificação e Descrição das Doenças Mentais da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (DSM IV), a característica essencial da DM é um funcionamento intelectual significativamente inferior à média, acompanhado de limitações significativas no funcionamento adaptativo em pelo menos duas das seguintes áreas de habilidades: comunicação, autocuidados, atividades cotidianas, habilidades sociais/interpessoais, uso de recursos comunitários, auto-suficiência, habilidades acadêmicas, trabalho, lazer, saúde e segurança.

A DM pode ser subdividida em síndrômica e não síndrômica. A deficiência mental síndrômica (DMS) é aquela em que o indivíduo exibe uma série de achados clínicos consistentes e distintivos; a deficiência mental não síndrômica (DMNS) é aquela na qual o indivíduo exibe apenas a DM, sem nenhum outro achado clínico consistente ou distintivo.

## Citogenética humana clássica e deficiência mental

A citogenética humana é a ciência que engloba o estudo da estrutura, função e variação e alterações dos cromossomos humanos.

Em 1882, Waldeyer<sup>2</sup> cunhou o termo grego cromossomos (corpo corado) para designar estruturas individualizadas observadas nos núcleos das células. Em 1956, Tijo e Levan<sup>3</sup>, em seu clássico artigo, relataram que o número de cromossomos na espécie humana era 46 e não 48 como se pensava, sendo corroborado rapidamente, por outros autores.

A partir desta constatação, começaram a ser identificadas também as alterações cromossômicas numéricas. A primeira associação concreta entre DM e alteração do genoma humano com a apresentação de um cromossomo a mais (hoje conhecido como cromossomo 21) foi feita por Lejeune<sup>4</sup> em 1959, a síndrome de Down. A homenagem foi feita a John Langdon Haydon Down<sup>5</sup>, que em 1866 apresentou uma cuidadosa descrição clínica da síndrome de Down, entretanto erroneamente estabeleceu associações com caracteres étnicos, denominando a

condição de "idiotia mongolóide". Pode-se afirmar que as habilidades intelectuais dos indivíduos portadores da síndrome de Down têm sido historicamente subestimadas. Estudos contemporâneos mostram que a maioria dessas pessoas tem um desempenho na faixa de DM entre leve e moderado. A melhor capacidade cognitiva tem sido atribuída ao mosaïcismo cromossômico, além de outros fatores como o conjunto genético do indivíduo e a influência de fatores epigenéticos e ambientais<sup>6</sup>. Waardenburg (1932) havia sugerido que uma anormalidade cromossômica poderia explicar tais observações, mas naquela época a sociedade acadêmica não estava preparada para acreditar que o homem pudesse ter anormalidades cromossômicas<sup>7</sup>. A síndrome de Down constitui uma das causas mais frequentes de DM<sup>8</sup>, compreendendo 18%, do total de deficientes mentais atendidos em instituições especializadas. Assim uma nova especialidade, a da citogenética humana, que ainda não permitia identificar todos os pares de cromossomos começava a desvendar que a etiologia da DM podia ser atribuída a erros cromossômicos.

Posteriormente, várias outras síndromes de etiologia cromossômica, com alterações cromossômicas numéricas, incluindo aquelas com ou sem DM, foram sendo descritas, tais como a síndrome de Klinefelter (47,XXY)<sup>9</sup>, de Turner (45,X)<sup>10</sup>, de Patau ou trissomia do cromossomo 13<sup>11</sup> e a de Edwards ou trissomia do cromossomo 18<sup>12</sup>. Os cariótipos destas síndromes foram descritos, antes que todos os pares cromossômicos fossem devidamente identificados.

O primeiro avanço na tentativa de identificar cada par de cromossomos foi a técnica de bandas-Q de Casperson e colaboradores em 1968<sup>13</sup>. Tal técnica baseada na coloração fluorescente com quinacrina, que era vista sob a luz fluorescente do microscópio permitia identificar cada par cromossômico, uma vez que diferenciava regiões ao longo dos cromossomos em clara e escura. Entretanto uma desvantagem era que a coloração se desvanecia rapidamente, não permitindo análises prolongadas do material genético. Rapidamente outras técnicas foram desenvolvidas como as de bandas G; R, C e NOR, cada uma delas permitindo identificar anormalidades diferentes ou mesmo comparar as mesmas regiões.

A partir da década de 1970, o método de rotina na busca de alterações cromossômicas em pacientes com DM com ou sem distúrbios, passou a ser a análise cromossômica por bandas G<sup>14</sup>, baseada no tratamento com tripsina seguido de coloração por Giemsa (GTG). Essa análise foi desenvolvida quase simultaneamente com a descoberta de que a fitohemaglutinina estimulava a divisão de linfócitos, permitindo a obtenção de células em divisão em maior número e com melhor qualidade, facilitando desta forma o estudo das aberrações cromossômicas.

Essas técnicas de coloração, que na verdade deveriam se chamar de evidênciação do material genético, pois elas permitem evidenciar a estrutura da cromatina, foram capazes de detectar várias aberrações estruturais tais como inversões, duplicações, deleções e translocações. Estas técnicas permitiram reconhecer alterações e, em parte das vezes, conhecer de onde elas provinham, estabelecendo-se assim outra categoria na etiologia da DM, a das aberrações cromossômicas estruturais.

Entretanto, apesar da introdução dos padrões de banda, a resolução no estudo de cromossomos permanecia relativamente limitada, com uma evidênciação de apro-

ximadamente 500 bandas por lote haplóide do genoma, o que corresponde a uma resolução de, aproximadamente, 6 milhões de pares de base ou cerca de 50 genes por banda<sup>2</sup>.

Mesmo com esta resolução ainda limitada, as aberrações cromossômicas constituem uma das maiores categorias das doenças genéticas e são causa significativa de DM. Xu e Chen<sup>15</sup> baseados em estudos publicados em diferentes países, relataram que entre 4 a 34,1% (média de 16,1%) de pessoas com DM possuía algum tipo de aberração cromossômica.

### FRAX

Um grande avanço na identificação da etiologia da DM foi a descrição do FRAX. Em 1969, Herbert Lubbs<sup>16</sup> analisando cromossomos de dois irmãos com DM, observou uma falha na condensação normal da cromátide, ou um sítio frágil, no final do braço longo do cromossomo X que viria mais tarde ser denominado de cromossomo X frágil (FRAX). A descoberta inicial que a expressão do sítio frágil do cromossomo X, em cultura de linfócitos, se dá em meio pobre de ácido fólico ou na presença de seus inibidores permitiu a identificação de inúmeras famílias onde o mesmo se segregava. Este sítio se localiza em Xq27.3, onde posteriormente foi identificado o gene *FMR1*<sup>17-19</sup> responsável pela síndrome do X frágil. Embora se encontrem sítios frágeis em outros cromossomos, transmitidos em certas famílias, em geral não há associação entre alterações clínicas e estes sítios frágeis herdados. A biologia molecular é uma ferramenta auxiliar na detecção e confirmação do diagnóstico do FRAX, sendo utilizadas a reação em cadeia da polimerase (PCR) e *Southern Blot*<sup>20</sup>. Atualmente, sabe-se que o FRAX é a segunda causa de DM de etiologia genética, sendo a primeira a síndrome de Down<sup>8</sup>. Contudo, no FRAX há a transmissão genética na família, podendo outros membros ser afetados, já a síndrome de Down, na grande maioria das vezes, é esporádica.

Com as técnicas atuais, o estudo molecular permite identificar quem na família possui a mutação do FRAX, ou ainda a pré-mutação, o que auxilia no aconselhamento genético e no planejamento familiar.

### Técnicas de banda de alta resolução

Yunis em 1976<sup>21</sup> fez melhorias na técnica de bandas G, desenvolvendo a técnica de banda de alta-resolução, ao sincronizar a cultura de linfócitos. Esta técnica permite a obtenção de células em estágios de pró-metáfase ou mesmo de final de prófase, o que leva ao aumento do número de bandas e consequente aumento na resolução. Permite ainda, a análise mais detalhada das regiões cromossômicas, as sub-bandas, aumentando assim a resolução de 500 (banda G normal) para próximo de 1.000 bandas por lote haplóide do genoma<sup>2</sup>. Assim, melhorias nas técnicas de bandeamento cromossômico deram uma nova dimensão à busca de alterações cromossômicas na DM. Além disso, podem ser observados rearranjos em grande escala sem qualquer perda ou ganho de material genético, tais como translocações balanceadas e inversões. A resolução desta técnica é tal que uma deleção ou adição de material genético pode ser visualizado com tamanhos superiores a 4 megabases (Mb) de DNA. Esta técnica permitiu identificar ou visualizar ao microscópio de luz, micro-deleções associadas com um número expressivo de patologias como a deleção intersticial em 11q11-12 presente na maioria dos casos da síndrome de Prader-Willi e na minoria dos pacientes com síndrome de

Angelman. Além destas, alterações em diferentes síndromes também puderam ser identificadas, como a deleção terminal em 17p13.3 presente na maioria dos pacientes com síndrome de Smith-Magenis e Miller-Dieker, a deleção intersticial de 8q23.3-24.1 na grande maioria dos pacientes com síndrome de Giedion-Langer e na deleção intersticial em 22q11 presente em aproximadamente 1/3 dos pacientes com a sequência de DiGeorge ou síndrome velo-cardio-facial<sup>22</sup>.

### Hibridação *in situ* fluorescente

Complementar aos estudos de citogenética clássica, técnicas moleculares foram introduzidas no intuito de identificar alterações cada vez menores e mais específicas.

Embora tenha sido descrita pela primeira vez em 1969, somente após 1980 a reação de hibridação *in situ* (FISH) despertou o interesse da área médica em geral, sendo considerada uma ferramenta importante para a melhoria da qualidade dos diagnósticos<sup>23</sup>. Conceitualmente, a técnica de FISH consiste em marcar fluorescentemente um DNA de sequência conhecida, que será utilizado como sonda. Esta marcação pode ser direta, através da incorporação de nucleotídeos fluorescentes ou indireta pela incorporação de moléculas repórteres que são subsequentemente detectadas por anticorpos fluorescentes. Paralelamente, o material proveniente do paciente (cultura de células, cortes de parafina ou congelamento) é imobilizado em uma lâmina e ambos, sonda e DNA do paciente são desnaturados e hibridados, ou seja, colocados em contato para que as sequências complementares se encontrem e se unam. Após a hibridação, como a sequência da sonda é conhecida, é possível visualizá-la no material do paciente em microscópio de fluorescência, utilizando os filtros específicos para cada comprimento de onda correspondente a cor utilizada. Por exemplo, na Síndrome de Wolf-Hirschhorn que resulta de uma deleção parcial em 4p16.3, originalmente os pacientes eram identificados por uma deleção terminal visível ao microscópio óptico em nível de 2Mb. Entretanto não havia como visualizar microdeleções intersticiais. Atualmente, pelo método de FISH, é possível utilizar uma sonda (aproximadamente 165 Kb) que se une a região crítica de microdeleções, possibilitando a observação do sinal fluorescente e, conseqüentemente, a presença ou ausência desta região de interesse. Esta metodologia fornece um grau de resolução intermediário entre a análise molecular de DNA (sonda) e investigações cromossômicas (material presente na lâmina). Além disso, uma das grandes vantagens foi a utilização de núcleos interfásicos, que permitiram a observação de um número maior de células sem a necessidade de obtenção de cromossomos metafásicos<sup>24</sup>.

Estudos com a técnica de FISH são realizados com a finalidade de detectar alterações tanto numéricas como estruturais, tais como duplicações, rearranjos cromossômicos, tal como translocação balanceada, utilizando combinações de sondas marcadas com corantes fluorescentes diferentes, proporcionando resolução maior do que as técnicas de bandeamento de alta resolução, podendo detectar deleções de até um milhão de pares de base (1Mb). Tem sido uma ferramenta muito útil na identificação de microdeleções associadas a DM. Além disso, a utilização de sondas diferentes, permite identificar trissomias dupla, como por exemplo 48,XXX,+18, 48,XXY+21. Ao contrário da análise de bandeamento G, que é uma metodologia de triagem que avalia praticamente todos os cromossomos, na técnica de FISH é preci-

so ter um alvo, uma suspeita, para então utilizar a sonda específica para confirmar a alteração procurada. Esta é uma das principais restrições da técnica, o limitado número de sondas comerciais (aprovadas pela FDA- *Food and Drug Administration*) para uso diagnóstico. O FDA é o órgão governamental dos Estados Unidos que regulamenta entre outras coisas, o uso de sondas para diagnóstico, no Brasil não há um órgão específico para regulamentação de sondas seja para diagnóstico ou para pesquisa clínica. A ANVISA (Agência nacional de Vigilância Sanitária) é o órgão que mais se aproxima das funções do FDA, entretanto o diagnóstico genético no nosso país é uma prática relativamente recente e ainda não possui regulamentações bem estabelecidas.

Na prática clínica, a técnica de FISH em células interfásicas vem ajudando a elucidar mecanismos de alteração cromossômica, muito comuns, em pacientes com DM com poucos sinais clínicos dismórficos. Por exemplo, na síndrome de Pallister-Killian um marcador i(12p) (isocromossomo de braço curto do cromossomo 12) encontra-se, preferencialmente, em culturas de fibroblastos e, menos frequentemente, em cultura de linfócitos<sup>23</sup>. Assim, a técnica de FISH, em células interfásicas, permite a comparação entre diferentes células de diferentes tecidos, como por exemplo, a comparação de fibroblastos, linfócitos não cultivados e células da mucosa bucal. Células epiteliais da mucosa bucal são mais fáceis de reter certas anomalias cromossômicas, além disso, a preparação de esfregaço da mucosa bucal é particularmente atraente porque pode prover um método rápido, efetivo e não invasivo de confirmação de síndromes cromossômicas<sup>15</sup>.

O método de FISH, de uma maneira geral, pode ser aplicado tanto ao diagnóstico da DM como a diferentes patologias nas áreas de hematologia, oncologia e diagnóstico pré-natal.

#### *Hibridação genômica comparativa por microarranjos*

Com os avanços do Projeto Genoma Humano, novas técnicas foram exploradas na tentativa de se identificar alterações cada vez menores dos cromossomos, que levam a alterações do genoma associadas a DM. Uma ferramenta descrita recentemente é um método de triagem de alta resolução denominado Hibridação Genômica Comparativa por Microarranjos (aCGH, CGH-arrays, CGH microarrays) para detectar regiões mínimas de deleções e ampliações genômicas.

Esta tecnologia é baseada na Hibridação Genômica Comparativa (CGH) convencional, descrita por Kallioniemi e colaboradores em 1992<sup>26</sup>. Nesta metodologia não há a necessidade de cultivo celular do material a ser testado, os DNAs alvo e teste são marcados diferencialmente por fluorocromos distintos e co-hibridados em lâminas de vidro contendo cromossomos metafásicos cariotipicamente normais. Diferenças na intensidade digitalizada dos padrões de hibridação do DNA podem ser interpretadas como diferenças no número de cópias entre os genomas teste e de referência. Uma das limitações da CGH é o poder de resolução para detectar ganhos e perdas de pequenas regiões genômicas, que depende do grau de condensação dos cromossomos metafásicos e do número de cópias deletadas ou amplificadas na amostra teste. A CGH-array supera essas limitações de resolução, pela mudança do material contido nas lâminas que servem como base, chamadas plataformas, ao invés cromossomos, esta técnica utiliza robôs para imobilizar clones (BACs- cromossomos artificiais

de bactérias) ou oligonucleotídeos de filamento único em lâminas de vidro em posições bem definidas. Uma única lâmina pode conter milhões de diferentes oligonucleotídeos, colocados em fileiras e mapeados para que a pessoa que utilize saiba exatamente qual oligonucleotídeo correspondente a qual sequência do genoma humano está alterado. Estas lâminas são comercializadas com os mapas de todos as sequências contidas em cada uma delas e através de análises computacionais é possível identificar exatamente quais genes possuem número alterado de cópias. A alteração no número de cópias pode ser patogênica ou não, dependendo de qual gene ou genes estão envolvidos.

A CGH-arrays oferece a possibilidade de detecção de anormalidades genéticas até então indetectáveis pelas técnicas convencionais de citogenética, incluindo deleções subteloméricas associadas a DM<sup>27</sup>. Seu poder de resolução para detectar anomalias cromossômicas não balanceadas é da ordem de 2-10 Mb. Segundo Xu e Chen<sup>15</sup> a CGH possui duas causas maiores para sua utilização na investigação da DM: a primeira delas é quando se observa por técnicas de bandas G ou outros métodos da citogenética convencional que existe um cariótipo não balanceado (duplicação, deleção, translocação não balanceada, marcadores), mas impossível de caracterizá-lo e a segunda como triagem para rearranjos cromossômicos menores. Em comparação com triagem para telômeros por FISH, a CGH possui a vantagem de ser hábil para detectar duplicações/deleções não somente na região telomérica, mas também em regiões intersticiais, bem como na detecção de cromossomos extras em células mosaicas. Ainda segundo estes autores, a principal desvantagem da CGH é sua incapacidade de detectar um rearranjo balanceado ou regiões que possuem sequências altamente repetitivas tais como as regiões pericentroméricas e de heterocromatinas e as dos braços curtos dos cromossomos acrocêntricos.

#### *Aberrações subteloméricas*

Um significativo número de pessoas com DM possui anormalidades submicroscópicas localizadas nas regiões terminais dos cromossomos<sup>28-31</sup>. Knight e colaboradores<sup>29</sup> afirmam que defeitos cromossômicos subteloméricos submicroscópicos têm sido encontrados em 7,4% das crianças com DM moderada e 0,5% daquelas com DM leve, que apresentam cariótipos com bandas G normais. Afirmando ainda que estas alterações podem ser a segunda causa de DM moderada ou severa depois da síndrome de Down.

Rearranjos de material genético em regiões próximas aos telômeros dos cromossomos (onde há uma alta densidade de genes) frequentemente resultam em distúrbio genético. Rearranjos submicroscópicos ou subteloméricos podem ser perdidos por análise de cariótipo convencional. Diferentes técnicas podem ser aplicadas para a triagem subtelomérica utilizando a técnica de FISH com sondas subteloméricas, marcadores microsatélites, CGH de alta resolução, MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*) e microarranjos. De Vries<sup>23</sup> estimou que, aproximadamente, 5% dos casos inexplicáveis de DM são causados por rearranjos subteloméricos.

Extremidades cromossômicas são caracterizadas pela falta de uma banda G distintiva. Pequenos rearranjos nestas regiões podem ser perdidos na rotina de análise de cariótipo em cerca de 450-500 (mesmo entre 550-800). Estudos mostraram que regiões subteloméricas são regiões ricas em genes<sup>32</sup> e assim é muito comum que rearranjos envolvendo estas regiões levem a consequências clínicas.

Regiões do telômero possuem alto grau de taxa de recombinação e são propensos para aberração cromossômica resultando em pareamento e *crossing-over* ilegítimos<sup>15</sup>. Abordagens de citogenética molecular têm revelado que muitos casos de DM idiopática possuem aberrações cromossômicas subteloômicas. Métodos que utilizam FISH com sondas subteloômicas, M-FISH/SKY, hibridação de sondas múltiplas amplificáveis (MAPH), CGH, PRINS (*primed in situ labeling*) e genotipagem têm sido utilizados para triagem de anomalias teloméricas em pacientes com DM idiopáticas. Análises de genotipagem usando marcadores polimórficos (por exemplo, microssatélites) tem se mostrado úteis, embora requeiram amostras de DNA do propósito e de ambos os pais. Este método possui a vantagem de não só detectar deleções ou duplicações, mas de saber a origem parental da aberração, ou mesmo no caso da dissomia uniparental. De Vries e colaboradores<sup>33</sup> e Walter e colaboradores<sup>34</sup> propuseram uma lista de checagem para triagem de anomalias subteloômicas por FISH, que inclui: grau de DM; dismorfismo, defeito de crescimento, história familiar. De Vries e colaboradores<sup>33</sup>, sugerem que bons indicadores para justificar defeitos subteloômicos são o início do retardo de crescimento pré-natal e a história de DM familiar.

Técnicas como o FISH, que permitem a observação da estrutura dos cromossomos tem sido cada vez mais valorizadas, segundo publicação recente da revista Nature<sup>35</sup>. Cientistas buscam desvendar interações identificadas por estudos de conformação dos cromossomos utilizando técnicas complementares cada vez mais específicas. A compreensão de como os cromossomos se organizam dentro da célula favorecendo ou impedindo sua expressão e as vias envolvidas neste processo podem ajudar no manejo e diagnóstico de doenças como DM.

### Considerações finais

Nestes últimos 50 anos, houve um grande avanço na identificação das alterações do genoma que levam a DM isolada e/ou síndrômica. Partindo de uma técnica que identificava apenas alterações numéricas dos cromossomos no final da década de 1950 e hoje, diferentes técnicas permitem identificar alterações em variados níveis de resolução.

Smeets<sup>2</sup> faz um paralelo com o nível de identificação

das anomalias do genoma comparando o poder de amplificação com a citogenética de resolução de aproximadamente 500 bandas por lote haplóide (bandas G) e o poder de resolução dos micro-arranjos com pelo menos 3.500 clones (mais ou menos 7 clones por banda cromossômica) distribuídos pelo genoma e afirma que certamente não será o fim, estimando-se que duplicações e deleções com pelo menos 200 kb serão rapidamente detectadas ao longo do genoma.

Corroborando essa hipótese são encontradas plataformas comerciais de SNPs (polimorfismos de base única) com 906.600 sequências e aproximadamente 90.000 oligonucleotídeos não polimórficos com uma distribuição de uma sequência por 700pb, ao longo de todo o genoma. A resolução dos experimentos de microarranjos depende do comprimento, número e densidade genômica das sondas, contudo muitos outros parâmetros podem determinar a resolução prática, incluindo o nível de ruídos experimentais e a sensibilidade na medição das variações nos números de cópias. A oportunidade de identificar alterações cada vez menores utilizando estas plataformas de alta resolução melhora a habilidade de detecção de erros no genoma, responsáveis inclusive por formas raras de DM<sup>36</sup>.

Embora estas técnicas que envolvem microarranjos sejam fascinantes para desvendar a causa de DM com ou sem anomalias associadas, elas não são de fácil acesso a maioria dos médicos e nem se encontram ainda validadas para diagnóstico, sendo restritas as áreas de pesquisa. Além disso, a técnica de CGH-arrays ainda não é acessível financeiramente para a prática clínica. Entretanto, a tendência é que assim como as demais técnicas citogenéticas moleculares, passe a ser acessível em futuro não muito distante.

Ainda, por um longo tempo, na rotina de exames de uma pessoa com DM a técnica de cariótipo permanecerá como exame inicial e único na busca de alterações do genoma. Contudo, com a formação e o envolvimento de mais profissionais especializados em citogenética, mais projetos que visem incluir pesquisadores em empresas trazendo inovações da pesquisa mais próximas a prática clínica, num futuro próximo, a citogenética clássica aliada a molecular dará outra dimensão a melhoria dos serviços de diagnóstico em genética humana e médica na busca da etiologia da DM idiopática.

### Referências Bibliográficas

- Souza ML, Boarini ML. A deficiência mental na concepção da Liga Brasileira de Higiene Mental. Revista Brasileira de Educação Especial. 2008; 14:273-92.
- Smeets DFCM. Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray. Clin Biochem. 2004; 37:439-46.
- Tijo JH, Levan A. The chromosome number in man. Hereditas. 1956;178:1020-23.
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. Compts Rendus. 1959;248:1721-22.
- Selikowitz, M. Down Syndrome: The Facts. 2 ed. New York, NY: Oxford University Press, 1997.
- Moreira LMA, El-Hani CN, Gusmão FAF. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2000; 22:96-9.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson-Genética Médica. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. Eur J Pediatr. 2010;169:1445-52.
- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature. 1959;183:302-3.
- Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet. 1959;1:711-13.
- Patau K, Smith TW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused an extra autosome. Lancet. 1960;1:790-93.
- Edwards JH, Harden DJ, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. Lancet. 1960; 1:787-90.
- Casperson T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonson E et al. Chemical differentiation along metaphase chromosomes. Exp. Cells Res. 1968; 49:219-22.
- Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet. 1971; 2:971-72.
- Xu J, Chen Z. Advances in Molecular cytogenetics for the evolution of mental retardation. Am. J. Med. Genet. Part C (Semin. Med. Genet.). 2003; 117:15-24.

16. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* 1969;21:231-44.
17. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science.* 1991;252:1097-102.
18. Verkek AJ, Pierret M, Sutcliff JF, Fu YH, Kuhl, DP, Pizzuti A et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGC repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* 1991;65:905-14.
19. Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nacarrow J, Baker E et al. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science.* 1991; 252:1179-81.
20. Pandey UB, Phadke SR, Mittal B. Molecular diagnosis and genetic counseling for fragile X mental retardation. *Neurol India.* 2004;52:36-42.
21. Yunis JJ. High resolution of human chromosomes. *Science.* 1979; 191:1260-22.
22. Schinzel A. Microdeletion syndromes, balanced translocations, and gene mapping. *J Med Genet.* 1988;25:454-62.
23. Valenzuela MGS, Almeida FCS, Matizonkas-Antonio LF, Libório TM, Acquafreda T, Cazal C et al. Hibridização in situ com sonda não-radioativa para mRNA: princípios e aplicações em patologia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2006;42:207-13.
24. Volpi EV, Bridger JM. FISH glossary: an overview of the fluorescence in situ hybridization technique. *BioTechniques.* 2008; 45:385-409.
25. Speleman F, Leroy Jg, Van roy N, De Paepe A, Suijkerbuijk R, Brunner H et al. Pallister-Killian syndrome: characterization of the isochromosome 12p by fluorescent in situ hybridization. *Am. J. Med. Genet.* 1991;41:381-7.
26. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science.* 1992;258:818-21.
27. Salman M, Jhanwar SC, Ostrer H. Will the new cytogenetics replace the old cytogenetics? *Clin Genet.* 2004;66:265-75.
28. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet.* 1995; 9:132-40.
29. Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horskey SW, Kearney L, Homfray Tet al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet.* 1999;354:1676-81.
30. Riegel M, Baumer A, Jamar M, Delbecque K, Herens C, Verloes A et al. Submicroscopic terminal deletions and duplications in retarded patients with unclassified malformation syndromes. *Hum. Genet.* 2001;113:286-94.
31. Dawson AJ, Putnam S, Schultz J, Riordan D, Prasad C, Greenberg CR, et al. Cryptic chromosome rearrangements detected by subtelomere assay in patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clin. Genet.* 2002;62:488-94.
32. De Vries BBA, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts C.. Telomeres: at the end of the chromosomes. *J. Med. Genet.* 2003;40:385-98.
33. De Vries BBA, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J. Med. Genet.* 2001;38:145-50.
34. Walter S, Sandig K, Hinkel GK, Mitulla B, Ounap K, Sims G et al. Subtelomeric FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, Identified by a checklist , detects 10 rearrangements including a De Novo balanced translocation of chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 128: 364-373.
35. Baker, M. Genomes in three dimensions. *Nature.* 2011;470:289-94.
36. Bernardini L, Alesi V, Loddo S, Novelli A, Bottillo I, Battaglia A, et al. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *European Journal of Human Genetics.* 2010;18:178-85.

## NOTAS E EVENTOS

### EVENTOS SPP - 2011

#### II SIMPÓSIO DE FAMÍLIA E DESENVOLVIMENTO HUMANO

Curitiba, 05 e 06 de Agosto de 2011

Realização: Sociedade Paranaense de Pediatria

Local: Auditório do Bloco Azul da Universidade Positivo

#### Temas:

- Autismo
- Superdotados
- Inclusão escolar
- Adolescência e HIV
- Adolescência e transplante de medula óssea
- Adolescência e diabetes tipo 1
- Estratégias para adesão ao tratamento
- Violência na escola
- Fracasso escolar
- Prevenção integral na escola
- Novas configurações familiares
- Adoção
- Homoafetividade
- Início da família na adolescência
- Sexualidade e anticoncepção
- Alimentação saudável na família
- Anorexia nervosa e bulimia
- Projeto Família Melhor
- Alienação parental
- Acidentes de trânsito
- Medicina paliativa em pediatria
- Educação ambiental
- Auto-estima e saúde sexual e reprodutiva
- Famílias em situação de rua

Consulte a programação completa no site: [www.spp.org.br](http://www.spp.org.br)  
 Informações: (41) 3223-2570- [pediatriaparana@yahoo.com.br](mailto:pediatriaparana@yahoo.com.br)

Submissão de Resumos de Trabalhos até 10 de Julho

**VII Congresso de Pediatria do HUEC/FEPAR - VII Encontro de Ex-residentes - IV Jornada de Nutrição**

25 a 27 de Agosto  
SPP / Curitiba-PR

**Jornada Paranaense de Gastroenterologia e Nutrologia Pediátrica**

14 e 15 de Outubro  
SPP / Curitiba-PR

**I Encontro de Atualizações em enurese e distúrbios de eliminações na infância e adolescência**

24 de Setembro  
Local: Sociedade Paranaense de Pediatria – Curitiba  
Informações e Inscrições: (41) 3223-2570

**36º Encontro Paranaense de Pediatria**

**“O passado e o futuro da Pediatria, o que fazer no presente”**

24 a 26 de Novembro  
Local: Sociedade Paranaense de Pediatria – Curitiba  
Informações e Inscrições: (41) 3223-2570

**Pediatria na Praça**

01 de Outubro  
Curitiba-PR



*Cozinha Experimental SPP*

**ATUALIZAÇÃO TEÓRICO-PRÁTICA EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA**

Local: Sociedade Paranaense de Pediatria

Horário: 19:30 horas      Informações e Inscrições: (41) 3223-2570 – Vagas Limitadas

**Programação**

**Aula 5 – 17 de agosto**

Alimentando o paciente celíaco

Palestrantes: Teórica – Dra. Adriane Celli

Prática – Nutricionistas

**Aula 6 – 28 de setembro**

Alergia alimentar – Manejo da dieta isenta de proteína do leite de vaca

Palestrantes: Teórica – Dr. Mário Vieira

Prática – Nutricionistas

**Aula 7 – 19 de outubro**

Nutrindo o desnutrido ambulatorialmente

Palestrantes: Teórica – Dra. Jocemara Gurmini

Prática – Nutricionistas

**Aula 8 – 16 de novembro**

A obesidade no consultório

Palestrantes: Teórica – Dra. Maria Arlete Escrivão

Prática – Dras. Ana Teresa Londres e Rosane Cristina Mingot

**TEMAS DE ATUALIZAÇÃO EM PEDIATRIA**

Local: Sociedade Paranaense de Pediatria

Horário: 19:00 horas

Inscrições Gratuitas

**Programação**

**Aula 5: Alimentação no primeiro ano de vida**

Palestrante: Dra. Izaura Merola Faria

Data: 28 de julho de 2011 (quinta feira)

**Aula 6: Investigação clínica e subsidiária do sopro cardíaco na infância**

Palestrante: Dra. Marilise Kinue Kawamura Sandrini

Data: 31 de agosto de 2011. (quarta feira)

**Aula 7: Raios-X de tórax e abdômen na pediatria. Diagnósticos diferenciais**

Palestrante: Dra. Dolores Bustelo

Data: 22 de setembro de 2011 (quinta feira)

**Aula 8: Cefaléia na infância. Quando investigar e como tratar**

Palestrante: Dr. Sérgio Antônio Antoniuk

Data: 20 de outubro de 2011 (quinta feira)

**Aula 9: Meu filho não come nada! O que fazer?**

Palestrante: Dra. Vanessa Liberalesso

Data: 17 de novembro de 2011 (quinta feira)