

## **Epidemiologia das Síndromes Cromossômicas no Estado do Piauí: Relato dos primeiros 100 exames de cariótipos realizados no Estado**

**Epidemiology of Chromosomal Syndromes in the State of Piauí: Report of the first 100 karyotype tests**

**Epidemiología de los Síndromes Cromosómicos en el Estado de Piauí: Informe de las primeras 100 pruebas de cariotipo realizadas en el Estado**

Recebido: 05/06/2022 | Revisado: 12/06/2022 | Aceito: 18/06/2022 | Publicado: 01/07/2022

### **Ester Miranda Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6817-251X>  
Faculdade de Tecnologia de Teresina, Brasil  
Secretaria Estadual de Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: [estermirandapereira@ufpi.edu.br](mailto:estermirandapereira@ufpi.edu.br)

### **Adalberto Socorro da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9939-530X>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [adalbertosocorro@gmail.com](mailto:adalbertosocorro@gmail.com)

### **Rafael Melo Santos de Serpa Brandão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8718-7140>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [brandaorafael@hotmail.com](mailto:brandaorafael@hotmail.com)

### **Liliane Maria Soares Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7438-791X>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [liliane-martins@uol.com.br](mailto:liliane-martins@uol.com.br)

### **Maria Amélia de Oliveira Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9221-6113>  
Secretaria Estadual de Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: [ameliao.costa@hotmail.com](mailto:ameliao.costa@hotmail.com)

### **Lorena Miranda Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5009-9692>  
Faculdade Integrada de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo, Brasil  
E-mail: [miranda-lorena@hotmail.com](mailto:miranda-lorena@hotmail.com)

### **Nelson Jorge Carvalho Batista**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8326-1510>  
Faculdade de Tecnologia de Teresina, Brasil  
E-mail: [professornelsonjorge@gmail.com](mailto:professornelsonjorge@gmail.com)

### **Semiramis Jamil Hadad do Monte**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9455-2161>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [libufpi@gmail.com](mailto:libufpi@gmail.com)

### **Resumo**

**Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico das síndromes cromossômicas dos 100 primeiros pacientes que realizam o exame de cariótipo no Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular na Universidade Federal do Piauí (LIB-UFPI). **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico e descritivo, com utilização de dados secundários com base em prontuários dos 100 primeiros pacientes que realizaram o exame de cariótipo no LIB-UFPI. **Resultados:** Dos 100 exames de cariótipos realizados, 56% pertenciam ao sexo masculino, 40% ao sexo feminino e 4% possuíam sexo indefinido no momento da realização do exame, a idade variou entre 0 a 49 anos, com predominância de pacientes com até 01 mês de idade. 61% dos pacientes pertenciam a cidade de Teresina e os demais estão distribuídos em outros 25 municípios do Piauí. As especialidades médicas que mais solicitaram o exame foram pediatria (48%) e neuropediatria (23%), enquanto apenas 8% das solicitações foram realizadas por geneticistas, devido a escassez dessa especialidade no Estado. Dentre as síndromes cromossômicas identificadas no estudo estão: Síndrome de Down, Síndrome de Edward, Síndrome Patau, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter e digenesia gonadal mista. **Conclusão:** O levantamento de dados epidemiológicos das síndromes cromossômicas no Estado do Piauí é fundamental para a compreensão da distribuição das doenças raras no Estado e posterior efetivação da PNAIPDR. Nesse contexto, a implantação e

credenciamento do setor de citogenética foi fundamental para esse levantamento e configurou o primeiro passo para uma futura ampliação da genética médica no Estado.

**Palavras-chave:** Anomalia congênita; Síndromes cromossômicas; Cariótipo; Genética médica.

### Abstract

*Aims:* Determine the epidemiological profile of the chromosomal syndromes of the first 100 patients who underwent the karyotype test at the Laboratory of Immunogenetics and Molecular Biology at the Federal University of Piauí (LIB-UFPI). *Methods:* This is an epidemiological and descriptive study, using secondary data based on medical records of the first 100 patients who underwent the karyotype exam at LIB-UFPI. *Results:* From 100 karyotype tests performed, 56% were male, 40% were female and 4% had undefined sex at the time of the test, age ranged from 0 to 49 years, with a predominance of patients up to 1 month of age 61% of the patients belonged to the city of Teresina and the others are distributed in another 25 municipalities of Piauí. The medical specialties that most requested the exam were pediatrics (48%) and neuropediatrics (23%), while only 8% of the requests were performed by geneticists, due to the scarcity of this specialty in the State. Among the chromosomal syndromes identified in the study are: Down Syndrome, Edward Syndrome, Patau Syndrome, Turner Syndrome, Klinefelter and mixed gonadal digenesis. *Conclusion:* The survey of epidemiological data on chromosomal syndromes in the State of Piauí is essential for understanding the distribution of rare diseases in the State and subsequent implementation of the PNAIPDR. In this context, the implementation and accreditation of the cytogenetics sector was fundamental for this survey and constituted the first step towards a future expansion of medical genetics in the State.

**Keywords:** Congenital anomaly; Chromosomal syndromes; Karyotype; Medical genetics.

### Resumen

*Objetivo:* Trazar el perfil epidemiológico de los síndromes cromosómicos de los primeros 100 pacientes que se sometieron a la prueba del cariotipo en el Laboratorio de Inmunogenética y Biología Molecular de la Universidad Federal de Piauí (LIB-UFPI). *Metodología:* Este es un estudio epidemiológico y descriptivo, utilizando datos secundarios basados en historias clínicas de los primeros 100 pacientes que se realizaron el examen de cariotipo en LIB-UFPI. *Resultados:* De 100 exámenes realizados, el 56% fueron del sexo masculino, el 40% eran del sexo femenino y el 4% tenían sexo indefinido, la edad osciló entre 0 y 49 años, con predominio de pacientes hasta 1 mes de edad. El 61% de los pacientes pertenecían a la ciudad de Teresina y los demás están distribuidos en otros 25 municipios de Piauí. Las especialidades médicas que más solicitaron el examen fueron pediatría (48%) y neuropediatría (23%), mientras que solo el 8% de las solicitudes fueron realizadas por genetistas. Entre los síndromes cromosómicos identificados en el estudio se encuentran: Síndrome de Down, Síndrome de Edward, Síndrome de Patau, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter y digénesis gonadal mixta. *Conclusión:* El levantamiento de datos epidemiológicos sobre síndromes cromosómicos en el Estado de Piauí es fundamental para comprender la distribución de las enfermedades raras en el Estado y la posterior implementación del PNAIPDR. En ese contexto, la implementación y acreditación del sector de la citogenética fue fundamental para esta encuesta y constituyó el primer paso hacia una futura expansión de la genética médica en el Estado.

**Palabras clave:** Anomalia congénita; Síndromes cromosómicos; Cariotipo; Genética médica.

## 1. Introdução

As anomalias congênitas (AC) são alterações estruturais e/ou funcionais, de natureza genética ou não, que se originam na vida intrauterina. Em humanos estas alterações, cujas causas estão associadas a uma variedade de fatores etiológicos, podem ser detectadas em qualquer estágio de desenvolvimento do pré ao pós natal (Francine et al., 2014; Hennekam et al., 2013; Mendes et al., 2018; Verma, 2021). No Brasil, entre 5 e 7% dos nascidos vivos apresentam alguma AC, enquanto as AC graves são estimadas em 57,2 por 1.000 nascidos vivos (de Souza et al., 2019; Junior et al., 2017; Paz et al., 2010; Reis et al., 2014; Silva et al., 2018; Teixeira et al., 2020; Verma, 2021; Zanardo et al., 2017). Esses dados, entretanto, pode estar subestimado, pois à medida que há uma melhora nos indicadores de saúde da população, as doenças genéticas e as AC tornam-se responsáveis por uma proporção crescente da mortalidade infantil (Melo, et al., n.d.; Pelaio & Kowalski, 2021). De fato, pesquisas recentes vêm mostrando que, doenças genéticas e AC são a segunda causa de mortalidade infantil em todas as regiões do país o que evidencia o importante papel da genética na saúde pública (Arruda et al., 2008; Fantin et al., 2017; Pelaio & Kowalski, 2021). Apesar desses dados alarmantes, o número de profissionais especializados em genética é, ainda, insuficiente, impossibilitando que os pacientes e seus familiares não tenham toda a assistência e cuidados essenciais e garantidos por lei.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), mobilizada por esse cenário, recomendou, na década de 90, que países em

desenvolvimento, como o Brasil, priorizassem as atividades de promoção e proteção em relação as doenças genéticas e AC (Groft & Posada de la Paz, 2017). Porém, apenas em 2014, o Ministério da (MS) instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) (dos Santos Luz et al., 2016; Fonseca, 2014). Porque 70 a 80% das doenças raras têm etiologia genética esta política é vista como uma oportunidade de inserção desta especialidade no Sistema Único de Saúde (SUS) (Groft & Posada de la Paz, 2017; Í. P. de Souza et al., 2019). A PNAIPDR organizou as doenças raras de acordo com sua origem em dois eixos i) doenças raras genéticas e ii) não-genéticas. O primeiro eixo foi subdividido em três grupos: (1) anomalias congênitas ou de manifestação tardia, (2) deficiência intelectual e (3) erros inatos de metabolismo.

A PNAIPDR estabelece diretrizes específicas para Atenção Primária à Saúde (APS) e para a Atenção Especializada. A APS é responsável pelas ações de diagnóstico precoce, através da identificação de sinais e sintomas sugestivos de doenças genética, mapeamento de pessoas com ou sob risco de desenvolver doenças genéticas raras e/ou AC para encaminhamento regulado, além do acompanhamento longitudinal da população registrada sob sua responsabilidade (Fonseca, 2014). A Atenção Especializada, por outro lado, é responsável por garantir o acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos, mediante protocolos e diretrizes e dar apoio matricial a APS. Lamentavelmente, apesar de o direito ao serviço de genética médica estar instituído nessa política, ele ainda não é uma realidade devido ao número reduzido de profissionais na área e de laboratórios credenciados para a realização dos testes genéticos.

Visando oferecer solução à carência de serviço especializado no diagnóstico de doenças genéticas no Meio Norte brasileiro o Estado do Piauí credenciou no mês de agosto de 2021 o primeiro serviço de diagnóstico de doenças genéticas do Estado. O laboratório, situado dentro da Universidade Federal do Piauí em Teresina, realiza exames de cariótipo com banda G em crianças com suspeita de anomalias congênitas em todo o Estado do Piauí. A escassez de dados epidemiológicos sobre as doenças genéticas no Estado estimulou a elaboração da presente pesquisa que objetivou traçar o perfil clínico epidemiológico dos 100 primeiros pacientes atendidos no laboratório durante o ano de 2021.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo epidemiológico e descritivo (Sørensen et al., 1996), com utilização de dados secundários com base em prontuários dos 100 primeiros pacientes que realizaram o exame de cariótipo no Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular na Universidade Federal do Piauí (LIB-UFPI) no período de agosto de 2021 a dezembro de 2021.

A coleta dos dados teve como base o prontuário dos pacientes que foi disponibilizado pelo setor de citogenética do laboratório de onde foram retiradas as informações sobre as variáveis: idade, sexo, município, motivo da realização do exame, médico prescritor e resultado do cariótipo. Os dados foram organizados, analisados e apresentados em gráficos, tabelas e figuras com o auxílio do programa Excel 2016.

## 3. Resultados e Discussão

No período estudado, foram realizados 100 exames de cariótipos no setor de citogenética do LIB-UFPI, destes, 56% pertenciam ao sexo masculino, 40% ao sexo feminino e 4% possuíam sexo indefinido no momento da realização do exame (Tabela 1). A idade dos pacientes variou entre 0 e 49 anos (mediana de 01 mês, desvio padrão de  $\pm 9$  anos e 2 meses), com predominância da faixa etária de até 01 mês de idade (59%), o que é explicado devido às malformações congênitas serem identificadas no momento do nascimento e a realização do exame solicitados, muitas vezes, pelos médicos da própria maternidade onde ocorreu o nascimento, evidenciando a importância da genética médica nesse ambiente. A maior parte dos pacientes procedia do município de Teresina (61%), capital do Piauí, onde está localizada a maior maternidade pública do Estado, entretanto, pacientes de outros vinte e cinco municípios localizados em diferentes regiões do Estado foram atendidos (Figura 1).

**Tabela 1** – Distribuição por sexo e faixa etárias dos pacientes que realizaram cariótipo entre os meses de agosto a dezembro de 2021.

VARIÁVEL	%
<b>Sexo</b>	
Masculino	56
Feminino	40
Indefinido	4
<b>Faixa Etária</b>	
> 1 ano	59
1 a 5 anos	15
6 a 10	7
11 a 15	8
16 a 20	3
> 20	8

Fonte: Autoria própria.

**Figura 1** - Distribuição geográfica dos Municípios piauienses que solicitaram exames de cariótipo entre os meses de agosto a dezembro de 2021.



De plataforma Bing  
© Microsoft, OpenStreetMap

Fonte: Autoria própria.

As informações sobre o motivo do encaminhamento que constavam nos prontuários dos pacientes permitiram identificar 07 situações clínicas distintas que determinaram a procura pelo exame de cariótipo, sendo as malformações congênitas (42%), suspeita clínica de síndrome genética (25%) e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (11%) as indicações clínicas mais frequentes (Tabela 2). As especialidades médicas que mais solicitaram a realização do exame foram pediatria (48%) e neuropediatria (23%), é importante salientar que, apenas 8% das solicitações foram realizadas por uma geneticista (Tabela 2),

tal fato pode ser explicado devido em todo o Estado do Piauí só possuir uma médica geneticista. Dentre os diagnósticos realizados nas solicitações dos pediatras, a síndrome de Down foi a mais frequente. Apesar dessa síndrome apresentar características clínicas bem definidas e trissomia livre na maioria dos casos, a realização do cariótipo é sempre imprescindível, uma vez que a presença de mosaicismos pode ocorrer, com fenótipos mais brandos além da existência de cariótipos com alterações estruturais (Lorena, 2012; Taylor-Phillips et al., 2016). No presente estudo, inclusive, em um dos cariótipos foi detectado a alteração estrutural 46,XX,t(14,21) (Tabela 3) e solicitado o cariótipo dos pais com posterior aconselhamento genético, pois, nesses casos, o risco de um novo filho com a mesma síndrome é alta.

As solicitações dos endocrinologistas foram realizadas principalmente para investigar a existência de síndrome de Turner em crianças com baixa estatura e em mulheres com menopausa precoce. A Síndrome de Turner é uma alteração cromossômica sexual, na qual apenas um cromossomo X está funcionando adequadamente, enquanto o outro cromossomo X pode estar ausente ou parcialmente deletado ou ter sua função alterada e sua incidência varia de 1 em 2.500 a 1 em 5.000 nascidos vivos (Barros et al., 2009; Jung et al., 2010). A identificação de portadoras da síndrome de Turner em crianças é fundamental para a adequada reposição hormonal que induzirá a puberdade nessas pacientes e, em mulheres adultas o diagnóstico auxiliará na realização de técnicas de fertilização “in vitro” nos casos de infertilidade (Gravholt, 2005).

Outras quatro solicitações foram realizadas por essa especialidade para a investigação cromossômica do sexo em pacientes que apresentavam mal formação das gônadas e/ou ambiguidade genital, nesses casos específicos, o cariótipo é fundamental para a compreensão do papel dos cromossomos X e Y no desenvolvimento anormal dos órgãos sexuais, auxiliando na conduta terapêutica hormonal adequada dos pacientes e suporte aos familiares (Groth et al., 2013; Mélo et al., 2009; Wikström & Dunkel, 2011). Um dos resultados do cariótipo foi a presença de célula com genótipos diferentes (46, XY e 45,X) (Tabela 3) em um mesmo paciente, o que é denominado de disgenesia gonadal mista, clinicamente, o paciente apresenta desenvolvimento anormal das gônadas, podendo apresentar características fenotípicas masculinas e femininas além risco aumentado de desenvolvimento de gonadoblastomas, soma-se a isso, o estigma social oriundo de tais alterações sexuais (Cardin, 2020). Do ponto de vista jurídico, no Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) (Resolução nº 1664 de maio de 2003) estabelece, no Artigo 2, que “pacientes com Anomalias da Diferenciação Gonadal devem ter assegurada uma conduta de investigação precoce com vistas a uma definição adequada do gênero e tratamento em tempo hábil” (Resolução CFM, 2003). Ainda de acordo com o CFM, no Artigo 4, “é necessária uma estrutura mínima que permita a realização de exames hormonais, genéticos, de imagem e de patologia. Para a definição final e adoção do sexo de criação, é obrigatória a existência de equipe multiprofissional, que assegure o conhecimento nas áreas de pediatria, endocrinologia pediátrica, endocrinologia, genética, psiquiatria infantil e cirurgia” (Resolução CFM, 2003). Diante disto, é evidente a enorme contribuição que a implantação do serviço de cariótipo humano no Piauí trouxe, sobretudo, para esses casos.

**Tabela 2** – Distribuição do motivo e da especialidade médica que solicitou o exame de cariótipo.

VARIÁVEL	%
<b>Indicação de Exame</b>	
Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor	11
Malformações Congênitas	42
Distúrbio Cardíaco de etiologia não esclarecida	6
Suspeita clínica de Síndrome Genética	25
Genitália Ambígua	4
Baixa estatura	10
Menopausa Precoce	2
TOTAL	100
<b>Especialidade Médica</b>	
Pediatra	48
Neuropediatra	23
Endocrinologista Pediatra	15
Endocrinologista	09
Geneticista	08
TOTAL	100

Fonte: Autoria própria.

**Tabela 3** – Distribuição das alterações cromossômicas encontradas nos cem primeiros cariótipos realizados no Piauí.

Alterações Cromossômicas Autossômicas	Cariótipo
Síndrome de Down	47,XX,+21; 47,XY, +21; 46,XX,t(14,21)
Síndrome de Patau	47,XX,+13 ; 47,XY, +13
Síndrome de Edward	47,XX,+18 ; 47,XY, +18
<b>Alterações Cromossômicas Sexuais</b>	
Síndrome de Turner	45,X ; mos 46,XX/45,X
Síndrome de Klinefelter	47, XXY
Disgenesia Gonadal	46,XY[17]/45,X[3]
Síndrome 48, XXYY	48, XXYY

Fonte: Autoria própria.

Em 31% dos casos foi possível diagnosticar a doença genética, entretanto, em 69% dos pacientes não foi possível estabelecer a causa da suspeita clínica apenas com o exame de cariótipo, uma vez que esse exame não detecta alterações gênicas, microdeleções e microduplicações cromossômicas, sendo necessário, portanto, a realização de outros exames genéticos mais específicos como FISH e MPLA (Griggs et al., 2009) os quais ainda não estão disponíveis no Estado do Piauí.

#### 4. Conclusão

O presente trabalho foi o primeiro estudo epidemiológico sobre as síndromes cromossômicas no Estado do Piauí o que é essencial para a compreensão da distribuição das doenças raras no Estado e posterior efetivação da PNAIPDR. Nesse contexto, a implantação e credenciamento do setor de citogenética foi fundamental para esse levantamento e configurou o primeiro passo para uma futura ampliação da genética médica no Estado. Como perspectiva futura, desejamos a implementação de técnicas de citogenética molecular como FISH e a triagem dos Erros Inatos do Metabolismo além da criação de um setor específico para as

Doenças Raras no Estado do Piauí.

## Agradecimentos

Agradecemos aos colaboradores do Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Piauí e da Maternidade Piauiense Dona Evangelina Rosa e, em especial, a todos os pacientes participantes do estudo.

## Referências

- Arruda, T. A., Amorim, M. M., & Souza, A. S. (2008). Mortality caused by congenital anomalies in Pernambuco, Brazil from 1993 to 2003. *Revista Da Associação Médica Brasileira (1992)*, 54(2), 122–126.
- Barros, B. A., Maciel-Guerra, A. T., de Mello, M. P., Coeli, F. B., Carvalho, A. B. de, Viguetti-Campos, N., Assumpção, J. de G., Marques-de-Faria, A. P., Lemos-Marini, S. H. V. de, & Guerra-Junior, G. (2009). A inclusão de novas técnicas de análise citogenética aperfeiçoou o diagnóstico cromossômico da síndrome de Turner. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(9), 1137–1142.
- de Souza, M. P. C., dos Santos, S. M., de Lima, M. M. C., Maria, J., Machado, P., Melo, M. M. M., de Oliveira, E. H. C., & Guerreiro, J. F. (2019). Chromosomal analyses in genetic counseling of patients with developmental and congenital abnormalities from Belém, Pará State, Brazil: a retrospective study of 17 years. *Rev Pan-Amaz Saúde*, 10, 1–9.
- dos Santos Luz, G., da Silva, M. R. S., & DeMontigny, F. (2016). Necessidades prioritárias referidas pelas famílias de pessoas com doenças raras. *Texto & Contexto Enfermagem*, 25(4), 1–9.
- Fantin, C., Santos, M. L., Carvalho, L. B., Gomes, N. M., Souza, L. N., & Sousa, G. B. (2017). Estudo das anomalias cromossômicas ocorridas em uma maternidade nos anos de 2010 a 2014. *Cogitare Enfermagem*, 22(1).
- Fonseca, R. V. G. da. (2014). *A construção de uma política pública para doenças raras no Brasil*.
- Francine, R., Pascale, S., & Aline, H. (2014). Congenital anomalies: prevalence and risk factors. *Mortality*, 1, 2.
- Gravholt, C. H. (2005). Dados epidemiológicos, endócrinos e metabólicos na síndrome de Turner. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 49(1), 145–156.
- Griggs, R. C., Batshaw, M., Dunkle, M., Gopal-Srivastava, R., Kaye, E., Krischer, J., Nguyen, T., Paulus, K., & Merkel, P. A. (2009). Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Molecular Genetics and Metabolism*, 96(1), 20–26.
- Groft, S. C., & Posada de la Paz, M. (2017). Rare diseases: joining mainstream research and treatment based on reliable epidemiological data. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview*, 3–21.
- Groth, K. A., Skakkebaek, A., Høst, C., Gravholt, C. H., & Bojesen, A. (2013). Klinefelter syndrome—a clinical update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(1), 20–30.
- Hennekam, R. C., Biesecker, L. G., Allanson, J. E., Hall, J. G., Opitz, J. M., Temple, I. K., Carey, J. C., & Consortium, E. of M. (2013). Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(11), 2726–2733.
- Jung, M. de P., Amaral, J. L. do, Fontes, R. G., Costa, A. T. da, Wuillaume, S. M., & Cardoso, M. H. C. de A. (2010). Diagnóstico da Síndrome de Turner: a experiência do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia-Rio de Janeiro, de 1970 a 2008. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 10(1), 117–124.
- Junior, P. E. P., Luz, L. A., Guimarães, M. A., Tavares, L. T., Brito, T. R., & Souza, G. F. (2017). Prevalence and associated factors of congenital abnormalities in newborns. *Rev Bras Promoç Saúde*, 30(3), 1–9.
- Lorena, S. H. T. (2012). Síndrome de Down: epidemiologia e alterações oftalmológicas. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 71, 188–190.
- Méllo, R. P., Alexandre, J. R., & Sampaio, J. V. (2009). *XY0: dispositivo da sexualidade e saber médico no controle dos corpos intersex*.
- Melo, D. G., de Oliveira Lessa, A. C., Teixeira Filho, J. L., César, G., Nhoncanse, E. D., Klein, C., & de Albergaria Barbosa, C. A. (n.d.). *Perfil clínico-epidemiológico da genética médica no Sistema Único de Saúde: análise do município de São Carlos, SP Clinical and epidemiological profile of medical genetics in the Single Health*.
- Mendes, I. C., Jesuino, R. S. A., Pinheiro, D. da S., & Rebelo, A. C. S. (2018). Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. *Revista Médica de Minas Gerais*, 28(1), 1–6.
- Paz, M. P., Villaverde-Hueso, A., Alonso, V., János, S., Zurriaga, O., Pollán, M., & Abaitua-Borda, I. (2010). Rare diseases epidemiology research. *Rare Diseases Epidemiology*, 17–39.
- Pelaio, F. de S. M., & Kowalski, T. W. (2021). Alterações cromossômicas embrionárias: uma revisão de literatura. *ANAIS DA MOSTRA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO CESUCA-ISSN 2317-5915*, 15.
- Reis, G. S. dos, Silva, A. C. S., Freitas, I. S., Heilbuth, T. R., Marco, L. A. de, Oliveira, E. A., & Miranda, D. M. (2014). Study of the association between the BMP4 gene and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Jornal de Pediatria*, 90, 58–64.
- Resolução, C. (2003). Nº 1.664/2003. *Define as Normas Técnicas Necessárias Para o Tratamento de Pacientes Portadores de Anomalias de Diferenciação Sexual*. <[Http://Www. Portalmedico. Org. Br/Resolucoes/Cfm/2003/1664\\_2003. Htm](http://www.portalmedico.org.br/Resolucoes/Cfm/2003/1664_2003.htm)>.

- Silva, J. H. da, Terças, A. C. P., Pinheiro, L. C. B., França, G. V. A. de, Atanaka, M., & Schüller-Faccini, L. (2018). Profile of congenital anomalies among live births in the municipality of Tangará da Serra, Mato Grosso, Brazil, 2006-2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 27.
- Sørensen, H. T., Sabroe, S., & Olsen, J. (1996). A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *International Journal of Epidemiology*, 25(2), 435–442.
- Souza, Í. P. de, Androlage, J. S., Bellato, R., & Barsaglini, R. A. (2019). Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24, 3683–3700.
- Taylor-Phillips, S., Freeman, K., Geppert, J., Agbebiyi, A., Uthman, O. A., Madan, J., Clarke, A., Quenby, S., & Clarke, A. (2016). Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6(1), e010002.
- Teixeira, G. A., Dantas, D. N. A., Carvalho, G. A. F. de L., Silva, A. N. da, Lira, A. L. B. de C., & Enders, B. C. (2020). Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25, 567–574.
- Verma, R. P. (2021). Evaluation and risk assessment of congenital anomalies in neonates. *Children*, 8(10), 862.
- Wikström, A. M., & Dunkel, L. (2011). Klinefelter syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(2), 239–250.
- Zanardo, É. A., Dutra, R. L., Piazzon, F. B., Dias, A. T., Novo-Filho, G. M., Nascimento, A. M., Montenegro, M. M., Damasceno, J. G., Madia, F. A. R., & da Costa, T. V. M. M. (2017). Cytogenomic assessment of the diagnosis of 93 patients with developmental delay and multiple congenital abnormalities: The Brazilian experience. *Clinics*, 72, 526–537.