

RITA DE CÁSSIA C. P. VIANNA PINTON

SÍNDROME DE DOWN E CARDIOPATIA CONGÊNITA

Tese apresentada na conclusão do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, nível de Mestrado, da Universidade Federal do Paraná.

CURITIBA
1986

Orientador
Prof. Dr. Hélio Germiniani

À memória de minha
inesquecível e admirada
avó, Maria Lúcia Vianna.

Aos meus pais, pelo amor
e exemplo.

Ao Edison meu marido pelos
momentos que lhe faltei.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Hélio Germiniani, Professor Orientador, por seu esforço e sólida orientação na execução desta tese.

Ao Prof. Dr. Gastão Pereira da Cunha, Coordenador do Mestrado em Cardiologia da U.F.PR., pelos ensinamentos recebidos e cuidadosa avaliação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Francisco Antonio Marçallo, Chefe do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas da U.F.PR. pela cessão de casos de seu serviço.

Ao Prof. Dr. Rui Pilotto, Geneticista clínico, pelo valioso apoio concedido no período de execução deste trabalho.

Ao Dr. Nelson Itiro Miyague, Cardiologista pediátrico, pela cessão de casos estudados e pelos ensinamentos e análise crítica que muito contribuíram para a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Walter Pinto Jr., Geneticista clínico da UNICAMP, pelo auxílio na elaboração deste trabalho e por facilitar o acesso a seus pacientes.

Aos Profs. Dr. Bernardo Beiguelman e Dra. Iris Ferrari, Chefes dos Serviços de Genética Médica do Hospital Universitário da UNICAMP e do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, respectivamente, por permitirem o estudo de casos de seus arquivos.

Ao Dr. Fernando T.V. Amaral, Cardiologista pediátrico, de Ribeirão Preto, pela inestimável colaboração prestada.

Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Magna, da UNICAMP e Angela de Mata Silveira Martins, pela análise estatística dos resultados.

À Srta. Suzana Guimarães Castilho e seus auxiliares, pela revisão das referências bibliográficas, bem assim pelo empenho em obter as publicações consultadas.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pela bolsa concedida.

À Sra. Vera Lucia G. Ribeiro, pela execução do trabalho datilográfico.

S U M Á R I O

	Página
INTRODUÇÃO	1
CASUÍSTICA E MÉTODO	12
RESULTADOS	26
DISCUSSÃO	37
- Métodos	38
- Avaliação Clínica	41
- Frequência das cardiopatias congênitas na Síndrome de Down	42
- Natureza das cardiopatias congênitas na Síndrome de Down	45
- Razão de sexo nos pacientes portadores da Síndrome de Down	49
- Idade materna na Síndrome de Down	51
CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ANEXOS	67

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Achados Clínicos mais freqüentes na Síndrome de Down	10
2. Distribuição por sexo e idade dos pacientes com Síndrome de Down, portadores de cardiopatia congênita caracterizada (Grupo I).....	14
3. Tipo e freqüência de cardiopatia congênita na Síndrome de Down na faixa etária de 0 a 1 ano	69
4. Tipo e freqüência de cardiopatia congênita na Síndrome de Down na faixa etária de 1 a 5 anos	70
5. Distribuição por sexo e idade dos pacientes com Síndrome de Down, portadores de cardiopatia congênita não caracterizada (Grupo II).....	17
6. Distribuição por sexo e idade dos pacientes com Síndrome de Down, sem cardiopatia congênita (Grupo III).....	20
7. Distribuição da Média e \pm Desvio Padrão das idades paterna e materna dos pacientes com Síndrome de Down segundo a presença ou não de cardiopatia congênita.....	30
8. Distribuição das idades paterna e materna dos pacientes com Síndrome de Down, sem cardiopatia congênita.....	31
9. Distribuição das idades paterna e materna dos pacientes com Síndrome de Down, portadores de cardiopatia.....	32
10. Distribuição de sexo nos pacientes portadores de Síndrome de Down com e sem cardiopatia e na sua respectiva irmandade	36
11. Freqüência das cardiopatias congênitas mais comuns na Síndrome de Down	45

LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Distribuição por sexo e idade dos pacientes com Síndrome de Down, portadores de cardiopatia congênita caracterizada (Grupo I)	15
2. Distribuição por sexo e idade dos pacientes com Síndrome de Down, portadores de cardiopatia congênita não caracterizada (Grupo II)	18
3. Distribuição por sexo e idade dos pacientes com Síndrome de Down sem cardiopatia congênita (Grupo III)	21
4. Representação esquemática dos cromossomos metafásicos humanos, correspondente ao cariograma de uma mulher normal	71
5. Distribuição da idade paterna e materna dos pacientes com Síndrome de Down sem cardiopatia congênita....	33
6. Distribuição da idade paterna e materna dos pacientes com Síndrome de Down, portadores de cardiopatia congênita	34

ANEXOS

	Página
1. Ficha Clínica - Síndrome de Down	72
2. Tabela 3 - Tipo e freqüência de cardiopatia congênita na Síndrome de Down na faixa etária de 0 a 1 ano	69
3. Tabela 4 - Tipo e freqüência de cardiopatia congênita na Síndrome de Down na faixa etária de 1 a 5 anos	70
4. Quadro 1 - Nomenclatura utilizada na classificação dos Defeitos Atrioventriculares, segundo diversos autores	68
5. Figura 4 - Representação esquemática dos cromossomos metafásicos humanos, corresponde ao cariograma de uma mulher normal	71

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) foi descrita em 1866 por John Langdon Haydon Down²⁴. Ainda que tenha sido doença considerada rara até recentemente⁷⁵, existem evidências da sua existência na história do homem. Escavações arqueológicas, mostram crânio do século VIII numa população da Saxônia, com características que sugerem fortemente ter sido indivíduo portador da SD¹⁵. Também o quadro de Jacob Jordaens⁵³ pintado em 1618 mostra mulher, supostamente sua esposa, segurando criança com traços dismórficos, que se assemelhavam aos da SD^{121 94}.

A SD é a mais freqüente das anomalias cromossômicas, e uma das formas mais comuns de retardo mental, apesar de que oitenta por cento das concepções com esta anomalia terminem em aborto espontâneo e somente vinte por cento das gestações cheguem a termo¹². Sua incidência tem sido estimada por diversos investigadores, com variações registradas na literatura entre 0,34 a 3,4 por mil nascimentos^{21 62}. Mais recentemente, Mikkelsen e Stene⁷² comunicam a incidência de 1-2/1000 nascidos vivos em diferentes partes do mundo. No Brasil, estudos semelhantes^{110 3 16 2 101 119}, revelaram também, amplas variações com valores entre 0,76% a 2,69%.

Tem sido aceita a incidência de uma criança afetada em 600 nascimentos como a mais aproximada do real, com base em resultados obtidos de grandes e diferentes populações^{69 61}.

Para Morris⁷⁸, esta variação decorre dos mais diversos fatores, entre eles o patrimônio genético, o modo de

vida e as condições ecológicas, próprios de cada população. Além disso, as variações podem ser o resultado dos diferentes métodos empregados na elaboração diagnóstica, como na obtenção das amostras a serem estudadas. Assim, a incidência de 0,32% foi assinalada no Estudo de Nova York entre 1848 e 1955, a partir dos registros de nascimento, enquanto a de 3,40% refere-se à Cidade de Boston em 1930 e 1944, obtida a partir dos registros hospitalares dessa cidade.

Durante muitos anos, várias hipóteses foram aventadas para explicar o mecanismo etiológico da SD⁸⁷. Lejeune em 1959⁶⁰, estudando nove crianças mongolóides, 5 meninos e 4 meninas, constatou a presença de 47 cromossomos, sendo o cromossomo extra semelhante aos menores do cariótipo.

Estudos posteriores^{31 51}, confirmaram aqueles achados, e então, a partir da Conferência de Denver em 1960, o cromossomo extra ao qual Lejeune havia denominado V^h, foi definido como sendo o cromossomo 21. Atualmente, com o advento de novas técnicas onde o polimorfismo cromossômico é identificado, sabe-se que a região do cromossomo 21 que, em trissomia, é responsável pela manifestação da SD, é o segmento distal do braço longo, precisamente da região 21q22⁸².

O cromossomo 21 excedente pode estar presente nas seguintes formas: primeiro, por uma aberração cromossômica numérica, a trissomia simples; segundo, por aberração cromossômica estrutural, constituindo a translocação; e terceiro, quando coexistem as duas linhagens celulares, uma constituída por 46 cromossomos e a outra por 47, originando o denominado mosaicismos.

Na trissomia simples, que representa a grande maioria dos casos^{34 68}, o cromossomo 21 supranumerário situa-se livremente em relação aos demais, sendo o cariótipo constituído por 47 cromossomos (47,XX,+21 ou 47,XY,+21). A trissomia simples é o resultado da não-disjunção, onde os dois cromossomos homólogos não se separam na primeira ou segunda divisões meióticas durante a ovogênese ou espermatogênese, resultando numa célula aneuplóide, isto é, ambos os membros dos cromossomos são incorporados no núcleo de uma célula filha. A não-disfunção pode ocorrer também na primeira divisão de um zigoto normal, no qual a outra linhagem monossômica degenera.

Aproximadamente 4,80%³⁴ dos pacientes com a SD, apresentam trissomia por translocação (t). Esta cifra, entretanto, sobe para 6,00% quando considerarmos apenas crianças com SD, filhos de mães com menos de 30 anos³⁶.

Denomina-se translocação a uma aberração cromossômica estrutural em que há soldadura de um segmento cromossômico a uma região fraturada de outro. Nos pacientes com SD, dois cromossomos do grupo G ou um do grupo G e outro do grupo D, sofrem quebras. Num dos cromossomos a quebra ocorre no braço curto, enquanto que no outro, no braço longo, em regiões próximas ao centrômero, de maneira que os segmentos trocados entre eles constituem braços cromossômicos praticamente completos. Em alguns casos as fraturas ocorrem no braço curto dos dois cromossomos e o centrômero de um deles fica inativo. O cromossomo composto pelos braços menores ou nem se forma ou se perde durante as divisões mitóticas, de tal sorte que se esta translocação ocorrer em zigoto normal, se origina-

rá um indivíduo com 45 cromossomos. Esse cariótipo anômalo, não provocaria, via de regra, alterações fenotípicas detectáveis clinicamente, sendo portanto, incluída entre as translocações equilibradas⁷. Esta ausência de alterações decorre do fato de que os braços curtos perdidos, não interferem no desenvolvimento celular⁷.

Na SD a translocação pode ocorrer entre os seguintes cromossomos: Primeiro, a translocação do braço longo (q) do cromossomo 21 para o braço longo de um cromossomo do grupo D (translocação D/G ou Dq21q). Em ordem decrescente de frequência os cromossomos do grupo D envolvidos são o 14, 15 e o 13.

Segundo, translocação do braço longo do cromossomo 21 para outro braço longo de um cromossomo do grupo G (translocação G/G ou t21q Gq). Em 83,00% dos casos o cromossomo envolvido é o 21 e em 17,00% o cromossomo é o 22.

A maior parte das translocações determinantes de SD ocorre esporadicamente (70,00%), isto é, não é transmitida por intermédio de genitores com uma translocação equilibrada. Entre os pacientes com translocação t(21qGq), 96,00% são casos esporádicos, e entre aqueles com translocação t(Dq21q) 55,00% estão nessa condição. Apenas entre os pacientes com outros tipos de translocação, e que constituem uma minoria (5,00%) é que as translocações são menos frequentemente esporádicas⁷.

A terceira forma de ocorrência citogenética capaz de determinar a SD é denominada mosaicismo. A frequên-

cia de mosaicismos entre os afetados pela SD é de 2,00 a 2,70%^{34 54 44}. Os pacientes com SD apresentam mosaicismos, quando duas linhagens celulares coexistem, sendo uma 46,XX ou XY e a outra com trissomia 21, 47, XX ou XY +21. Duas teorias explicam o mosaicismo, a teoria da perda cromossômica, ou a não-disjunção mitótica³⁰.

As alterações cromossômicas podem variar de paciente para paciente e de tecido para tecido. O fenótipo resultante não tem relação com a composição quantitativa do mosaicismo celular. Alguns indivíduos diagnosticados como "mosaicos" são mentalmente normais, outros intermediários em nível de inteligência, variando entre as médias dos pacientes portadores da SD e pessoas normais, enquanto outros são severamente retardados¹¹⁶. Os pacientes com mosaicismos podem reproduzir, porém com risco aumentado de terem descendentes com a SD¹¹⁶. Os filhos de mulheres com células normais/trissomia 21, serão afetadas ou não, de acordo com a presença de mosaicismo no tecido gonadal.

No concernente à translocação, o risco de um portador normal desta anomalia, dos tipos t(Dq21q) ou t(21q22q) transferi-la à sua prole varia conforme o portador seja do sexo feminino 16,00% ou do masculino 5,00%. Os que apresentam a translocação (21q21q) geram crianças mongolóides em 100,00% dos casos.

Quanto às trissomias livres, o risco de ocorrência familiar é estimado em cerca de 2,00%^{116 7}.

Ainda que bem conhecidas as alterações citogéné-

ticas, as causas da trissomia 21 têm sido exaustivamente estudadas, não existindo ainda um esclarecimento definitivo a respeito, sendo as informações pertinentes de certo modo empíricas.

Duas são as causas admitidas na origem da não-disjunção³⁰ ; as imediatas, que estão relacionadas a fatores intrínsecos do cromossomo ou a célula que os contém, e as secundárias, que podem incluir qualquer dos muitos meios pelos quais o processo fisiológico natural da meiose possa ser modificado.

Entre as causas secundárias são citados o genótipo, a idade^{6,4}, dieta, exposição a poluentes ambientais^{30,115}, irradiação por Raio X^{113 114}, ação hormonal⁵² e agentes infecciosos^{83 37 111}.

A idade materna mais avançada é o único fator que está firmemente estabelecido^{22 62 105 26 31 32 13 10}, não se conhecendo como ela sofre influência a nível celular, especificamente do oócito, ou a nível dos cromossomos.

Hook e Lindsjö⁸, descrevem a relação entre a idade materna e a não-disjunção como uma função exponencial de terceiro grau, de maneira que com menos de 20 anos o risco estimado é de 1:1.800, aumentando progressivamente até que, com mais de 45 anos, o mesmo risco é de 1:25.

Com a utilização das técnicas de bandamento, observa-se³⁰ que o cromossomo extra tem origem materna em 77,0% dos casos, destes 66,0% na primeira divisão e 15,0% na segunda divisão meiótica, enquanto que 23,0% origina-se do pai, sen-

do 14,00% por erro na primeira divisão e 9,00% na segunda divisão meiótica. Portanto, a não-disjunção na meiose do oócito, particularmente na primeira divisão, é quantitativamente mais importante. Tal conhecimento, pode reduzir a responsabilidade da hipótese da fertilização atrasada como causa de não-disjunção, considerada um dos principais fatores que relaciona a idade materna com a trissomia 21^{30 74}.

Outra explicação hipotética, é a de que a meiose nos ovários é interrompida na fase de dictióteno, antes do nascimento, e somente na puberdade termine a primeira divisão meiótica, cuja meiose só se completa quando sucede a fertilização⁷⁴. Assim os ovócitos ficam sujeitos a um processo de envelhecimento celular⁴⁶, bem como a outros fatores exógenos⁷⁴ que podem induzir alterações cromossômicas. Tais eventos não ocorrem no sexo masculino, onde existe produção contínua de espermatozóides, durante toda a vida do indivíduo.

Outra possível explicação da disparidade entre o efeito da idade materna e paterna na incidência da SD, corresponde à diferença entre a gametogênese feminina e a masculina, desde que a probabilidade de um zigoto formar-se a partir de um óvulo aneuplóide é maior do que a partir de um espermatozóide aneuplóide⁴³.

Por outro lado, alguns autores³⁵, estudando a média etária dos pais das crianças afetadas, observaram que a idade das mães era surpreendentemente a mesma quando a não-disjunção ocorria nelas ou nos pais. Estes autores admitem, então, que o efeito da idade materna teria um papel maior por facilitar a implantação e o desenvolvimento do concepto com SD.

O diagnóstico da SD é feito ao nascimento por avaliação clínica, e em casos duvidosos pela análise cromossomal. A apreciação clínica inclui a análise dos achados dismórficos, que afetam principalmente a face e as porções distais dos membros. Nenhum sinal particular é específico para a SD, mas sim, o padrão característico determinado pela presença do conjunto destes sinais. Dentro deste padrão, um ou vários componentes podem ser menos pronunciados ou mesmo ausentes.

Para resumir os principais achados clínicos, procuramos agrupá-los em forma de tabela, transcrita a seguir (Tabela 1).

As malformações congênitas na SD podem ser agrupadas em: 1. Anomalias do Sistema Nervoso Central (SNC); 2. Alterações vasculares e cardíacas; 3. Anomalias não-cardíacas e não cerebrais.

Das anomalias do SNC, nenhuma pode ser responsável pelo quadro clínico de severo retardo mental. Nenhum padrão neuropatológico específico foi caracterizado pelos vários estudos histológicos e anatômicos e na maioria dos casos de SD o resultado da investigação neuropatológica é normal⁹².

Entre as anomalias vasculares, as do arco aórtico e outros vasos ocorrem em 15,00% das autópsias realizadas no feto⁹², não estando incluída a Persistência do Canal Arterial (PCA). Alterações vasculares são encontradas no leito pulmonar, manifestadas pela precocidade no aparecimento de hipertensão pulmonar avançada em presença de defeitos cardíacos.

As anomalias cardíacas assumem um papel muito importante entre as malformações congênitas, pela sua elevada pre-

Tabela 1 - ACHADOS CLÍNICOS MAIS FREQUENTES NA SÍNDROME DE DOWN.

ÁREA	ANOMALIAS	%
Geral	Hipotonia	21,00%-77,00%
	Baixa Estatura	?
Sistema Nervoso	Déficit mental (QI:25-50)	99,00%
Crânio-Facial	Face achatada	?
	Braquicefalia	75,00%
	Occipital achatado	78,00%
	Fissuras palpebrais oblíquas	80,00%
	Ponte nasal deprimida	60,00%
	Prega epicântica	40,00%
	Nariz pequeno	?
	Orelhas displásicas	50,00%
	Manchas de Brushfield	50,00%
	Boca entreaberta	65,00%
	Anomalias da dentição	65,00%
	Língua sulcada	50,00%
	Estrabismo	14,00-23,00%
Extremidades	Membros curtos	70,00%
	Clinodactilia do 5º quirodáctilo com hipoplasia da falange média	70,00%
	Hiperextensibilidade ou hiperflexibilidade	47,00%-77,00%
	Prega palmar transversa	48,00%
	Aumento do espaço entre o 1º e 2º pododáctilos	45,00%
	Trirradio axial palmar distal	70,00%
	Dez alças ulnares ou 8-9 com uma alça radial no 4º dedo	90,00%
	Arco tibial em área halucal	50,00%
Características presentes em recém-nascidos ou na infância		
	Ausência do reflexo de Moro	80,00%
	Excesso de pele na nuca	81,00%
	pelve displásica ao Raio X	67,00%
Principais malformações congênicas		
	Defeitos cardíacos	40,00%-60,00%
	Estenose duodenal	8,00%
	Anomalias hematológicas - leucemia	?
	Epilepsia	10,00%

FONTE: Miller, O.J.⁷³ & Gleiser, S.³⁶

? = Frequência desconhecida (?)

valência e por serem a principal causa dos altos índices de mortalidade nesses pacientes?⁸

As alterações não-cardíacas e não-cerebrais são consideradas raras. Na realidade, anomalias menores de diferentes órgãos são freqüentes, porém por terem elas pequeno, ou em alguns casos nenhum significado clínico, podem não ser percebidas mesmo em autópsia e por isso não ser conhecida sua real incidência. As anomalias mais freqüentes deste grupo são os defeitos costais, os divertículos de Meckel e o pâncreas anular. Atresia duodenal é de ocorrência rara, porém amplamente discutida, uma vez que suscita tratamento cirúrgico.

Sendo a SD condição patológica relativamente comum e face à sua importância no âmbito da cardiologia, propuzemo-nos a elaborar o presente trabalho, que tem por objetivos:

1. Avaliar a freqüência e a distribuição das cardiopatias congênitas na Síndrome de Down em diversos serviços especializados no País;
2. Averiguar se existe relação entre a idade da mãe e o aparecimento da cardiopatia;
3. Verificar se na Síndrome de Down existem diferenças quanto à distribuição do sexo, em relação aos irmãos normais.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram estudados 577 pacientes com Síndrome de Down (SD). Destes, 395 procederam de ambulatórios de Genética Médica, sendo 239 do Hospital Universitário da UNICAMP, atendidos no período de 1969 a 1985; 95 do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, investigados de 1974 a 1984 e 60 do Hospital de Clínicas da UFPR, observados de 1979 a 1985. Cem pacientes foram estudados na Clínica de doenças hereditárias "Dr. Walter Pinto" em Campinas, no período de 1978 a 1985 e 82 pacientes no ambulatório de Cardiologia do Hospital Infantil "Pequeno Príncipe" de Curitiba no período de 1982 a 1985.

Investigou-se, ainda, o sexo de 1006 irmãos normais dos portadores da SD.

A análise foi feita, dividindo-se os pacientes, em três grupos:

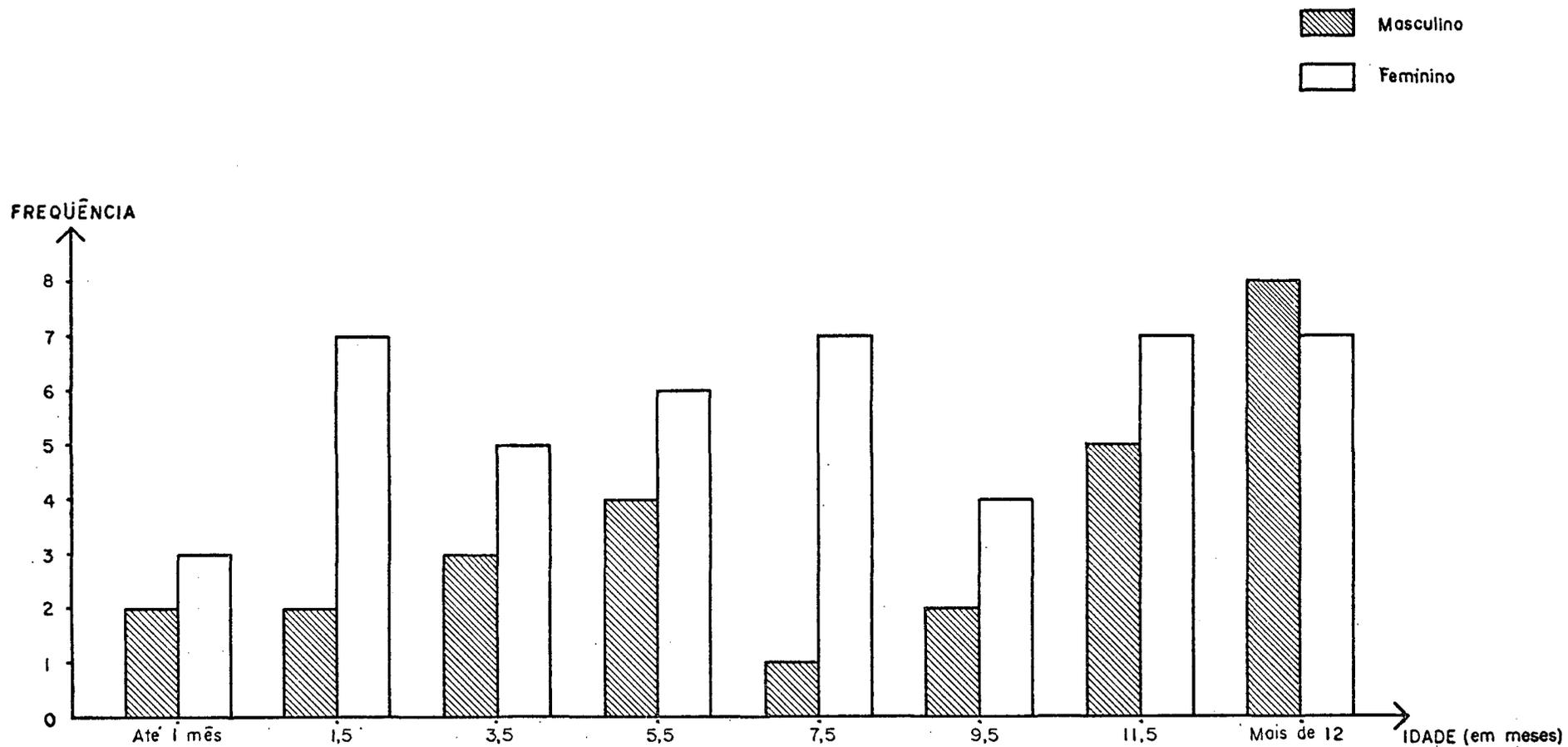
Grupo I - Foram estudados, sob o ponto de vista cardiológico, 82 pacientes com suspeita de SD, dos quais selecionamos 73 com Cardiopatia Congênita. Destes, 48 (65,70%) foram estudados prospectivamente no período de junho de 1982 a maio de 1985, no Hospital "Pequeno Príncipe", de Curitiba, e 25 (34,30%) pacientes, provenientes dos ambulatórios acima referidos, e estudados retrospectivamente. Havia nesse grupo, 27 pacientes do sexo masculino e 46 do sexo feminino, com idades que variavam de 11 dias a 5 anos. A distribuição por sexo e idade em cada grupo encontram-se resumidos na Tabela 2 e na Figura 1.

Estes pacientes foram reagrupados de acordo com a idade em: Ia- 58 pacientes, cuja idade variou de 0 a 1 ano

Tabela 2 - DISTRIBUIÇÃO DE SEXO E IDADE DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN, PORTADORES DE CARDIOPATIA CONGÊNITA CARACTERIZADA.(GRUPO I).

IDADE (MÊS)	SEXO	
	MASCULINO	FEMININO
Até 1 mês	02 (40,00%)	03 (60,00%)
1 — 2	02 (22,20%)	07 (77,80%)
3 — 4	03 (37,50%)	05 (62,50%)
5 — 6	04 (40,00%)	06 (60,00%)
7 — 8	01 (12,50%)	07 (87,50%)
9 — 10	02 (33,30%)	04 (66,70%)
11 — 12	05 (41,70%)	07 (58,30%)
Mais de 12	08 (53,30%)	07 (46,70%)
Total	27 (37,00%)	46 (63,00%)

FONTE: Hospital de Clínicas da U.F.PR., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".



Fonte: Hospital de Clínicas da UFPr, Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E IDADE DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN, PORTADORES DE CARDIOPATIA CONGÊNITA CARACTERIZADA (GRUPO I).

e Ib- 15 pacientes, com idade de 1 a 5 anos.

Os critérios para inclusão dos pacientes, neste grupo, foram:

1. Limite máximo de idade de 5 anos, no início da investigação;
2. Confirmação citogenética da Síndrome de Down;
3. Diagnóstico preciso da Cardiopatia Congênita.

Todos os pacientes deste grupo foram submetidos à avaliação: 1- Clínica, 2- Eletrocardiográfica; 3- Radiográfica; 4- Cariotípica. Em 25 pacientes, foi realizado ecocardiograma Modo-M e, em 7, o Modo-M e bidimensional. Trinta e seis pacientes foram submetidos a estudo hemodinâmico. Destes, 10 tiveram sua cardiopatia corrigida cirurgicamente e 4 foram submetidos a estudo anatomopatológico. Em 2 pacientes foi realizada necrópsia, sem investigação prévia pelo estudo hemodinâmico ou ecocardiográfico. A distribuição das cardiopatias com os respectivos métodos diagnósticos acham-se resumidas nas Tabelas 3 e 4 no Anexo.

Grupo II - Constituído por 134 pacientes com SD e Cardiopatia Congênita indeterminada. Estes pacientes foram selecionados de acordo com: 1- Avaliação clínica sugestiva de Cardiopatia Congênita; 2- Alterações no eletrocardiograma; e 3- Alterações na radiografia de tórax.

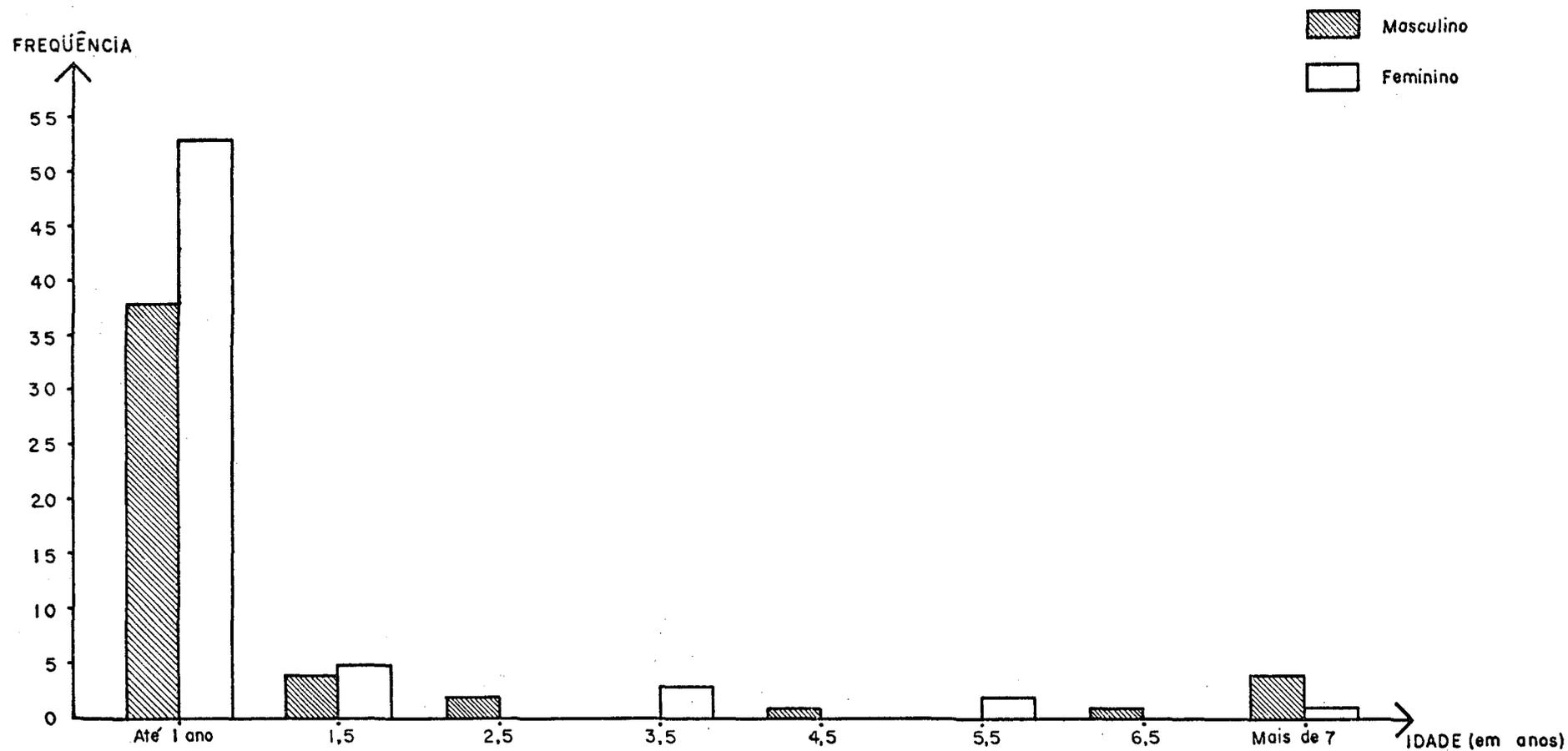
Em 118 (88,00%) pacientes foi obtido o cariótipo.

Setenta e nove pacientes eram do sexo feminino e 55 do sexo masculino. A Tabela 5 e Figura 2 resumem a dis-

Tabela 5 - DISTRIBUIÇÃO DE SEXO E IDADE DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN, PORTADORES DE CARDIOPATIA CONGÊNITA NÃO CARACTERIZADA (GRUPO II).

IDADE (EM ANOS)	SEXO	
	MASCULINO	FEMININO
Até 1 ano	38 (41,80%)	53 (58,20%)
1 — 2	04 (44,40%)	05 (55,60%)
2 — 3	02 (100,00%)	- (-)
3 — 4	- (-)	03 (100,00%)
4 — 5	01 (100,00%)	- (-)
5 — 6	- (-)	02 (100,00%)
6 — 7	01 (100,00%)	- (-)
Mais de 7	04 (80,00%)	01 (20,00%)
Total	50 (43,90%)	64 (56,10%)

FONTE: Hospital de Clínicas da U.F.PR., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".



Fonte: Hospital de Clínicas da UFPr, Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto" Hospital Infantil "Pequeno Príncipe"

FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E IDADE DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN, PORTADORES DE CARDIOPATIA CONGÊNITA NÃO CARACTERIZADA (GRUPO II).

tribuição do sexo e idade.

Grupo III - Trezentos e sessenta e um pacientes com Síndrome de Down sem Cardiopatia constituíram este Grupo. Duzentos e um pertenciam ao sexo masculino e 160 ao feminino. A distribuição do sexo e idade encontra-se também resumida na **Tabela 6** e na **Figura 3**.

Estes pacientes foram agrupados pela ausência de Cardiopatia Congênita, cujo diagnóstico baseou-se em cuidadosa avaliação clínica. Em 245 pacientes, foi realizado eletrocardiograma e, em 260, radiografia de tórax. O estudo do cariótipo foi obtido em 332 pacientes (92,00%).

Determinaram-se as idades paterna e materna dos pacientes dos três grupos.

Alguns dados referentes às idades paterna, materna e de pacientes dos grupos II e III não constavam das respectivas fichas clínicas.

1. Avaliação clínica

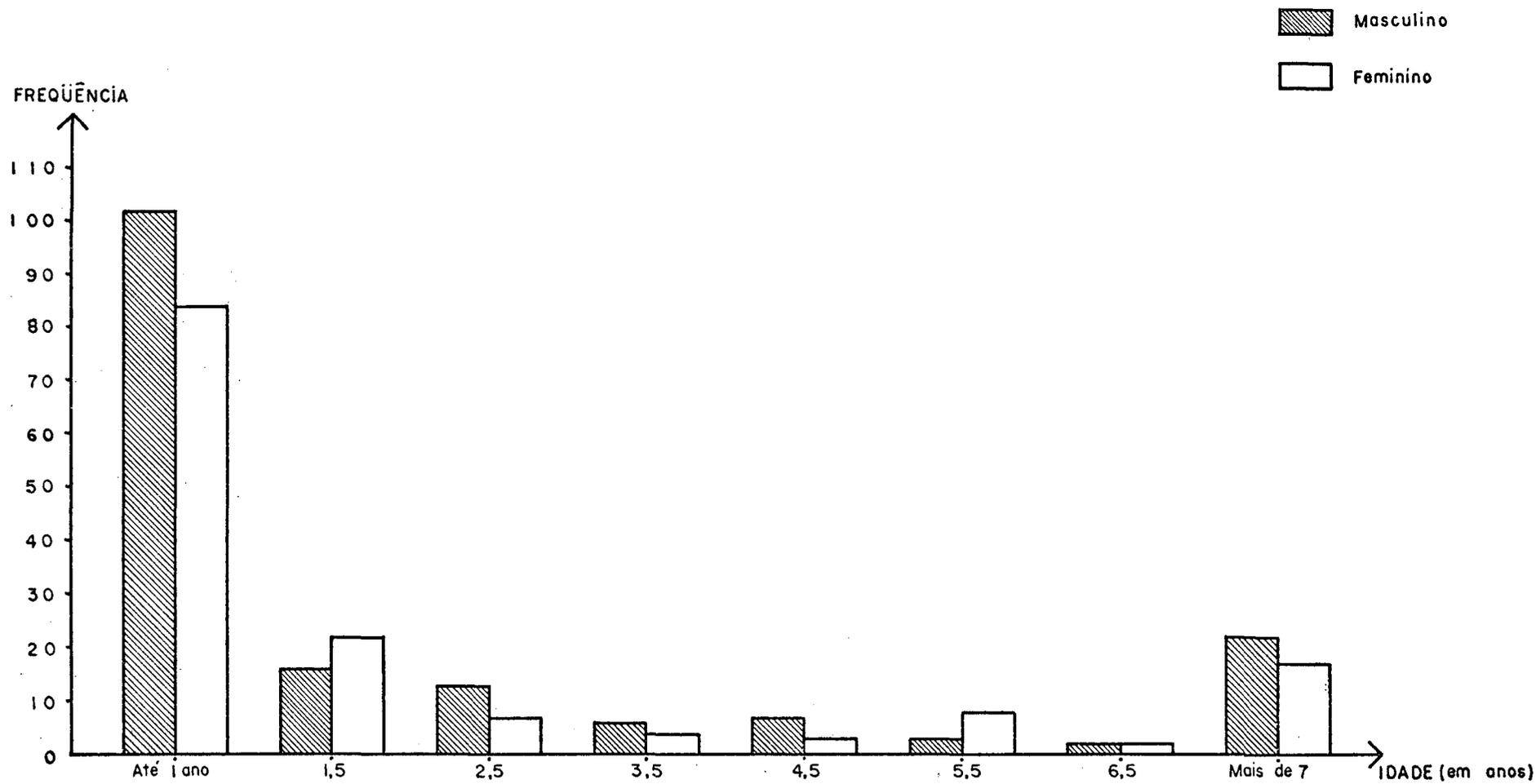
Todos os pacientes foram submetidos a exame físico completo, por geneticista clínico e, aqueles com suspeita de Cardiopatia, por cardiologista. Após a avaliação, os casos foram registrados em uma ficha clínica, especialmente elaborada para a realização do presente trabalho e apresentada no **Anexo**.

O diagnóstico clínico da Síndrome de Down foi feito pela identificação de, no mínimo, 10 sinais físicos, relacionados na **Tabela 1**, tendo sempre confirmado o diagnóstico com a cariotipagem⁵⁰.

Tabela 6 - DISTRIBUIÇÃO DE SEXO E IDADE DOS PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME DE DOWN SEM CARDIOPATIA CONGÊNITA (GRUPO III).

IDADE (EM ANOS)	SEXO	
	MASCULINO	FEMININO
Até 1 ano	102 (54,80%)	84 (45,20%)
1 — 2	16 (42,10%)	22 (57,90%)
2 — 3	13 (65,00%)	07 (35,00%)
3 — 4	06 (60,00%)	04 (40,00%)
4 — 5	07 (70,00%)	03 (30,00%)
5 — 6	03 (27,30%)	08 (72,70%)
6 — 7	02 (50,00%)	02 (50,00%)
Mais de 7	22 (56,40%)	17 (43,60%)
Total	171 (53,80%)	147 (46,20%)

FONTE: Hospital de Clínicas da U.F.PR., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".



Fonte: Hospital de Clínicas da UFPR, Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".

FIGURA 3 - DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E IDADE DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN, SEM CARDIOPATIA. CONGÊNITA (GRUPO III).

2. Cariótipo

A análise dos cromossomos metafásicos foi realizada pelo modo clássico, utilizando-se a técnica de cultura temporária de linfócitos do sangue periférico, preconizada por Moorhead⁷⁷ com pequenas modificações (Figura 4 no Anexo). Em todos os casos foram analisadas 11 células, através da coloração de Giemsa.

Em 26 pacientes, foi empregada a técnica de identificação de bandas G, segundo Seabright¹⁰⁴, com modificações, para melhor caracterização de translocação envolvida.

O registro adotado para indicar os cariótipos normais ou com aberrações cromossômicas, é feito segundo normas aceitas, internacionalmente, estabelecidas na Conferência de Paris, em 1971¹⁰⁹.

Para as preparações cromossômicas coradas classicamente, a nomenclatura é a seguinte:

1. Cariótipo normal

46,XX (sexo feminino)

46,XY (sexo masculino)

2. Trissomia simples do cromossomo 21, em paciente do sexo masculino.

47,XY, +21

3. Mosaicismo em paciente do sexo masculino.

46,XY / 47,XY, +21

4. Translocação

O braço curto do cromossomo é indicado pela le-

tra p e o braço longo pela q; a translocação é simbolizada pela letra t.

Não sendo possível identificar o cromossomo envolvido na translocação com a preparação clássica, e são indicados pela letra do grupo a que pertencem. Assim, 45,XY,+(21qGq) indica a ocorrência de translocação equilibrada entre dois cromossomos do grupo G. Translocação equilibrada entre cromossomo 21 e um cromossomo do Grupo D é expressa por 45,XY,t(Dq21q). Expressões como 46,XY,t(Dq21q) e 46,XY,t(21qGq) são cariótipos representativos de pacientes do sexo masculino, com translocação não equilibrada. Os cromossomos afetados são semelhantes ao descrito para as translocações equilibradas.

Nas preparações cromossômicas submetidas à técnica de diferenciação de bandas, provoca-se a diferenciação longitudinal das cromátides, que passam a exibir faixas transversais com número, tamanho, distribuição e intensidade de fluorescência variáveis. As bandas, então evidenciadas, e as regiões a que elas pertencem são identificadas por números, onde o centrômero serve como ponto de referência para a numeração ' .

Cada cromossomo é designado pelos seguintes elementos:

1. O número do cromossomo.
2. O símbolo do braço.
3. O número da região.
4. O número da banda.

Estes itens são colocados nesta ordem, sem es-

paço ou pontuação. Por exemplo: 21q221 corresponde a um ponto localizado na parte distal do braço longo do cromossomo 21.

3. Eletrocardiograma

Obteve-se eletrocardiograma convencional, em repouso, com as doze derivações habituais.

4. Radiografia de Tórax

Foram realizadas radiografias de tórax em incidências pósterio-anterior e perfil esquerdo, com o objetivo de avaliar as câmaras cardíacas e os campos pleuropulmonares.

5. Ecocardiografia

Realizaram-se ecocardiogramas Modo-M e bidimensional, de acordo com as técnicas habituais e as respectivas medidas foram obtidas segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{100 47}.

6. Estudo Hemodinâmico

O estudo hemodinâmico desenvolveu-se através de cateterismo cardíaco direito e esquerdo e angiocardiograma, segundo técnicas que permitissem informações da anatomia e função cardíaca capazes de caracterizar as Cardiopatias existentes.

Definição de Termos

Diferentes nomenclaturas têm sido utilizadas para caracterizar as cardiopatias que envolvem as malformações do Canal Atrioventricular (Quadro I no Anexo). Neste trabalho foi adotado a expressão Defeitos Atrioventriculares,¹⁰⁸ que engloba um grupo de lesões como o Canal Atrioventricular Comum, o defeito do "Ostium Primum" com "fenda" da valva mitral e com

ou sem fenda no folheto septal da tricúspide e átrio comum com as mesmas anormalidades das valvas atrioventriculares.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi feita através do teste X^2 para amostras independentes (teste não paramétrico) comparando-se:

- a. A razão de sexo dos irmãos normais (grupo controle) com os pacientes portadores de Síndrome de down com cardiopatia definida (grupo I), com cardiopatia não definida (grupo II) e sem cardiopatia (grupo III);
- b. A distribuição da Comunicação Interventricular, do Canal Atrioventricular Comum e do "Ostium Primum", nos subgrupos Ia e Ib.

Para comparar a idade paterna e materna dos pacientes com Síndrome de Down, portadores ou não de cardiopatia o teste aplicado foi o t de Student bilateral para amostras não-pareadas. Também testou-se os dados através da análise da variância para modelos hierárquicos. O nível de significância aceito foi de 0,05.

RESULTADOS

O estudo de nossa casuística demonstrou os seguintes resultados:

1. Freqüência das cardiopatias

Para o estudo da freqüência das cardiopatias não foram incluídos os pacientes do Grupo I, por não terem sido coletados ao acaso. Foram, então, analisados 495 pacientes (Grupos II e III) com SD, dos quais 134 (Grupo II) apresentavam cardiopatia congênita, obtendo-se a freqüência de 27,00%.

2. Distribuição das cardiopatias

No Grupo I, foram estudados 73 pacientes com SD portadores de cardiopatia congênita. Para fins de análise de freqüência, foram subdivididos nos Subgrupos Ia e Ib de acordo com a faixa etária a que pertenciam.

SUBGRUPO Ia - Faixa etária de 0 a 1 ano.

As cardiopatias observadas nos pacientes deste Subgrupo foram as seguintes: A Comunicação Interventricular e os Defeitos Atrioventriculares apresentaram-se como as cardiopatias mais comuns, estando presentes em igual número de pacientes e perfazendo um total de 50 casos (86,20%). Entre os Defeitos atrioventriculares, o Canal AV Comum foi diagnosticado em 20 pacientes (80,00%) e o "Ostium Primum" (OP) em 5 casos (20,00%). A segunda cardiopatia mais frequente foi a Comunicação Interatrial do tipo "Ostium Secundum" (CIA), presente em 5 casos (8,60%), seguindo-se a Tetralogia de Fallot em 2 casos (3,50%) e 1 caso (1,70%) de Fibroelastose.

Estes dados encontram-se agrupados na Tabela 3 no Anexo.

As cardiopatias múltiplas estiveram presentes em 15 casos (25,80%), sendo que a PCA esteve associada a outras cardiopatias em 12 pacientes (80,00%), a Tetralogia de Fallot em 1 caso (6,70%) e a Comunicação Interatrial tipo "Ostium Secundum" em 2 casos (13,30%).

SUBGRUPO Ib - Faixa etária de 1 a 5 anos.

As cardiopatias observadas nestes pacientes apresentaram distribuição semelhante à verificada no Subgrupo anterior.

A Comunicação Interventricular e os Defeitos Atrioventriculares foram também, as cardiopatias mais comuns, com semelhante distribuição de 6 casos (40,00%) em cada uma.

O Canal AV Comum e o "Ostium Primum", pertencentes aos Defeitos Atrioventriculares, apresentaram a frequência de 4 (66,70%) e 2 (33,30%) respectivamente.

As outras cardiopatias encontradas neste Subgrupo foram: CIA em 2 casos (13,30%) e Tetralogia de Fallot em 1 (6,60%).

Também neste Subgrupo, a PCA e a Tetralogia de Fallot se associam a outras cardiopatias em 20,00% dos pacientes.

Estes resultados estão na **Tabela 4**, no Anexo.

A análise comparativa da distribuição da Comunicação Interventricular, do Canal AV Comum e do "Ostium Primum" nos Subgrupos Ia e Ib não foi significativa. Tais resultados estão apresentados a seguir:

CIV - $X^2 = 0,047$; GL = 1; $p > 0,05$

Canal AV Comum = $X^2 = 0,143$; GL=1; $p > 0,05$

"Ostium Primum"= $X^2= 0,355$; GL=1; $p > 0,05$

3. Idade dos Pais

A distribuição da idade paterna e materna à época de nascimento da criança com SD foi analisada de acordo com a presença ou não de cardiopatia congênita. A média e o desvio padrão das idades encontram-se na **Tabela 7**.

Para fins de melhor comparação, os valores encontrados também estão representados nas **Figuras 5 e 6** e nas **Tabelas 8 e 9**.

Os dados relativos à **Tabela 7** foram submetidos à análise da variância (do modelo hierárquico), que evidenciou não haver associação da idade dos pais e das mães ($p > 0,05$) com a maior frequência de cardiopatia congênita.

4. Razão do Sexo

A proporção de sexo da irmandade dos pacientes com SD foi de 109:100, sendo que 524 pertenciam ao sexo masculino e 482 ao feminino.

Esta razão de sexo foi utilizada como controle, na análise da distribuição de sexo dos pacientes pertencentes aos Grupos I, II e III.

No Grupo I, 46 pacientes pertenciam ao sexo feminino e 27 ao masculino, havendo predomínio significativo do primeiro ($X^2= 6,238$; $GL=1$; $p < 0,05$).

No Grupo II, a razão de sexo observada favoreceu também ao sexo feminino, cuja distribuição foi de 79 mulheres e 55 homens ($X^2=5,807$; $GL=1$; $p < 0,05$).

No Grupo III, a razão de sexo encontrada de 126:100, em que 201 indivíduos eram masculinos e 160 femini-

Tabela 7 - DISTRIBUIÇÃO DA MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO DAS IDADES PATERNA E MATERNA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN, SEGUNDO A PRESENÇA OU NÃO DE CARDIOPATIA.

VARIÁVEL	MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO	Nº
Mães s/ cardiopatia	31,14 \pm 8,23	346
Mães c/ cardiopatia	31,35 \pm 8,37	187
Pais s/ cardiopatia	33,63 \pm 8,74	339
Pais c/ cardiopatia	32,77 \pm 8,31	141

FONTE: Hospital de Clínicas da U.F.PR., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".

s/ \equiv sem

c/ \equiv com

Tabela 8 - DISTRIBUIÇÃO DAS IDADES PATERNA E MATERNA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN SEM CARDIOPATIA.

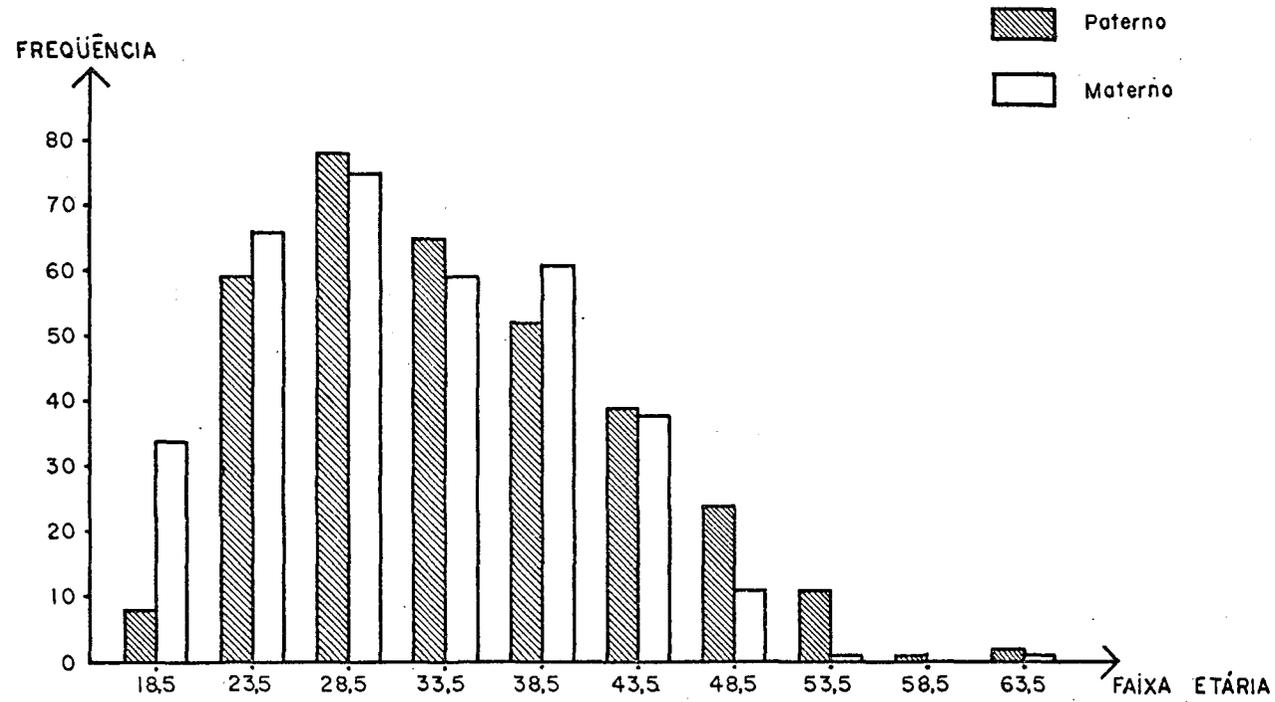
FAIXA ETÁRIA	GRAU		TOTAL
	PATERNO	MATERNO	
16 — 21	08 (2,40%)	34 (9,80%)	42
21 — 26	59 (17,40%)	66 (19,10%)	125
26 — 31	78 (23,00%)	75 (21,70%)	153
31 — 36	65 (19,20%)	59 (17,00%)	124
36 — 41	52 (15,30%)	61 (17,60%)	113
41 — 46	39 (11,50%)	38 (11,00%)	77
46 — 51	24 (7,10%)	11 (3,20%)	35
51 — 56	11 (3,20%)	01 (0,30%)	12
56 — 61	01 (0,30%)	-	01
61 — 66	02 (0,60%)	01 (0,30%)	03
Total	339(100,00%)	346(100,00%)	685

FONTE: Hospital de Clínicas da U.F.PR., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".

Tabela 9 - DISTRIBUIÇÃO DAS IDADES PATERNA E MATERNA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN PORTADORES DE CARDIOPATIA.

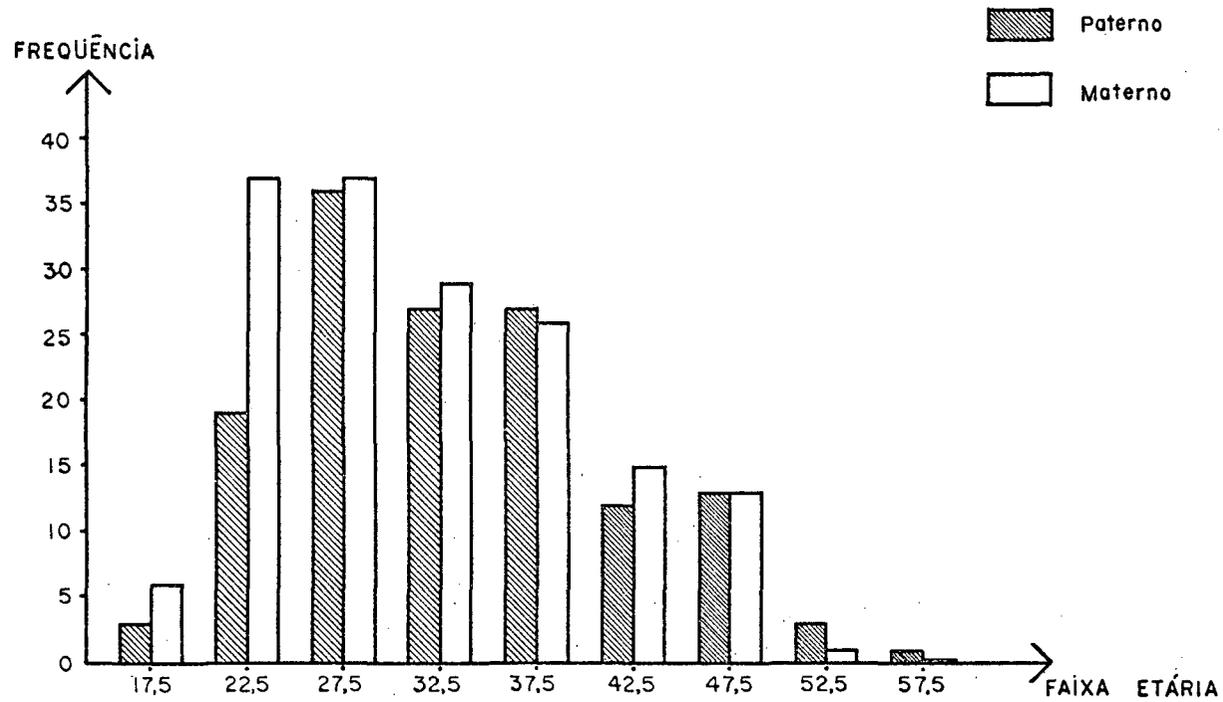
FAIXA ETÁRIA	GRAU	
	PATERNO	MATERNO
15 — 20	03 (33,30%)	06 (66,70%)
20 — 25	19 (33,90%)	37 (66,10%)
25 — 30	36 (49,30%)	37 (50,70%)
30 — 35	27 (48,20%)	29 (51,80%)
35 — 40	27 (50,90%)	26 (49,10%)
40 — 45	12 (44,40%)	15 (55,60%)
45 — 50	13 (50,00%)	13 (50,00%)
50 — 55	03 (75,00%)	01 (25,00%)
55 — 60	01 (100,00%)	- (-)
Total	141 (46,20%)	164 (53,80%)

FONTE: Hospital de Clínicas da U.F.PR., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".



Fonte: Hospital de Clínicas da UFPR, Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".

FIGURA 5 - DISTRIBUIÇÃO DA IDADE PATERNA E MATERNA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN SEM CARDIOPATIA.



Fonte: Hospital de Clínicas da UFPr, Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Watter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".

FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DA IDADE PATERNA E MATERNA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN PORTADORES DE CARDIOPATIA CONGÊNITA.

nos, apresentava um desvio em relação à razão de sexo dos pacientes controle, que foi considerado casual ($X^2=2,03$; $GL=1$; $p > 0,05$).

Os dados referentes à distribuição de sexo dos grupos analisados encontram-se demonstrados na **Tabela 10**.

Tabela 10 - DISTRIBUIÇÃO DE SEXO NOS PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DE DOWN COM E SEM CARDIOPATIA E NA RESPECTIVA IRMANDADE.

GRUPO*	SEXO		TOTAL
	MASCULINO	FEMININO	
I	27 (37,00%)	46 (63,00%)	73
II	55 (41,00%)	79 (59,00%)	134
III	201 (55,70%)	160 (44,30%)	361
Irmandade	524 (52,10%)	482 (47,90%)	1006
Total	807 (51,30%)	767 (48,70%)	1574

FONTE: Hospital de Clínicas da U.F.PR., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto, da USP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto", Hospital Infantil "Pequeno Príncipe".

*Grupo I = cardiopatia definida; II = cardiopatia não definida; III = sem cardiopatia.

DISCUSSÃO

MÉTODOS

A elaboração diagnóstica das cardiopatias em pacientes pertencentes ao grupo estudado merece algumas considerações especiais.

Assim, no diagnóstico dos Defeitos Atrioventriculares, o eletrocardiograma e o ecocardiograma modo M, embora bastante úteis, não apresentam a confiabilidade contida no ecocardiograma bidimensional e na angiografia do ventrículo esquerdo ¹⁰⁹ .

A importância do eletrocardiograma no diagnóstico dos Defeitos atrioventriculares é reconhecida desde 1956,¹¹ atribuída em parte ao bloqueio atrioventricular (AV) do primeiro grau, presente no Canal AV Comum em 25,00% dos casos e no defeito do tipo "Ostium Primum" em 60,00%^{29 89 108} . Contudo, constitui característica principal o desvio do ÂQRS para a esquerda, presente em 95,00% dos traçados ¹¹ .

O desvio de ÂQRS está compreendido entre -30° e 170°, concentrando-se no sextante de -30° a -90° em 75,00% dos casos ^{89 109} . Esta alteração não é patognomônica, pois está ausente em 3,00% a 5,00% dos pacientes com essa cardiopatia . Também, no que tange à Comunicação Interventricular (CIV), outra cardiopatia comum na Síndrome de Down (SD), apresenta real importância o desvio do ÂQRS para a esquerda, a nível de 15,00% dos casos como admite McGoan ⁶⁵ , à semelhança do que ocorre no defeito AV.

O ecocardiograma de Modo-M pode ser o recurso de eleição para uma avaliação diagnóstica preliminar dos Defei-

tos Atrioventriculares. Como se pode esperar, existe um espectro de anormalidades nas várias formas da doença. Nos defeitos do tipo "Ostium Primum" a maioria dos achados é semelhante à CIA tipo "Ostium Secundum", ambas têm ventrículo direito aumentado e movimento paradoxal do septo ventricular, que indicam a sobrecarga de volume do ventrículo direito . Como muitos desses pacientes têm insuficiência mitral, pode não se evidenciar o movimento septal anormal seja mascarado ^{95 5} . Em decorrência de inserção e posição anormais da valva mitral, observa-se o folheto anterior mais próximo do septo interventricular, tanto na sístole como na diástole, com estreitamento da via de saída do ventrículo esquerdo (VE). O folheto anterior parece muitas vezes penetrar no septo ventricular ¹¹⁸ .

No Canal AV Comum pode-se observar, ocasionalmente, descontinuidade do septo interventricular. A valva AV é vista atravessando o septo ventricular, capaz de ser identificada como única. O movimento do septo ventricular em geral não é paradoxal. Todavia, em alguns casos, torna-se difícil a distinção entre os dois tipos de lesões.

O ecocardiograma bidimensional fornece informações mais precisas e pormenorizadas dos Defeitos Atrioventriculares do que qualquer outra técnica utilizada ^{42 106} . Sua utilidade não se limita à determinação do tipo de defeito, pois detecta diretamente a CIV e a Comunicação Interatrial (CIA), mas principalmente, à visualização da morfologia dos folhetos valvares e dos locais de sua implantação, com a distinção entre os tipos A, B e C da classificação de Rastelli ⁹⁰ ,

fator importante na abordagem cirúrgica.

Hagler⁴² descreve, ainda, imagens do VE obtidas com este método, demonstrando deslocamento do folheto anterior da valva AV em direção ao septo, o que origina estreitamento da via de saída do VE na diástole.

No defeito do tipo "Ostium Primum" detecta-se, também, a fenda da valva AV esquerda e sua abertura diastólica, com configuração triangular, em substituição à aparência de boca de peixe, observada nos corações normais.

A angiocardiografia do VE foi considerada a única técnica confiável no diagnóstico dos Defeitos Atrioventriculares⁵, antes do advento da ecocardiografia bidimensional. Nesse sentido, Baron⁴ descreveu uma constante deformidade do trato de saída do VE, presente em todas as formas desse tipo de defeito. Este sinal, considerado patognomônico, é mais característico na diástole, quando o folheto anterior da valva AV esquerda projeta-se para a via de saída do VE. Tal anomalia cria um grau de estreitamento desta região que, por assumir uma configuração de pescoço de ganso, recebe esta denominação. A importância dessa característica favorece, inclusive, o diagnóstico diferencial com outras anomalias congênitas semelhantes. Assim, a CIV do tipo "canal", com septo interatrial intacto⁸¹ e a insuficiência da valva mitral isolada devido à fenda no seu folheto anterior, por não apresentarem o padrão característico observado no trato de saída do VE, não podem ser incluídos na categorização dos Defeitos Atrioventriculares, devendo portanto ser classificados à parte¹⁰⁹.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

No exame do precórdio, a presença de sopro como elemento indicativo de cardiopatia não tem significado definido em pacientes com idade inferior a 15 dias ou superior a 1 ano. Segundo Rowe⁹⁹ o valor diagnóstico da ausculta cardíaca em pacientes com idade inferior a 15 dias é questionável, pela grande variação dos sinais físicos decorrente das amplas flutuações fisiológicas do débito cardíaco, do tonus vascular pulmonar e do leito sistêmico. Também, ainda que em crianças normais nascidas a termo, o fechamento do canal arterial ocorra entre 8 e 24 horas após o nascimento, em condições de hipóxia ou hipercapnia o canal possa se dilatar, retornando ao calibre fetal por período de até aproximadamente 2 semanas.

Esta última condição é muito freqüente em pacientes com SD, nos quais se acrescenta o atraso na transição da circulação pulmonar do padrão fetal para o adulto, ocasionando aumento da resistência vascular pulmonar e permeabilidade do canal arterial nas duas primeiras semanas de vida, mesmo em pacientes sem cardiopatia⁹⁷.

Nos pacientes com idade superior a 1 ano, o reconhecimento de sopros precordiais, na ausência de outros sinais ou sintomas que surgiram cardiopatia, representa em geral a categoria de sopros inocentes, pois sabe-se da sua elevada incidência na infância^{89 102 57}.

Por outro lado, crianças de 15 dias a 1 ano que apresentem sopro precordial são consideradas em princípio portadoras de cardiopatia, desde que febre, anemia ou ou-

tras condições de hipercinesia não estejam presentes. Fundamenta-se este critério em estudos^{89 102 14} que evidenciam a raridade de sopros precordiais inocentes nesta faixa etária, cabendo a exceção, contudo, ao sopro sistólico pulmonar periférico, de elevada frequência nos primeiros meses de vida, aproximadamente em 60,00%, mas que pelas suas peculiaridades auscultatórias e de localização torna-se facilmente diferenciado.

A utilização dos critérios de sopro inocente acima descritos, ainda que válidos, não impede a formulação de diagnósticos falso-positivos e falso-negativos, embora tais erros possam ser minimizados, por se tratar de população cuja prevalência de cardiopatia é sabidamente elevada.

FREQUÊNCIA DE CARDIOPATIAS NA SÍNDROME DE DOWN (SD)

No que concerne à frequência de aparecimento de cardiopatia na SD, analisamos os pacientes dos grupos II e III, desde que os constantes do grupo I, conforme mencionado, não se prestam a esta verificação. Nosso material mostra uma frequência de 27,00%, estando em consonância com os resultados observados (25,00%) a partir de séries apresentadas por Greenwood e Nadas³⁸. Os limites de 7,00% e 70,10%, mencionados por Berg⁶ ao relatar os resultados de prevalência de 32 diferentes estudos, segundo o próprio autor, podem ser explicados por três razões:

1) Inicialmente, deveria ser considerado que séries contendo pequeno número de pacientes não contribuem, com significância, para a determinação da frequência;

2) A segunda ponderação diz respeito à idade dos pacientes, sob investigação. Vários autores^{8 23 80} confirmam a maior mortalidade dos pacientes com SD, associada à cardiopatia, em oposição àqueles sem malformação cardíaca^{27 28}. Há que considerar, ainda, que a mortalidade torna-se especialmente significativa no primeiro ano de vida, atingindo proporções tão elevadas quanto 40,00%; diminui no segundo ano para 12,00% e, assim progressivamente, até alcançar um platô, a partir dos 10 anos de idade^{28 59 80} ;

3) Em terceiro lugar, resta-nos comentar a influência da fonte de coleta de dados, e do método de avaliação ao qual foram os pacientes submetidos. Assim, nos centros obstétricos são geralmente reconhecidas as malformações mais graves. Nos hospitais infantis e nos serviços de cardiologia, concentram-se os pacientes agudamente enfermos e, nos laboratórios de patologia, habitualmente os pacientes internados e geralmente de maior gravidade.

Grolkinger³⁹ e Berg⁸ analisando a prevalência de cardiopatia, através de estudos anatomopatológicos, encontraram valores que variam de 50,00% a 60,00%. Por outro lado, Rowe e Uchida⁹⁸, e Roussey⁹⁶ investigando séries cujo exame anátomopatológico foi obtido em pequeno número de casos, encontraram uma variação de 36,00% a 40,00%. Esses resultados discrepantes são condizentes com o mencionado por Berg⁸, que observou maiores porcentagens em estudos baseados na investigação anátomopatológica, do que apenas em registros clínicos.

Por todas estas razões, admitimos que nossa casuística esteja sujeita a críticas, pois o modelo ideal de pesquisa de frequência seria o estudo prospectivo em uma população de grande berçário, submetida a exame por equipe técnica treinada, realizando-se nos casos duvidosos, análise cromossomal.

Ainda assim, achamos que a mesma tenha sido bastante representativa dessa população, devido ao grande número de pacientes estudados e ao fato de que as informações terem sido obtidas nos ambulatórios de genética médica de grandes centros hospitalares.

Tal circunstância contribuiu para a não descaracterização da amostra, desde que, o intercâmbio interdisciplinar nesses hospitais permite encaminhar para os serviços de genética, indistintamente, pacientes dos serviços de cardiologia, pediatria e obstetrícia, onde são centralizados os pacientes com suspeita de síndromes cromossômicas.

NATUREZA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Observam-se amplas variações no que tange à ocorrência das cardiopatias em portadores da Síndrome de Down (SD). Tal fato está ilustrado na Tabela 11, onde se verifica importante discrepância entre os resultados das cinco cardiopatias mais comuns nas nove séries estudadas. Nossos achados não diferem dos encontrados na literatura, salientando-se a maior freqüência da CIV e dos Defeitos Atrioventriculares.

Tabela 11 - FREQUÊNCIA DAS CARDIOPATIAS MAIS COMUNS NA SÍNDROME DE DOWN (Sumário de 10 séries).

Autor	TOTAL	CIV	CIA	PCA	D-AV	T.FALLOT
Warkany	272	68	61	35	51	7
Rowe	53	11	2	3	15	1
Cullum	139	36	10	7	34	15
Cyhler	61	22	2	2	21	10
Roussey	83	16	3	3	42	16
Laursen	80	39	3	5	15	6
Tandon	55	16	1	1	28	8
Shaher	8	3	1	-	4	-
Park	251	80	24	11	108	16
Nossos resultados	73	31	7	-	31	3

Fonte = SCHINZEL, A.A.¹⁰³

CIA, Comunicação interatrial; CIV, Comunicação interventricular; PCA, Persistência do Canal arterial; D-AV, Defeitos atrioventriculares; T. Fallot, Tetralogia de Fallot.

Em negrito estão os índices de freqüência mais elevada nos vários tipos de cardiopatias.

Berg⁸ em seu trabalho clássico de 1960, atribuiu tal variabilidade à metodologia utilizada. Por isso, os fatores com propriedades de seleção nem sempre levados em conta, como idade dos pacientes, a origem na coleta dos dados e os meios diagnósticos empregados foram considerados na realização deste trabalho.

Em nossa amostra foram excluídos pacientes com mais de 5 anos, os demais subdivididos em duas faixas etárias: de 0 a 1 ano e de 1 a 5 anos. Esta subdivisão deveu-se ao fato de que no grupo de menor faixa etária estão concentrados os pacientes com cardiopatias mais severas, e sujeitos a elevados índices de mortalidade^{38 85 91 117}. Também neste grupo está a maioria dos pacientes que evoluem para severa hipertensão arteriolar pulmonar nas cardiopatias com "shunt" esquerdo-direito,^{19 20 84 96 120} cuja história natural passa a diferir então da população geral.

Por outro lado, nos pacientes com idade mais elevada estão agrupadas as cardiopatias mais benignas, que modificam menos a expectativa de vida e aquelas que pela pobre expressividade clínica são reconhecidas apenas tardiamente. Assim, Somerville¹⁰⁷ relata a ocorrência rara do "Ostium Primum" em idade inferior a 2 anos (7,00%) em comparação ao Canal AV Comum, cujos sintomas severos manifestam-se precocemente.

Analizamos comparativamente a distribuição do Canal AV Comum e do "Ostium Primum", entre os dois subgrupos. Naquele constituído por pacientes de menor idade observamos as frequências de 80,00% e 20,00% e no segundo subgrupo de 67,00%

e 33,00% respectivamente. Embora não tenham sido constatadas diferenças entre aquelas cardiopatias, nossos resultados devem ser interpretados com cautela, em virtude do pequeno número de casos analisados no subgrupo de maior idade. Além disto, apenas um paciente com defeito AV Comum pertencente a este subgrupo apresentava idade muito diferente daqueles de menor faixa etária (5 anos) nos outros, a idade máxima observada foi de 1 ano e 6 meses. Quanto às outras cardiopatias, não podemos evidenciar diferenças dignas de serem comentadas.

As lesões múltiplas estiveram presentes em 26,00% dos nossos pacientes estudados, resultado que está de acordo com a literatura⁸⁵. A Persistência do Canal Arterial (PCA) foi a lesão que mais freqüentemente se associou a outras cardiopatias, num percentual de 18,00%, mas bastante inferior em relação às séries baseadas em estudos anátomo-patológicos. Assim, Tandom e Edwards chegam a referir a freqüência do PCA a nível de 47,00% em achados necroscópicos. Estes diferentes resultados devem-se ao difícil reconhecimento puramente clínico do PCA, quando coincide com a presença de CIV ou com a do Canal AV Comum. Parece-nos difícil distinguir se o PCA nestes pacientes decorre da hipoxemia⁸⁵ ou se depende primariamente de um defeito anômico do tecido elástico da parede do canal. Possivelmente, ambos os mecanismos estão presentes.

A tetralogia de Fallot corresponde a uma entidade comum nestas circunstâncias, com a peculiaridade de que a própria condição anômica do defeito AV comum favorece o cavalgamento da aorta⁶.

Em conclusão, é evidente que pacientes com SD tendem a apresentar determinadas cardiopatias congênitas. Destaca-se que a CIV, embora na população geral apresente-se com a frequência aproximada de 25,00% ^{32 76}, em nossa amostra atingiu proporção bem maior, a nível de 43,00%. Também em relação aos Defeitos Atrioventriculares, particularmente o Canal AV Comum, observou-se curiosa associação com a SD, alcançando 43,00%, praticamente dez vezes a prevalência de 4,00% na população geral ⁷⁶.

As outras cardiopatias observadas na nossa amostra tais como CIA e Tetralogia de Fallot distribuem-se grosseiramente nas mesmas proporções do que na população geral. Resta-nos ainda comentar que o PCA, embora nos pacientes sem trissomia 21 apresente-se mais frequentemente na forma isolada ³², nos pacientes deste estudo esteve sempre associado a outras malformações, particularmente a CIV e aos Defeitos Atrioventriculares. Os dados da literatura pertinentes a indivíduos normais ^{32 89} referem uma tendência à coexistência de CIV e PCA, embora nos Defeitos Atrioventriculares seja referida maior associação com CIA.

Conquanto os estudos nesta área estejam progredindo, permanece ainda sem esclarecimento a relação de causa e efeito entre a trissomia 21 e a morfogênese do sistema cardiovascular.

RAZÃO DE SEXO

Procuramos averiguar se a distribuição do sexo nas famílias dos portadores da SD corresponderia aos dados disponíveis em relação aos da população geral. Nesse sentido, levantamos a razão de sexo na irmandade dos pacientes com aquela síndrome, encontrando um excesso de indivíduos masculinos na proporção de 109:100. Este achado coincide com o observado por alguns autores no Brasil^{3 67 101 110} e em outros países^{56 66 110} com dados variando de 101:100 a 113:100, seja em amostras analisadas como um todo ou apenas em recém-nascidos.

A razão de sexo encontrada na irmandade dos portadores da SD foi usada como controle na obtenção desta relação entre os afetados. Para a sua análise foram estudados em conjunto os pacientes do grupo I e II, portadores da cardiopatia, e aquelas do grupo III sem cardiopatia.

No grupo III, o predomínio do sexo masculino, não diferiu do grupo controle. Este resultado pode ser explicado de duas maneiras: em primeiro lugar, parece que à semelhança da população geral, mais homens sejam concebidos⁷, pois os conceptos com SD abortados espontaneamente ou depois do diagnóstico pré-natal são predominantemente masculinos, e ainda assim a distribuição de sexo ao nascimento favorece os homens^{9 63}. Em segundo lugar, dados da literatura mostram que após o nascimento existe uma nítida tendência a menor sobrevivência das mulheres.

Resta-nos comentar os resultados dos pacientes dos grupos I e II.

A prevalecer o que mencionamos sobre a proporção sexual e a maior prevalência de homens com cardiopatia congênita na população geral³², a curiosa e evidente associação do sexo feminino com os pacientes destes grupos, pareceu-nos à primeira vista paradoxal e de difícil explicação. Averiguamos a literatura pertinente⁸⁵, e ainda que somente um estudo tenha feito referência a esta correlação, foi coerente com nossos resultados, com proporção de 1:2.

Fabia e Drolette²⁸, analisando a influência do sexo na mortalidade de pacientes com SD e cardiopatia na faixa de zero a dez anos, constataram evidente correlação entre o sexo feminino e os índices de mortalidade. Exceto para a primeira semana de vida, a probabilidade de morte foi maior em indivíduos do sexo feminino de todas as idades, embora com diferença estatisticamente significativa dos seis aos onze meses. O conhecimento deste estudo permitiu-nos compreender melhor nossos resultados, pois sabendo-se que o prognóstico dos pacientes com SD portadores de cardiopatia é reservado, e que a mortalidade relaciona-se predominantemente com o sexo feminino, pode-se concluir que as cardiopatias são mais frequentes entre as mulheres. Tal resultado se coaduna com a nossa casuística, que evidenciou uma frequência de 60,40% de mulheres na faixa etária dos 15 dias aos 6 meses, em comparação à frequência de 22,50% entre os pacientes de seis meses a um ano.

Tentamos explicar esta associação com o sexo feminino fundamentados na observação de que as cardiopatias mais frequentes na SD, são aquelas que na população geral pre-

dominam em indivíduos do sexo feminino ¹¹⁶. Assim, a CIV, CIA PCA e em menor proporção os defeitos atrioventriculares prevalecem nas mulheres²⁵, excessão feita a Tetralogia de Fallot, cuja distribuição entre o sexos é aproximadamente a mesma ⁴⁰.

As cardiopatias de ocorrência rara na SD, embora freqüentes na população geral como a Estenose da Valva Aórtica, a Coarctação da Aorta e a Transposição dos Grandes Vasos da Base, apresentam definida preponderância com o sexo masculino ^{99 89 86 33 45}

Em conclusão, podemos afirmar que, as cardiopatias mais freqüentes na SD, particularmente o Canal Atrioventricular Comum, raro na população geral, apresentam uma relação constante com o sexo feminino, maior do que seria esperado como consequência de associação casual.

IDADE MATERNA NA SÍNDROME DE DOWN (SD)

Inicialmente, devemos mencionar que embora as idades paterna e materna sejam admitidas como fatores etiológicos na SD, a primeira não foi analisada com minúcia neste estudo. Achamos contudo, que tal conduta não compromete a validade por duas razões básicas: em primeiro lugar, pela pequena expressividade da influência da idade paterna em relação à materna nos índices de freqüência de nascimentos de portadores da SD;¹ em segundo lugar, porque embora a média etária paterna observada em nossa amostra fosse significativamente maior do que a das mães, nota-se uma distribuição semelhante destas idades em ambos os sexos, como evidenciam as figuras 5 e 6 à semelhança do observado na população geral.

No presente trabalho, a idade média materna de aproximadamente 31 anos à época do nascimento das crianças afetadas pela SD, foi considerada elevada em relação aos dados obtidos da população geral de 24 anos, segundo registros do **IBGE**⁴⁹ .

Como já mencionamos, a frequência de recém-nascidos afetados aumenta nas crianças nascidas de mães com idade mais avançada, isto é superior a 35 anos, desde que a partir desta faixa o risco de gerar criança com SD aumente substancialmente.¹ Segundo informações do IBGE ⁴⁹ , na população geral a distribuição de nascimentos é maior nas mulheres da faixa etária entre 15 e 29 anos (73,60%), o que evidencia situar-se a posição de nossa série neste particular aquém do limiar de maior risco.

Lindsten⁶³ , refere estar havendo na Suécia diminuição da idade de procriação das mulheres, e conseqüentemente, menor número de crianças com SD nascidas de mães idosas. No entanto, o risco de conceber indivíduos com esta anomalia nos diferentes grupos etários continua inalterado naquele país. Tal resultado é confirmado por estudos semelhantes realizados em outros países ^{70 41 26} , onde há maior incidência relativa na faixa etária dos 35 aos 39 anos.

Procuramos estabelecer, também, a relação entre a idade materna e a presença de cardiopatia nos portadores de SD. Comparamos as idades das mães dos pacientes com SD portadores de cardiopatia com as das mães daqueles sem cardiopatia, não evidenciando esta análise diferença significativa.

Assim, Kenna⁵⁵ encontra uma tendência à idade materna mais avançada nos portadores de cardiopatia congênita do que nos controles, porém esta diferença pode ser atribuída aos pacientes com SD e cardiopatia congênita incluídos no estudo. Por outro lado, Campbell¹⁸ encontrou, após exclusão dos pacientes com SD, que a CIV e a Tetralogia de Fallot estavam associadas com mães mais idosas.

Mitchell⁷⁶, em estudo semelhante, não evidencia nenhuma correlação expressiva.

Assim, a idade materna mais avançada apresenta correlação com muitos defeitos congênitos, especialmente com aberrações cromossômicas, embora não pareça ser significativa sua influência nas malformações cardíacas, exceto quando elas são parte dessas síndromes. A literatura pertinente mais antiga mostra-se contraditória^{93 58 88} e a mais recente não tem fornecido informações precisas.

CONCLUSÕES

1. Considera-se elevada a freqüência de Cardiopatias Congênitas nos portadores de Síndrome de Down, atingindo no presente estudo o valor de 27,00%.
2. As cardiopatias mais freqüentes na Síndrome de Down são a Comunicação Interventricular e os Defeitos Atrioventriculares, apresentando-se ambas, nesta amostragem, com a prevalência de 85,00%.
3. Constata-se igual freqüência da Comunicação Interventricular e dos Defeitos Atrioventriculares nas faixas etárias estabelecidas de 0 a 1 e de 1 a 5 anos.
4. Embora as cardiopatias congênitas acima mencionadas apresentem-se com os mesmos percentuais, os Defeitos Atrioventriculares são, na realidade, mais diretamente relacionados à Síndrome de Down, face à sua menor freqüência na população geral, quando comparados à Comunicação Interventricular.
5. A razão de sexo dos pacientes com Síndrome de Down está relacionada com a presença ou não de cardiopatia congênita, ocorrendo mais lesão cardíaca no sexo feminino, em oposição ao leve predomínio do sexo masculino quando inexistente cardiopatia, semelhante ao observado na irmandade normal.
6. Entre as cardiopatias de maior incidência na população geral, prevalecem na Síndrome de Down, aquelas mais comuns relacionadas ao sexo feminino, não ocorrendo o mesmo com as que preponderam no sexo masculino.

7. A média etária materna ao nascimento dos portadores de Síndrome de Down é mais elevada do que a da população geral, não se relacionando, porém, com a presença ou não de cardiopatia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, M.M.; ERICKSON, J.D.; LAYDE, P.M.; OAKLEY, G.P. Down's syndrome. Recent trends in the United States. JAMA, 246:758-60, 1981.
2. ALTIMARI, D. & BEÇAK, W. Síndrome de Down. Dados adicionais sobre alguns parâmetros. Cien.Cult., 21:295-6, 1969.
3. ARENA, J.F.P. Incidência de malformações em uma população brasileira. Rev.Paul.Med., 89:42-9, 1977.
4. BARON, M.G.; WOLF, B.; STEINFELD, L.; VAN MIEROP, L.H.S. Endocardial cushion defects. Specific diagnosis by angiocardiology. Am.J.Cardiol., 13:162, 1964.
5. BASS, J.L.; BESSINGER, F.B.; LAWRENCE, C. Echocardiography differentiation of partial and complete atrioventricular canal. Circulation, 57:1144-50, 1978.
6. BECKER, A.E. & ANDERSON, R.H. Atrioventricular septal defects. In: _____. Pathology of congenital heart disease. London, Butterworths, 1981. p. 77-92.
7. BEIGUELMAN, B. As aberrações cromossômicas. In: _____. Citogenética humana. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1982. 328p.
8. BERG, J.M.; CROME, L.; FRANCE, N.E. Congenital Cardiac malformations in mongolism. Br.Heart.J., 22:331-46, 1960.
9. BERNHEIM, A.; CHASTANG, C.; de HEAULME, M.; de GROUCHY, J. Excès des garçons dans la trisomie 21. Ann.Genet., 22:112-4, 1979.
10. BLEYER, A.S. Role of advancing maternal age in causing mongolism; study of 2822 cases. Am.J.Dis.Child., 55:79, 1938. Citado por MILSTEIN-MOSCATI, I. ET ALII (74).
11. BLOUNT Jr., S.G.; BALCHUM, O.J.; GENSINI, G. Persistent ostium primum atrial septal defect. Circulation, 13:499, 1956.
12. BOUÉ, J.; DELUCHAT, C.; NICOLAS, H.; BOUÉ, A. Prenatal losses of Trisomy 21. In: BURGIO, G.R. ET ALII (17) p. 183-93.
13. BOYLAN, P. & O'BRIEN, N. Down's syndrome. J.Irish.Med.Assoc., 70: 122-3, 1977.
14. BRAUDO, M. & ROWE, R.D. Auscultation of the heart - Early neonatal period. Am.J.Dis.Child., 101:67-78, 1961.
15. BROTHELL, D.R. A possible case of mongolism in a saxon population. Ann.Hum.Genet., 24:141-50, 1960.
16. BRUNONI, D. Anomalias congênitas. A. Conceito e conduta. In: SEGRE, C.A.M. & ARMELLINI, P.A. R.N. São Paulo, Sarvier 1981. p.119-25.

17. BURGIO, G.R.; FRACCARO, M.; TIEPOLO, L.; WOLF, U., eds. Trisomy 21; an international symposium, Rapallo, Italy, 1979. Berlin, Sringer-Verlag, 1981. 265p. (Human genetics; suppl.2).
18. CAMPBELL, M. Causes of malformation of heart. Br.Med.J., 2:895-904, 1965.
19. CARDOSO, C.R. Malformações cardíacas e síndromes genéticas. Arq.Bras.Cardiol., 41:167-70, 1983.
20. CHI, T.L. & KROVETZ, L.J. The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. J.Pediatr., 86:533-8, 1975.
21. COHEN, B.H.; LILIENTFELD, A.M.; SIGLER, A.T. Some epidemiological aspects of mongolism: a review. Am.J. Public.Health, 53:223-36, 1963.
22. COLLMAN, R.D. & STOLLER, A. Shift of childbirth to younger mothers, and its effect on the incidence of mongolism in Victoria, Australia, 1939-1964. J.Ment.Defic.Res., 13:13-9, 1969.
23. CULLUM, L. & LIEBMAN, J. The association of congenital heart disease with Down's syndrome (Mongolism). Am.J. Cardiol., 24:354-7, 1964.
24. DOWN, J.L.H. Observation on an ethnic classification of idiots. Clin.Lect. & Repts.London Hosp., 3:259-62, 1866. Citado por BEIGUELMAN, B. (7).
25. EMANUEL, R.; NICHOLS, J.; ANDERS, J.M.; MOORES, E.C.; SOMERVILLE, J. Atrioventricular defects - A study of 92 families. Br.Heart.J., 30:645-51, 1968.
26. EVANS, J.A.; HUNTER, A.G.W.; HAMERTON, J.L. Down syndrome and recent demographic trends in Manitoba. J.Med.Genet., 15:43-7, 1978.
27. EVANS, P.R. Cardiac anomalies in mongolism. Br.Heart.J., 12:258-62, 1950.
28. FABIA, J. & DROLETTE, M. Life tables up to age 10 for mongols with and without congenital heart defect. J.Ment. Defic.Res., 14:235-42, 1970.
29. FELDT, R.H. & WEIDMAN, W.H. Defects of the atrial septum and endocardial cushion. In: MOSS, A.J. ET ALII (79) p.129-39.
30. FORD, C.E. Nondisjunction. In: BURGIO, G.R. ET ALII (17) p.103-43.
31. FORD, C.E.; JONES, K.W.; MILLER, O.J.; MITTWOCH, U.; PENROSE, L.S.; RIDLER, M.A.C.; SHAPIRU, A. The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. Lancet, 1:709-10, 1959.

32. FRIEDMAN, W.F. Congenital heart disease in infancy and childhood. In: BRAUNWALD, E. (Ed.) Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Saunders, 1980. p. 967-1056.
33. FRIEDMAN, W.F. & KIRKPATRICK, S.E. Congenital aortic stenosis. In: MOSS, A.J. ET ALII (79) p.178-98.
34. GIRAUD, F. & MATTEI, J.F. Aspects épidémiologiques de la trisomie 21. J.Génét.Hum., 23:1-30, 1975.
35. GIRAUD, F.; AYME, S.; MATTEI, J.F., MATTEI, M.G. Maternal age and trisomy 21. In: BURGIO, G.R. ET ALII (17) P. 239-40.
36. GLEISER, S. Princípios de genética para o tocoginecologista. J.Bras.Med., 46:13-29, 1984.
37. GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S. Genetics and cardiovascular disease. In: BRAUNWALD, E. (Ed.) Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Saunders, 1980. p.1683-722.
38. GREENWOOD, R.D. & NADAS, A.A. The clinical course of cardiac disease in Down's syndrome. Pediatrics, 58:893-7, 1976.
39. GROLKINGER, H. & SMITH, F. Manifestations cardiaques du mongolisme. Z.Kreislauf, 47:164, 1958.
40. GUNTHEROTH, W.G. & KAWABORI, I. Tetrad of Fallot. In: MOSS, A.J. ET ALII (79) p.276-89.
41. GUSTAVSON, K.H.; HOLMGREN, G.; JONSELL, R.; BLOMQUIST, H.K. Severe mental retardation in children in a northern Swedish country. J.Ment. Defic.Res., 21:161-80, 1977.
42. HAGLER, D.J.; TAJIK, A.J.; SEWARD, J.B.; MAIR, D.D.; RITTER, D.G. Realtime wide-angle sector echocardiography: atrioventricular canal defects. Circulation, 59:140-50 1979.
43. HAMERTON, J.L. Autosomal abnormalities - Group G. In: _____. Human Cytogenetics - Clinical Cytogenetics. New York, Academic Press, 1971. v.2, p.196-275.
44. HAMERTON, J.L.; GIANELLI, F.; POLANI, P.E. Cytogenetics of Down's syndrome (Mongolism) I. Data on a consecutive series of patients referred for genetic counselling and diagnosis. Cytogenetics, 4:171-85, 1965.
45. HARTMANN Jr., A.F.; GOLDRING, D.; STRAUSS, A.W.; HERNANDEZ, A.; MCKNIGHT, R.C.; WELDON, C.S. Coarction of the aorta. In: MOSS, A.J. ET ALII. (79) p.199-209.
46. HENDERSON, S.A. & EDWARDS, R.G. Chiasma frequency and maternal age in mammals.. Nature, 218:22-28, 1968.

47. HENRY, W.L.; DE MARIA, A.; GRAMIAK, R.; KING, D.L.; KISSLO, J.A.; POPP, R.L.; SAHN, D.J.; SCHILLER, N.B.; TAJIB, A.; TEICHHOLZ, L.E.; WEYMAN, A.E. Report of the American Society of echocardiography committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. Circulation, 62:212-17, 1980.
48. HOOK, E.B. & LINDSJO, A. Down's syndrome in live birth by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York state study. Am.J.Human.Genet., 30:19-27, 1978.
49. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatística do registro civil. Rio de Janeiro, 1983. v.10 p. 13.
50. JACKSON, J.E.; NORTH, E.R.III; THOMAS, J.G. Clinical diagnosis of down's syndrome. Clinical Genetics, 9:483-7, 1976.
51. JACOBS, P.A.; BAIKIE, A.G.; COURT-BROWN, W.M.; STRONG, J.A. The somatic chromosomes in mongolism. Lancet, 1:710, 1959.
52. JANERICH, D.T. & JACOBSON, H.J. Seasonality in Down syndrome. Lancet, 1:515-6, 1977.
53. JORDAENS, J. In: ENCYCLOPAEDIA Britannica. Chicago, Encyclopaedia Britannica, 1953. vol. 13, p.147.
54. KASAHARA, S.; VIEGAS-PEQUINOT, E.M.; FROTA-PESSOA, O. A search on karyotypic mosaicism in mongoloid patients and their parents. Rev.Bras.Pesq.Méd.Biol., 10:225-35, 1977.
55. KENNA, A.P.; SMITHELLES, R.W.; FIELDING, D.W. Congenital heart disease in Liverpool: 1960-1969. Q.J.M.New Series, 44:17, 1975.
56. KLINGBERG, M.A.; CHEMKE, J.; CHEN, R.; LEVIN, S. A survey of congenital malformations in Israel: the effects of some factors associated with ethnic origin. Israel J. Med.Sci., 7:1529-34, 1971.
57. KULANGARA, R.J.; STRONG, W.B.; MILLER, M.D. Differential diagnosis of heart murmus in children. Postgrad.Med., 72:219-28, 1982.
58. LAMY, M.; DE GROUCHY, J.; SCHWEISGUTH, O. Genetic and non-genetic factors in etiology of congenital heart disease: study of 1188 cases. Am.J.Human.Genet., 9:17-41, 1957.
59. LAURSEN, H.B. Congenital heart disease in Down's syndrome. Br.Heart.J., 38:32-8, 1976.
60. LEJEUNE, J.; TURPIN, R.; GAUTIER, M. Le mongolisme, premier, exemple d'aberration autosomique humaine. Ann.Génét., 1:41, 1959.

61. LILIENTHAL, A.M. & BENESH, C.H. Epidemiology of mongolism. Hopkins, Baltimore, 1969. Citado por MIKKELSEN, M. (69).
62. LINDSJO, A. Down's syndrome in Sweden. Acta Paediatr. Scand., 63:571-6, 1974.
63. LINDSTEN, J.; MARSK, L.; BERGLUND, K.; ISELIUS, L.; RYMAN, N.; ANNERÉN, G.; KJESSLER, B.; MITELMAN, F.; NORDENSON, I.; WAHLSTRÖM, J.; VEJLENS, L. Incidence of Down's syndrome in Sweden during the years 1968-1977. In: BURGIO, G.R. ET ALII (17) p.195-210.
64. LIU, M.C. & CORLETT, K. A study of congenital heart defects in mongolism. Arch.Dis.Child., 34:410-9, 1960.
65. McGOON, D.C.; DUSHANE, J.W., KIRKLIN, J.W. The surgical treatment of endocardial cushion defects. Surgery, 46: 185, 1959.
66. McINTOSH, R.; MERRIT, K.K.; RICHARDS, M.R.; SAMUELS, M.H.; BELOWS, M.T. The incidence of congenital malformations: a study of 5.964 pregnancies. Pediatrics, 14:505-22, 1954.
67. MARTELLO, N.; SANTOS, J.L.F.; FROTA-PESSOA, O. Down syndrome in the different physiographic regions of Brazil. Rev. Brasil.Genet., 7:157-73, 1984.
68. MATTEI, J.F.; MATTEI, M.G.; AYME, S.; GIRAUD, F. Origin of extra chromosome in trisomy 21. Hum.Genet., 16:107-10, 1979.
69. MIKKELSEN, M. Epidemiology of trisomy 21: population, peri and antenatal data. In: BURGIO, G.R. ET ALII (17) p.211-26.
70. MIKKELSEN, M.; FISHER, G.; STENE, J.; STENE, E.; PETERSEN, E. Incidence study of Down's syndrome in Copenhagen, 1960-1971: with chromosome investigation. Ann.Hum.Genet., 40: 177-82, 1976.
71. MIKKELSEN, M.; HALLBERG, A.; POULSEN, H. Maternal and paternal origin of extra chromosome in trisomy 21. Hum. Genet., 32:17-21, 1976.
72. MIKKELSEN, M. & STENE, J. The effect of maternal age on the incidence of Down's syndrome. Humangenetik., 16: 141-6, 1972.
73. MILLER, O.J. Chromosome twenty-one trisomy syndrome. In: BERGFMA, D. ET ALII Birth Defects Compendium, 2.ed., New York, Allan R. Liss, 1979 p. 215-6.
74. MILSTEIN-MOSCATI, I. & BEÇAK, W. A síndrome de Down: Aspectos etiológicos. Rev.Brasil.Genet., 3:53-78, 1980.
75. MIRKINSON, A.E. Is Down's syndrome a modern disease? Lancet, 2:103, 1968.

76. MITCHELL, S.C.; SELLMANN, A.H.; WESTPHAL, N.C.; PARK, J. Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56.109 births. Am.J.Cardiol., 28:653-7, 1971.
77. MOOREHEAD, P.S.; NOWELL, P.C.; MELLMAN, W.J.; BATTIPS, D.M.; HUNGERFORD, D.A. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell.Res., 20:613-6, 1960.
78. MORRIS, R. Down's syndrome in New Zealand. N.Z.Med.J., 73:195-8, 1971.
79. MOSS, A.J.; ADAMS, F.H.; EMMANOUILIDES, G.C. (Eds) Heart disease in infants, children and adolescents. 2.ed. Baltimore, Williams e Wilkins, 1977. 757p.
80. MULCAHY, M.T. Down's syndrome in western Australia: mortality and survival. Clin.Genet., 16:103-8, 1979.
81. NEUFELD, H.N.; TITUS, J.L.; DUSHANE, J.W.; BURCHELL, H.B.; EDWARDS, J.E. Isolated ventricular septal defect of persistent common atrioventricular canal type. Circulation, 23:685-96, 1961.
82. NIEBUHR, E. Down syndrome: the possibility of a pathogenetic segment on chromosome n° 21. Humanenetik, 21:99-101, 1974.
83. NIELSEN, J.; PETERSE, G.B.; THERKELSEN, A.J. Seasonal variation in the birth of children with aneuploid chromosome abnormalities. Humanenetik, 19:67-74, 1973.
84. NORMAND, J.; SASSOLAS, F.; BOZIO, A.; JOCTEUR-MONROZIER, D.; ANDRÉ, M. Les cardiopathies de la trisomie 21. Indication thérapeutiques. Arch.Mal.Couer., 74:1427-36, 1981.
85. PARK, S.C.; MATHEWS, R.A.; ZURERBUHLER, J.R.; ROWE, R.D.; NECHES, W.H.; LENOX, C.C. Down syndrome with congenital heart malformation. Am.J.Dis.Child., 131:29-33, 1977.
86. PAUL, M.N. D-Transposition of the great arteries. In: MOSS, A.J. ET ALII. (79) p.301-38.
87. PENROSE, L.S. Observation on the etiology of mongolism. Lancet, 2:505-9, 1954.
88. _____. Parental age mutation. Lancet, 2:312-2, 1955.
89. PERLOFF, J.K. The clinical recognition of congenital heart disease. 2 ed. Philadelphia, Saunders, 1978. 781p.
90. RASTELLI, G.; KIRKLIN, J.W.; TITUS, J.L. Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves. Mayo Clin.Proc., 41:296-308, 1966.

91. RECORD, R.G. & SMITH, A. Incidence, mortality and sex distribution of mongoloid defectives. Br.J.Prev.Soc.Med., 9:10-5, 1955.
92. REHDER, H. Pathology of trisomy 21. with particular reference to persistent common atrioventricular canal of the heart. In: BURGIO, G.R. ET ALII (17) p.57-73.
93. RENWICK, D.H.; MILLER, J.R.; PATERSON, D. Estimates of incidence and prevalence of mongolism and of congenital heart disease in British Columbia. Can.Med.Assoc.J., 91:365, 1964.
94. RICHARDS, B.W. Is Down's syndrome a modern disease? Lancet, 2:353-4, 1968.
95. ROMANO, C.; FERRANDO, A.; ROMANO, L.; PONGIGLIONE, R. Echocardiographic study in trisomy 21. In. BURGIO, G.R. ET ALII. (17) p.251-3. Resumo.
96. ROUSSEY, M.; DUCLAT, A.M.; ALMANGE, C.; RENAULT, A.; LE MAREC, B. Les cardiopathies congénitales des trisomiques 21. A propos de 275 dossiers de trisomique 21. Pédiatrie, 33:437-49, 1978.
97. ROWE, R.D. & JAMES, L.S. The normal pulmonary arterial pressure during the first year of life. J.Pediatr., 51: 1, 1957.
98. ROWE, R.D. & UCHIDA, I.A. Cardiac malformations in mongolism. A prospective study of 184 mongoloid children. Am.J.Med., 31:726-35, 1961.
99. ROWE, R.D.; FREEDOM, R.M.; MEHRIZI, A.; BLOOM, K.R. Congenital malformations of the heart-incidence and etiology. In:_____. The neonate with congenital heart disease. 2 ed. Philadelphia, Saunders, 1981. 716p.
100. SAHN, D.J.; DE MARIA, A.; KISSLO, J.; WEYMAN, A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurement. Circulation, 58:1072-82, 1978.
101. SALDANHA, P.H.; CAVALCANTI, M.A.A.; LEMOS, M.L. Incidência de defeitos congênitos na população de São Paulo. Rev. Paul.Med., 63:211-29, 1963.
102. SALMERÓN, O. Soplos cardiacos - soplos inocentes. In: ZARCO, P. (Ed.) Exploracion clinica del corazon. 5 ed. Madrid, Alhambra, 1973, p. 93-154.
103. SCHINZEL, A.A. Cardiovascular defects associated with chromosomal aberrations and malformation syndromes. Progr. Med.Genet., 5:303-79, 1983.
104. SEABRIGH, M. A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet, 2:971-2, 1971.

105. SHUTTLEWORTH, G.E. Mongolism imbecility. Br.Med.J., 2: 661-5, 1909. Citado por WARKANY, J. (115).
106. SMALLHORN, J.F.; TOMMASINI, G.; ANDERSON, R.H.; MACARTNEY, F.J. Assessment of atrioventricular septal defects by two dimensional echocardiography. Br.Heart.J., 47:109-21, 1982.
107. SOMERVILLE, J. Introduction - atrioventricular canal malformation. In: ANDERSON, R.H. & SHINEBOURNS, E.A.: Paediatric Cardiology 1977. Edinburgh, Churchill, 1978. p.416-28.
108. SOMERVILLE, J. & JEFFERSON, K. Left ventricular angiocardiology in atrioventricular defects. Br.Heart J., 30:446-57, 1968.
109. STANDARDIZATION in human cytogenetics - Paris Conference, 1971. Birth defects, 11(suppl.):1-36, 1975.
110. STEVENSON, A.C.; JOHSTON, H.A.; STEWART, M.I.P.; GOLDING, D.R. Congenital malformations: a report of a study of series consecutive births in 24 centres. Bull.WHO, (suppl.) 34:1-27, 1966.
111. STOLLER, A. & COLLMANN, R.D. Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months later. Lancet, 2:1221-3, 1965.
112. TANDON, R. & EDWARDS, J.E. Cardiac malformations associated with Down's syndrome. Circulation, 47:1349-55, 1973.
113. UCHIDA, I.A. & CURTIS, E.J. A possible association between maternal radiation and mongolism. Lancet, 2:848-50, 1961.
114. UCHIDA, I.A. & FREEDMAN, C.P.V. Radiation induced non-disjunction in oocytes of aged mice. Nature, 265:186-7, 1977.
115. WARKANY, J. Etiologic factors in congenital heart disease. In: _____. Congenital malformations. Notes and comments. Chicago, Year book, 1971. p.459-70.
116. _____. Syndromes of chromosomal abnormalities: Down syndrome. In: _____. Congenital malformations. Notes and comments. Chicago, Year book, 1971. p.311-38.
117. WARKANY, J.; PASSARGE, E.; SMITH, L.B. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. Am.J.Dis. Child., 112:502-17, 1966.
118. WILLIAMS, R.G. & RUDD, M. Echocardiographic features of endocardial cushion defects. Circulation, 49:418-22, 1974.
119. XAVIER, A.R.; CAVALHEIRO, C.D.G.; FERRARI, I. Incidence and prevalence of Down's syndrome in the city of Ribeirão Preto, São Paulo (Brazil), 1972. Rev.Bras.Pesq.Med.Biol., 11:39-42, 1978.

120. YAMAKI, S.; HORIUCHI, T.; SEKINO, Y. Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in simple cardiac anomalies with Down syndrome. Am.J.Cardiol., 51:1502-6, 1983.
121. ZELLWEGER Jr., H. Is Down's syndrome a modern disease? Lancet, 2:458, 1968.

ANEXOS

Quadro 1 - NOMENCLATURA UTILIZADA NA CLASSIFICAÇÃO DOS DEFEITOS ATRIOVENTRICULARES, SEGUNDO DIVERSOS AUTORES

AUTOR	ANO	NOME DO GRUPO DE LESÕES	"OSTIUM PRIMUM" E FENDA DA VALVA MITRAL	"OSTIUM PRIMUM" E FENDA DAS VALVAS MITRAL E TRICÚSPIDE	CANAL ATRIOVENTRICULAR COMUM, "OSTIUM PRIMUM" E FENDA DAS VALVAS AV E CIV.
WAKAI, C.S. £	1956	Canal atrioventricular comum persistente	Forma parcial	Forma transicional	Forma completa
EDWARDS, J.E.	1958	Canal atrioventricular comum persistente	Forma parcial	Intermediária	Forma completa
CAMPBELL, M. £ MISSEN, G.A.K.	1957	Defeitos do coxim endocárdio	Grau I	Grau II	Grau III
BEDFORD, D.E.; SELLORS, T.R.; SOMERVILLE, W.; BELCHER, J.R.; BESTERMAN, E.M.N.	1957	Defeitos atrioventriculares ("Ostium Primum")	"Ostium primum"	Canal AV comum	Canal AV Comum
VAN MIEROP, L.H.S.	1962	Defeitos do coxim endocárdio	Tipo C, D e E - Fusão parcial do coxim endocárdio e CIV ou CIA, ou comunicação atrioventricular.	Tipo B - Defeito do coxim endocárdio com fusão parcial dos coxins endocárdios	Tipo A - Defeito do coxim endocárdio sem fusão do coxim endocárdio.
SOMERVILLE, J.	1965	Defeitos atrioventriculares	"Ostium Primum"	"Ostium Primum"	Canal Atrioventricular comum
RASTELLI, G.C.; KIRKLIN, J.W.; TITUS, J.L.	1966	Canal atrioventricular comum persistente	Forma parcial	Forma completa. Tipo A, B e C. Folheto anterior da valva AV dividido, ligado ou não ao septo IV e folheto não dividido e não ligado ao septo.	Forma completa. Tipo A, B e C. Folheto anterior da valva AV dividido, ligado ou não ao septo IV e folheto não ligado ao septo.
ANDERSON, R.H. £ BECKER, A.E.	1981	Defeitos do septo atrioventricular	Defeitos do septo atrioventricular parcial.	Defeitos do septo atrioventricular parcial	Orifício atrioventricular comum.

FONTE: SOMERVILLE, J. ¹⁹⁷ £ ROWE, R.D. *et alii* ⁹⁹

AV- atrioventricular; CIV- comunicação interventricular; CIA- comunicação interatrial; IV- interventricular.

Tabela 3 - TIPO E FREQUÊNCIA DE CARDIOPATIA CONGÊNITA NA SÍNDROME DE DOWN NA FAIXA ETÁRIA DE 0 a 1 ANO.

DIAGNÓSTICO	Nº DE PA- CIENTES	SEXO		CRITÉRIO DIAGNÓSTICO				ECO	
		M	F	CLÍNICO	CATETERISMO	CIRURGIA	AUTOPSIA	M	HI
COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR									
Isolada	20	6	14	10	6	3	2	4	--
Associada a:									
Persistência do Canal Arterial	3	-	3	1	2	1	-	-	--
Comunicação Interatrial Tipo "OS"	2	-	2	-	2	1	-	2	--
TOTAL	25 (43,10%)	6	19	11	10	5	2	6	--
DEFEITOS ATRIOVENTRICULARES									
Canal AV Comm									
Isolado	11	5	6	--	5	-	2	8	3
Associado a:									
Persistência do Canal Arterial	7	3	4	--	7	2	-	3	-
Tetralogia de Fallot	1	1	--	--	1	--	--	1	--
Outros	1	1	--	--	1	--	--	--	--
TOTAL	20 (34,50%)	10	10	--	14	2	2	12	3
COMUNICAÇÃO INTERATRIAL "OSTIUM PRIMUM"									
Isolada	4	1	3	--	2	--	--	2	--
Associado a:									
Persistência do Canal Arterial	1	--	1	--	1	--	--	--	--
TOTAL	5 (8,60%)	1	4	--	3	--	--	2	--
COMUNICAÇÃO INTERATRIAL "OSTIUM SECUNDUM"									
Isolada	4	1	3	1	1	--	--	2	--
Associado a:									
Persistência do Canal Arterial	1	1	--	--	1	1	--	--	--
TOTAL	5 (8,60%)	2	3	1	2	1	--	2	--
TETRALOGIA DE FALLOT									
Isolada	2	--	2	--	1	--	--	1	--
TOTAL	2 (3,50%)	--	2	--	1	--	--	1	--
FIBROELASTOSE									
Isolada	1	--	1	--	--	--	1	--	--
TOTAL	1 (1,70%)	--	1	--	--	--	1	--	--
TOTAL GERAL	58 (100,00%)	19 (33,00%)	39 (67,00%)	12 (20,00%)	30 (52,00%)	8 (14,00%)	5 (9,00%)	23 (40,00%)	3 (5,00%)

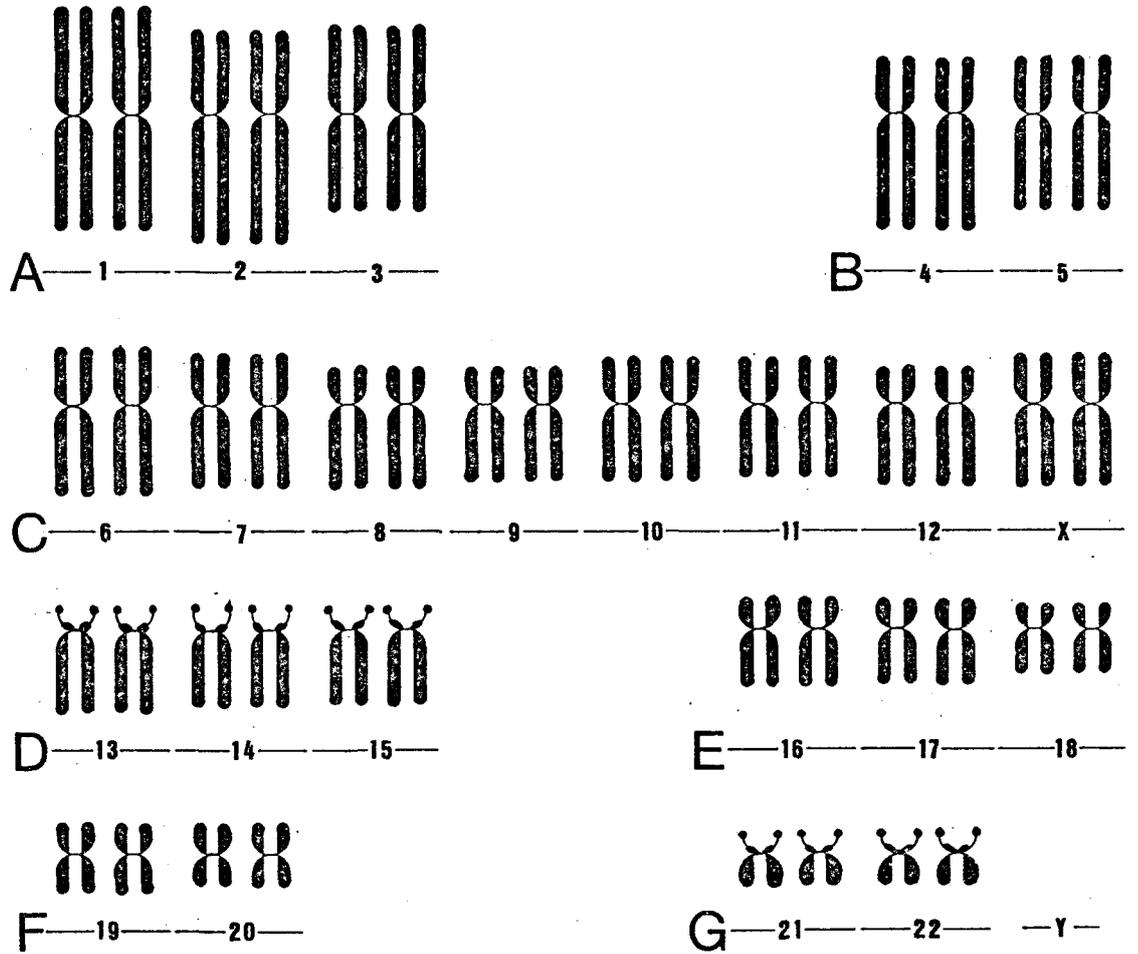
FONTE; Hospital Infantil "Pequeno Príncipe", Hospital de Clínicas da U.F.P.R., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de doenças hereditárias "Walter Pinto".

"OS" - "Ostium Secundum".

Tabela 4 - TIPO E FREQUÊNCIA DE CARDIOPATIA CONGÊNITA NA SÍNDROME DE DOWN NA FAIXA ETÁRIA DE 1 a 5 ANOS.

D I A G N Ó S T I C O	Nº DE PA- CIENTES	SEXO		CRITÉRIO DIAGNÓSTICO				E C O	
				CLÍNICO	CATETERISMO	CIRURGIA	AUTÓPSIA	M	BI
<u>COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR</u>									
Isolada	6	5	1	--	2	--	--	4	1
TOTAL	6 (40,00%)	5	1	--	2	--	--	4	1
<u>DEFEITOS ATRIOVENTRICULARES</u>									
Canal AV Comum									
Isolada	2	1	1	1	--	--	--	1	1
Associado a:									
Persistência do Canal Arterial	1	--	1	--	--	--	--	1	--
Tetralogia de Fallot	1	--	1	--	1	1	--	--	--
TOTAL	4 (26,00%)	1	3	1	1	1	--	2	1
<u>COMUNICAÇÃO INTERATRIAL "OSTIUM PRIMUM"</u>									
Isolada	2	--	2	1	--	--	--	1	--
TOTAL	2 (13,30%)	--	2	1	--	--	--	1	--
<u>COMUNICAÇÃO INTERATRIAL "OSTIUM SECUNDUM"</u>									
Isolada	1	1	--	--	1	1	--	1	1
Associada a:									
Persistência do Canal Arterial	1	1	--	--	1	--	--	--	--
TOTAL	2 (13,30%)	2	--	--	2	1	--	1	1
<u>TETRALOGIA DE FALLOT</u>									
Isolada	1	--	1	--	1	1	--	1	--
TOTAL	1 (6,80%)	--	1	--	1	1	--	1	--
T O T A L G E R A L	15 (100,00%)	8(53,00%)	7(47,00%)	2(13,00%)	6(40,00%)	3(20,00%)	--	9(60,00%)	3(20,00%)

FONTE: Hospital Infantil "Pequeno Príncipe", Hospital de Clínicas da U.F.PR., Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto da USP, Hospital Universitário da UNICAMP, Clínica de Doenças hereditárias "Walter Pinto".



Fonte: BEIGUELMAN, B.⁷

FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS CROMOSSOMOS METAFÁSICOS HUMANOS, CORRESPONDENTE AO CARIOGRAMA DE UMA MULHER NORMAL.

PROTOCOLO DE HISTÓRIA CLÍNICA

Ficha Clínica nº _____ Informante: _____

Médico: _____

Nº Registro: _____

Sobrenome: _____

Nome: _____

Data: _____

Pai: _____

Mãe: _____

Diag. Provisório: _____

Diag. Definitivo: _____

Outras moléstias: _____

Idade: _____

Data Nascimento: _____

Local Nascimento: _____

Sexo: _____

Cariótipo: não sim - nº _____

Corante: _____

Bandas: _____

Doc. Fotográfica: sim não

Resumo História Clínica:

A - A.O. I - PROBANDO

1 - Gestação < 38 *sem.*
 - 38.42 *sem.*

2 - Intercor Infecção: _____

3 - Parto Normal
 Cesária

Hemorragia: _____

4 - Peso: _____

Drogas: _____

5 - Chorou ao nascer sim
 não

Radiografia: _____

6 - Idade pai: _____

Idade mãe: _____

II - A.G.O. (Mãe)

A mãe concebe facilmente? _____ nº de filhos? _____ História de abortos? _____
_____ Quantos? _____

B - Q.P. _____

C - H.M.A.

1 - Encontro de sopro: 1.1. - Idade de descoberta: _____

2 - Dispnéia: 2.1. - Início _____

2.2. - Associado à fenômenos congestivos sim
(tosse, inf. brônquica, sudorese) não

2.3. - Relação com esforço:

Repouso pequenos
 Às mamadas médios
 grandes

3 - Cianose

3.1 - a- Permanente, sim não

b- Relação com esforço, sim não

c- Em crises, sim não

3.2 - Sinais Hipóxia cerebral, sim não

(irritabilidade, torpor, sonolência, crises convulsivas)

3.3 - Acoconamento, sim não

4 - Déficit do Desenvolvimento Pondero-estatural, sim não

5 - Batimentos Cardíacos Visíveis, sim não

6 - Outras observações: _____

III - Ouvido

Implantação de orelha: Normal , Baixa . Microtia , Pavilhão auricular malformado . Apêndice pré-auricular . Fístula pré-auricular . Ausência de conduto auditivo externo . Estenose do mesmo . Obs.: _____

IV - Olhos

Sinofres . Ptose palpebral . Estrabismo , convergente , divergente . Nistagmo . Lacrimejamento . Anofthalmia . Microftalmia . Hipertelorismo . Prega epicântica . Fendas palpebrais oblíquas: para cima , para baixo , Exolftalmia . Infecção . Especificar: _____
Obs.: _____

V - Nariz

Nariz em sela . Desvio do septo . Hipoplasia alar . Nariz proeminente . Nariz tipo: _____ Obs.: _____

VI - Maxilar e Mandíbula

Micrognatia . Retrognatismo . Obs.: _____

VII - Bôca

Lábio leporino . Fissura palatina . Fossetas no lábio inferior . Comissuras bucais desviadas para baixo . Microstomia . Macrostomia . Macroglossia . Língua geográfica . Língua fissurada . Palato ogival . Úvula bífida . Obs.: _____

VIII - Pescoço

Pescoço curto . Obs.: _____

IX - Tórax

Caixa torácica pequena . Esterno curto . Peito escavado . Peito em quilha . Mamilos anormais , supernumerários . Defeitos costais . Obs.: _____
Semiologia Pulmonar: _____

PA: ____ / ____ ; FC: ____ btm

Pulsos palpáveis: sim, não . Especificar: _____

Tipo: _____ . Forma pulso: _____ . Precórdio: Ictus.

Local _____ Mus. _____ Valvar _____ . ____ Polpas digitais.

Impulsões sim, não, Local _____Frêmito: Local _____, sístole , diástole .leve , moderado , intenso .

Bulhas

B₁ AM -
AT -B₂ AP -
AAo-

Sopros: _____

X - Coluna

Cifose . Escoliose . Cifo-escoliose . Lordose .

Obs.: _____

XI - Abdomen

Semiologia: _____

XII - Membros

A - Superiores: Mão pequena . Braquidactilia . Aracnodactilia
 . Polidactilia . Implantação do(s) dedo(s) extra(s): _____Sindactilia , Cutânea , Óssea . Dedos: _____ , Baque-
teamento . Clinodactilia . Prega simiesca completa , im-
completa . Prega única no 5º dedo .B - Inferiores: Pé pequeno . Polidactilia . Implantação do(s)
dedo(s) extra(s): _____Sindactilia , Cutânea , Óssea . Pé torto congênito:
Cavo , Calcâneo , Equino , Varo , Valgo .
Pé plano . Distância aumentada entre o hálux e o 2º artelho .

Articulações: Limitação articular: _____

Hiperextensibilidade articular: _____

Contratura generalizada por flexão das art. dos membros: _____

Luxação congênita . Especificar: _____

Obs.: _____

XIII - Genitália Externa

Ambígia . Hipoplasia dos grandes lábios . Hipertrofia do clítoris . Criptorquidia . Testículo retrátil . Hidrocele congênita . Hipospádia: com meato balanoprepucial , peneana , penoescrotal *perineal* . Epispádia .

Obs.: _____

XIV - Tecido celular subcutâneo

Desenvolvimento: médio , escasso , abundante , ausente .
Turgor firme , frouxo , pastoso . Edema de mãos ,
pés , outro: _____

Gânglios: _____

Obs.: _____

XV - Musculatura

Normotrófica , hipotrófica , hipertrófica . Normotônica
hipotônica . Força muscular: normal , diminuída , au-
mentada . Agenesia muscular . Especificar: _____

Obs.: _____

XVI - Pele e anexos

Pigmentação cutânea: normal , aumento generalizado , diminuição
generalizada . Albinismo total , parcial . Vitiligo ,
manchas café com leite , *manchas* peri-orais , outras manchas .
Hemangiomas e Telangiectasias . Alopecia generalizada , parcial
 . Hirsutismo . Hipoplasia ou displasia das unhas das mãos, dos
pés. sim não. Tumorações: _____

Obs.: _____

H - EXAMES COMPLEMENTARES

1 - E.C.G.

Frequência: _____ Ritmo: _____

Laudo: _____

2 - Radiografia de tórax com esôfago contrastado

P.A. e perfil

Laudo: _____

3 - Ecocardiograma

Laudo: _____

4 - Cateterismo Cardíaco e Angiografia

Laudo: _____

5 - Cariótipo

6 - Dermatoglifos
