

SÍNDROME DE DOWN: CORRELAÇÃO COM A IDADE MATERNA AVANÇADA

DOWN SYNDROME: CORRELATION WITH MATERNAL AGE

VICTOR FERREIRA SOARES FERNANDES **SIMÕES**¹, MARCELLA LYDIANE LUCAS DE **SÁ**², MARINA RAMOS **SANTOS**³, MARTINA FERNANDES **SALMEN**⁴, PATRÍCIA GONÇALVES DA **MOTTA**^{5*}, ANALINA FURTADO **VALADÃO**⁶, JAQUELINE MELO **SOARES**⁷

1. Acadêmico do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Acadêmica do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 3. Acadêmica do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 4. Acadêmica do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 5. Farmacêutica. Doutora em Bioquímica e Imunologia - ICB/UFMG. Professora Titular do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 6. Odontóloga. Doutora em Ciências da Saúde-Farmacologia e Fisiologia - ICB/UFMG. Professora Titular do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 7. Veterinária. Doutora em Biologia Celular – ICB/UFMG. Professora Titular do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

* Avenida Itália, 3070, apto 106, Caruru, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160115. patgmotta@gmail.com

Recebido em 30/08/2016. Aceito para publicação em 05/11/2016

RESUMO

Introdução: A síndrome de Down (SD) é uma das mais frequentes anormalidades cromossômicas autossômicas numéricas, sendo a causa mais comum de déficit intelectual com caráter genético. A idade materna, a partir dos 35 anos, é o principal fator de risco. **Objetivo:** verificar a frequência de mães com idade igual ou superior a 35 anos com filhos portadores da SD na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais - APAE do município de Ipatinga-Minas Gerais. **Métodos:** estudo transversal realizado com 50 mães que possuem filhos portadores da SD. Foi realizada uma entrevista, coletando dados referentes às idades materna e paterna no início da gravidez, uso de drogas, acompanhamento pré-natal, diagnóstico, abortos prévios, entre outros. Os dados foram analisados no programa Epi-Info versão 3.5. **Resultados:** A idade mínima das mães foi de 16 anos e a máxima 47. Das 10 mães que declararam o uso de drogas durante a gestação, o tabaco foi o mais prevalente (80%). Verificou-se que 82% realizaram pré-natal e 66% ultrassonografia. Quanto ao diagnóstico, 62% foram feitos ao nascimento por meio da avaliação das características fenotípicas. Em 30,6% das mães foram verificados abortos prévios e 36% informaram intercorrências, sendo a hipertensão arterial sistêmica a principal. **Conclusão:** Nesse estudo, mais da metade da amostra estava em idade de risco no momento da concepção. O resultado condiz com a literatura atual, que acusa uma relação direta da SD com o avançar da faixa etária materna.

PALAVRAS-CHAVE: Trissomia do 21, idade materna, aneuploidia.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS) is one of the most common autosomal chromosomal abnormalities, being the most common cause of intellectual disability with genetic character.

Maternal age, from 35 years old, is the main risk factor. **Aim:** To determine the frequency of mothers aged over 35 years with DS children in the Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) - Association of Parents and Friends of Exceptional Children - from Ipatinga city, Minas Gerais. **Methods:** A cross-sectional study of 50 mothers who have children carriers of DS was carried out. An interview was conducted; data on maternal and paternal ages in early pregnancy, drug use, prenatal care, diagnosis, previous abortions, among others were collected. Data were analyzed using Epi Info version 3.5. **Results:** The minimum age of the mothers was 16 and the maximum 47 years old. Of the 10 women who said they had used drugs during pregnancy, tobacco use alone was the most prevalent (80%). 82% had prenatal and 66% of them had ultrasonography. Regarding diagnosis, 62% were made at birth by evaluating the phenotypic characteristics. In 30.6% of mothers previous abortions were checked and 36% reported complications, being systemic hypertension the main one. **Conclusion:** In this study, more than half of the sample was at risk of age at the time of conception. The result corroborate with the current literature, which demonstrate a direct DS relationship with advancing maternal age.

KEYWORDS: Trisomy 21, maternal age, aneuploidy.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é descrita como uma das mais frequentes anormalidades cromossômicas autossômicas numéricas, sendo a causa mais comum de deficiência intelectual com caráter genético (SOUZA *et al.*, 2015). A sua incidência é de 1 para cada 660 nascidos vivos (MALUF; RIEGEL, 2011).

A SD ocorre como trissomia livre (não-disjunção cromossômica) em 95% dos casos. Resulta de uma falha

na distribuição do material genético, que pode ocorrer quando os cromossomos homólogos ou as cromátides irmãs não se separam durante a meiose I ou meiose II, respectivamente. Essa alteração leva a formação de um par cromossômico supranumerário, o 21, derivando assim a nomenclatura trissomia do 21. Existem três variantes da síndrome detectáveis na cariotipagem: a trissomia simples, a translocação e o mosaicismo (TEMPSKI *et al.*, 2011).

O portador da SD apresenta manifestações clínicas que são decorrentes desse desequilíbrio genético, as quais são tanto de caráter funcional, quanto estrutural e cognitivo (TEMPSKI *et al.*, 2011).

É sabido que a faixa etária ideal para a reprodução está compreendida entre 18 e 35 anos. Após a mãe completar 35 anos a probabilidade de ocorrência de erros aumenta significativamente, incluindo as falhas que culminam na trissomia do 21. Essa relação é marcante, uma vez que gestantes com idade inferior a 25 anos apresentam risco inferior a 2% de apresentar uma gestação com feto portador de SD, já nas mulheres acima de 40 anos esse risco pode atingir a marca dos 35% (MORE; PERSAUD, 2008).

Diante da expressiva associação entre a idade materna avançada e a gestação de crianças com SD descrita na literatura, este estudo objetivou verificar a frequência de mães, quando gestantes, com idade igual ou superior a 35 anos que conceberam filhos portadores de tal deficiência na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE do município de Ipatinga-MG.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de caráter descritivo-analítico realizado na APAE do município de Ipatinga – MG.

Foram incluídas na pesquisa mães que possuem filhos portadores da SD os quais são atendidos nessa sede. Devido ao reduzido tamanho da população alvo, foi realizado um censo que envolveu cinquenta mães que frequentam a instituição.

Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram entregues, sendo efetivada a participação das mães, uma vez que preencheram o TCLE concordando em responder livremente a entrevista.

Foi realizada uma entrevista individual, em ambiente privativo com aplicação de um formulário estruturado composto de 12 questões, abordando dados referentes às idades materna e paterna correspondentes ao início da gravidez, intercorrências durante o período gestacional, uso de drogas, realização de exames pré-natais, ultrassonografia, como e quando foi diagnosticado a SD e se houve histórico de abortos ou deficiências mentais na família, incluindo a SD.

Após a coleta dos dados, esses foram processados e analisados por meio do programa estatístico Epi-Info

versão 3.5. Foi realizada análise descritiva por meio de tabelas de distribuição de frequências (frequências absolutas e percentuais), medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (mínimo, máximo e desvio padrão).

O estudo seguiu todos os princípios éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos, conforme Resolução CNS n°. 466/2012, e foi aprovado pelo CEP – UNILESTE sob o n° 80.372.14.

3. DISCUSSÃO

No total, cinquenta mães foram entrevistadas, as quais tinham filhos portadores da SD e que estavam cadastrados na APAE de Ipatinga – MG. Dentre essas, 36% estudaram da primeira a quarta série do Ensino Fundamental e a renda familiar, da maioria (64%), corresponde a cerca de um a dois salários mínimos.

Verificou-se que 82% das mães realizaram o pré-natal, tendo a maioria iniciado no primeiro mês (Tabela 1). Além disso, 92,7% realizaram as consultas até o quarto mês de gestação.

Tabela 1. Distribuição de frequência de acordo com a época de início da primeira consulta pré-natal das mães de filhos portadores da SD.

Mês de início do pré-natal	Frequência	Percentual
1º mês	18	43,9%
2º mês	11	26,8%
3º mês	9	22,0%
4º mês	0	0,0%
5º mês	1	2,4%
7º mês	1	2,4%
8º mês	1	2,4%
Total	41	100,0%

A maior parte das mães realizou a ultrassonografia durante o pré-natal (Figura 1).

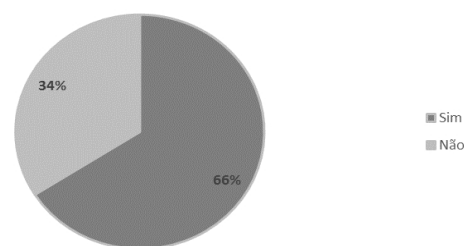


Figura 1: Distribuição da população avaliada de acordo com a realização da ultrassonografia durante o período gestacional.

Com relação ao uso de drogas lícitas e ilícitas dois anos antes e/ou durante o período gestacional foi observado que 10 mães fizeram uso de drogas (20%), sendo o uso do tabaco (80%) o mais evidenciado (Tabela 2). Não foi declarado o uso de crack e cocaína na amostra estudada.

Tabela 2: Distribuição de frequência das mães que declararam que fizeram uso de drogas pelo menos 2 anos antes ou durante a gestação.

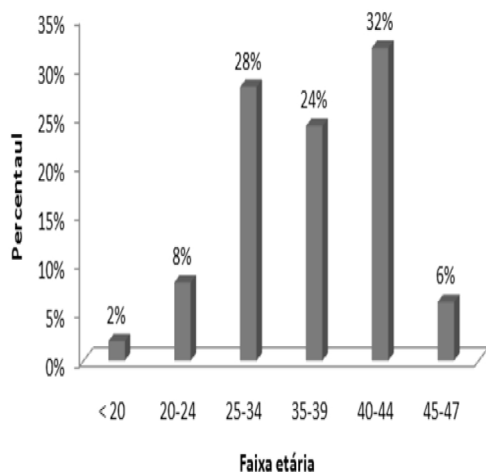
Uso de drogas	Frequência	Percentual
Cigarro	8	80,0%
Álcool	1	10%
Cigarro e maconha	1	10%
Total	10	100,0%

Na amostra em análise observou-se que 62% dos diagnósticos de SD foram feitos ao nascimento (Tabela 3), sendo que o método diagnóstico de escolha foi a observação das características fenotípicas do recém-nascido (74%). Apenas em um caso o diagnóstico foi feito no período intrauterino (2%). Além disso, o diagnóstico foi confirmado por exame do cariótipo em 24% dos casos.

Tabela 3. Distribuição de frequência quanto à época do diagnóstico de síndrome de Down na amostra avaliada.

Época do diagnóstico da SD	Frequência	Percentual
Durante a gestação	1	2,0%
Ao nascimento	31	62,0%
Até 1 ano	11	22,0%
1 a 5 anos	6	12,0%
Após 5 anos	1	2,0%
Total	50	100,0%

Nessa pesquisa, a média da idade paterna verificada foi de 38,4 anos com o mínimo de 18 e o máximo de 70 anos. Em apenas 10% dos casos houve história familiar positiva de SD e com relação a presença de abortos, 30,6% das mães relataram tal evento em gestação anterior.

**Figura 2.** Distribuição de faixa etária, quando da confirmação da gestação das mães de filhos portadores de síndrome de Down

Com relação às intercorrências durante o período gestacional, 36% das mães informaram a presença de episódios even-

tuais. Dentre essas, a mais citada foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) com 22,3%, seguida pelas intercorrências de ameaça de aborto, hiperêmese gravídica e pré-eclâmpsia, com ocorrência de 4% em média para cada um dos eventos.

Quanto ao suporte de outros profissionais, além dos disponibilizados na Instituição da APAE, 46% das mães declararam fazer uso desse recurso para otimizar o desenvolvimento do portador. Foi relatado acompanhamento multidisciplinar com diversos profissionais da área da saúde como fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, neurologistas, psiquiatras, cardiologistas, endocrinologistas e pediatras.

No que diz respeito à distribuição de faixa etária, no período que confirmaram a gravidez, verificou-se que a idade mínima foi de 16 e a máxima de 47 anos, o que resultou em uma média de idade de 35,2 anos. Além disso, de acordo com os resultados apresentados na Figura 2, 32% das mães apresentavam idade entre 40 e 44 anos. Ao avaliar as mães com idade igual ou superior a 35 anos, observou-se um percentual de 62% da amostra estudada.

4. DISCUSSÃO

Vários fatores influenciam de maneira negativa o período gestacional, mas poucos estudos relatam a prevalência de parâmetros de risco específicos como é o caso da idade materna elevada. Esses fatores podem contribuir de maneira significativa com o êxito ou as falhas, durante o desenvolvimento embrionário/fetal. Entretanto, tais fatores, podem ser controlados por meio de programas de orientação e acompanhamento às gestantes. Apesar de a cobertura pré-natal ter-se ampliado na rede pública, o intervalo entre as consultas e os serviços oferecidos são ainda insuficientes e podem contribuir com a condição de risco (LIMA *et al.*, 2014).

Apesar dos dados encontrados na literatura para a SD, é sabido que a escolaridade e o acesso à informação podem impactar, sobremaneira, em parâmetros correlacionados com a saúde e o bem-estar (ALMEIDA; MOREIRA; TEMPSKI, 2013). Esse fato poderia explicitar uma eventual falta de informação por parte destas mães sobre o que é considerado um dos principais fatores causadores da SD, a idade materna avançada.

Outra realidade evidenciada foi a baixa renda da amostra em análise, sendo que 80% das mães declararam renda familiar de até dois salários mínimos, o que corrobora com dados da literatura (FIGUEIREDO; ROSSONI, 2008). A presente realidade limita o acesso aos profissionais de saúde e consequentemente aos cuidados essenciais, podendo atrasar e até limitar o desenvolvimento neuropsicomotor do portador da trissomia.

Segundo o estudo Nascido no Brasil em 2011 e 2012, a realização da assistência pré-natal foi de 98,7%, sendo que 75,8% das mulheres iniciaram antes da 16ª semana gestacional. Essa relevante abrangência foi notada nessa pesquisa, na qual a grande maioria das mães realizou o pré-natal com uma cobertura de 82%, dessas 92,7% iniciaram antes do quarto mês, ou seja, antes da 16ª semana, com predomínio notável logo após o diagnóstico de ges-

tação, no primeiro mês, totalizando 43,9%. Tais parâmetros influenciam positivamente a gestação, sobretudo para fetos portadores de SD, uma vez que o diagnóstico precoce constitui a estratégia mais eficiente para se abordar tal anomalia, de maneira a garantir aceitação familiar, suporte terapêutico e acompanhamento desde a vida antenatal (PAVARINO-BERTELLI *et al.*, 2005).

Para aumentar as chances de diagnóstico precoce de aneuploidias, o rastreamento ultrassonográfico (US) desponta como um forte aliado e deve ser realizado idealmente no final do primeiro trimestre gestacional, pelas vantagens do diagnóstico precoce e por apresentar, comparativamente, maiores taxas de detecção. Trata-se de um método amplamente utilizado, sendo a translucência nucal (TN) um marcador isolado de maior sensibilidade para identificação da SD (PERALTA; BARINI, 2011). Na amostra em questão, 66% das gestantes fizeram uso da US como exame de rastreamento durante a assistência pré-natal. Outro indicador na US de aneuploidia é a medida do osso nasal, tendo em vista que os fetos com SD têm um atraso na ossificação dessa estrutura (COSSI *et al.*, 2008). Em contrapartida, foi demonstrado no presente estudo que a maior parte da amostra realizou o rastreamento US no período ideal para avaliação, no final do primeiro trimestre (45,2 %), porém não foram detectadas alterações no exame. Quando o parâmetro US está associado à idade materna, a sensibilidade do diagnóstico por imagem é maior em cerca de 75 a 80%.

Apesar da TN perder sensibilidade com o avançar da idade gestacional, existe benefício ao se utilizar os exames de imagem na segunda metade do segundo trimestre, pois torna-se possível a identificação de anomalias estruturais adicionais, avaliação morfológica, que auxiliariam no diagnóstico da SD (BENACERRAF, 2001). A partir do momento que algum teste de triagem evidenciar a possibilidade de SD torna-se necessário a confirmação através de análise genética, a obtenção de amostra para tais exames são invasivas e possuem indicação restrita, devido aos riscos, inclusive o de abortamento (SOMMER; HENRIQUE-SILVA, 2008).

A ocorrência de um filho com SD é ao acaso, sem distinção de raça ou sexo. Contudo, em algumas famílias pode-se notar maior frequência dessa síndrome. O risco de reincidência de trissomias é 0,75% maior considerando-se somente as idades materna e gestacional (NICOLAIDES; FIGUEIREDO, 2004). Sendo assim, em uma mulher de 35 anos com história prévia de SD, o risco na 12ª semana de gestação aumenta de um em 249 (0,40%) para um em 87 (1,15%); entretanto, para uma mulher de 25 anos, o risco aumenta de um em 946 (0,106%) para um em 117 (0,855%). Ainda que pouco comum, atingindo cerca de 5% dos casos, evidências científicas sugerem que a recorrência é cromossomo específica; portanto, o mecanismo mais provável é o mosaicismos em um dos genitores ou a presença de al-

guma alteração genética que interfere na não disjunção cromossômica, na maioria dos casos. Em conformidade com esses dados, a presente pesquisa demonstrou pouca influência da hereditariedade nos casos de SD, visto que em 90% dos casos não houve relatos de história familiar da doença.

Alguns fatores externos incluindo o tabagismo, o uso de álcool, as drogas ilícitas, a radiação e outros, têm sido propostos como possíveis causadores de aneuploidias (FRIAS *et al.*, 2002). No estudo realizado, das 50 mães entrevistadas, 20% fizeram o uso de drogas dois anos antes ou durante a gestação. Houve relato do consumo de tabaco, de maconha e de álcool, sendo que a droga mais frequentemente utilizada foi o cigarro.

A suspeita de SD ocorre frequentemente através de achados morfológicos na avaliação do feto e/ou do recém-nascido (KAMINKER; ARMANDO, 2008). As malformações cardíacas estão presentes em 40 a 50% dos pacientes, sendo das alterações morfológicas as mais frequentes e correspondem a principal causa de mortalidade precoce (BRAVO-VALENZUELA, 2011).

Diante das diversas características morfológicas e clínicas apresentadas ao nascer, a maioria dos portadores, no presente estudo, foi diagnosticada nesse período, sendo que o principal método diagnóstico utilizado foi a avaliação das características morfológicas (74%).

O cariótipo é indispensável na confirmação do diagnóstico da SD, somente através dele é possível a visualização do cromossomo supranumerário. Na amostra estudada, este foi realizado em apenas 24% dos casos e deixa evidente a baixa adesão, por vários motivos, na confirmação do diagnóstico clínico. A SD, como já mencionado, pode ocorrer por meio de trissomia simples, translocação e mosaico. Dessa forma, torna-se fundamental o estudo cromossômico para que, de posse da confirmação laboratorial, o profissional da saúde possa atuar no aconselhamento genético da família. Pois somente através do estudo citogenético familiar será possível avaliar se é uma forma casual ou herdada de não disjunção cromossômica. Além disso, o esclarecimento auxilia na aceitação e superação do diagnóstico da síndrome pelos familiares (BRASIL, 2012).

Em análise transversal de caráter descritivo-analítico, constatou-se que a idade das mães com filhos portadores de SD resultou em uma média de 35,2 anos. Dessa forma, observou-se que na APAE do município de Ipatinga, apesar do elevado desvio padrão do estudo, a maioria das mães engravidou com idade superior a 35 anos de idade. Este fato corrobora os dados da vigente literatura, já que a idade da mãe é tida como fator básico no risco associado à prevalência da SD, demonstrando que a expectativa do nascimento de uma criança com tal síndrome geralmente se eleva mediante a progressão da idade materna (SANTOS; FRANCESCHINI; PRIORE, 2006).

A incidência da SD possui relação direta com a idade

materna, sendo que esta é considerada avançada para as mulheres que são mães acima dos 35 anos de idade. A associação da SD com a idade materna avançada está relacionada ao fato da mulher nascer com todos os ovócitos formados, os quais permanecem bloqueados na prófase I da meiose desde antes do nascimento até a ovulação. Um determinado ovócito pode permanecer nesse estágio de desenvolvimento suspenso até o período anterior à ovulação. Quanto maior a faixa etária da mulher, mais predisposta ela estará a desenvolver uma gravidez trissômica, devido ao envelhecimento dos ovócitos, provavelmente em função da destruição das fibras cromossômicas ou pela deterioração do centrômero (BURNS; BOTTINO, 1991).

A chance de uma mulher entre 35 e 39 anos gerar um filho portador da SD é aproximadamente 6,5 vezes maior do que entre 20 e 24 anos, sendo que esse risco aumenta para 20,5 vezes quando a mulher atinge a idade de 40 a 44 anos (SANTOS; FRANCESCHINI; PRIORE, 2006). Na presente pesquisa, o número de mães com filhos portadores da SD entre 40 e 44 anos de idade foi superior aos das mães com 35 a 39 anos, em concordância com os dados literários. Esses dados demonstram que existe uma relação direta da idade materna avançada com o nascimento de crianças portadoras da SD (BERTHOLD *et al.*, 2004).

Considera-se que a idade materna ideal para a reprodução seja dos 18 aos 35 anos. Em mulheres com idade inferior a 25 anos, em torno de 2% das gestações são de fetos aneuploides, nas mulheres acima de 40 anos esse número sobe para aproximadamente 35% (NAKADONARL; SOARES, 2006). Segundo a avaliação da amostra estudada, as mulheres com idade inferior a 25 anos corresponderam a 10% dos casos e aquelas acima de 40 anos, atingiu 38% dos casos, em acordo com o relatado na literatura (BERTHOLD *et al.*, 2004).

Atualmente sabe-se que a idade paterna também influencia, mesmo que menos pronunciadamente em relação à idade materna, na concepção de filhos com SD (GRIFFITHS *et al.*, 2002). Estima-se que em cerca de 1/3 das trissomias a não disjunção ocorre na gametogênese paterna. Uma possível especulação é a existência de um acúmulo de mutações durante as repetidas divisões mitóticas da espermatogênese²³. No presente estudo, a média de idade paterna encontrada foi de 38,4 anos, o que não corroborou com a literatura, já que há um aumento no risco de SD entre pais com idade considerada mais elevada, maior ou igual a 55 (KAZAURA; LIE, 2002).

A intercorrência gestacional mais retratada na presente pesquisa foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), em 22,3% dos casos. Em consonância com os dados apresentados, a literatura relata que essa patologia é a mais frequente na gestação, com prevalência de 10 a 22%, ocorrendo principalmente em mulheres com idade

avançada (GONÇALVES; MONTEIRO, 2012). Quando crônica, é quatro vezes mais comum acima dos 35 anos, em comparação com a faixa etária dos 30 aos 34 anos. Outro distúrbio hipertensivo evidenciado no estudo foi a pré-eclampsia (4%), que também coincide com dados nacionais, na população obstétrica geral tem prevalência de 3 a 4% e na população maior de 40 anos aumenta para 5 a 10%. Os autores associam essa prevalência aumentada com a idade, devido ao comprometimento vascular decorrente do envelhecimento (VERBERG *et al.*, 2005). As gestantes supracitadas carecem de um cuidado obstétrico rigoroso, uma vez que níveis pressóricos elevados podem precipitar o descolamento prematuro de placenta, coagulação intravascular disseminada, hemorragia cerebral, falência hepática e renal, com 60 a 86% de mortalidade materna⁵.

No que tange a hiperêmese gravídica (HG), que correspondeu a 4% dos casos no presente estudo, sua causa tem suporte na presença de níveis elevados de gonadotrofina coriônica humana (HCG). A HG tem maior incidência em gestações com níveis elevados de HCG e já foi observado que em gestações de filhos com SD há maior prevalência de níveis elevados desse hormônio (VERBERG *et al.*, 2005).

Baseado numa análise simples do estudo observa-se redução na taxa de ameaça de aborto com o avançar da idade, mas deve-se levar em consideração a faixa etária de maior número de concepções em mulheres, que corresponde à faixa etária de até 30 anos.

5. CONCLUSÃO

Os dados deste estudo evidenciaram que a maioria da amostra estudada estava em idade de risco no momento da concepção. Tal resultado converge com a literatura atual, já que existe uma relação direta da SD com o avançar da idade materna. Mediante o conhecimento dessa realidade faz-se necessário campanhas de esclarecimento para a população a respeito dos riscos oriundos de uma gravidez em idade avançada e orientação com relação aos cuidados preventivos em uma futura gestação.

REFERÊNCIAS

- [01] ALMEIDA, M. D; MOREIRA, M. C. S.; TEMPSKI, P. Z. A intervenção fisioterapêutica no ambulatório de cuidado a pessoa com síndrome de Down no Instituto de Medicina Física e Reabilitação HC FMUSP. *Acta fisiátrica*, v. 20, n. 1, 2013.
- [02] BENACERRAF, B. R. *Diagnóstico Ultra-Sonográfico das Síndromes Fetais*. Rio Janeiro: Editora REVINTER Ltda, 2001. 466p.
- [03] BERTHOLD, T. B. *et al.* Síndrome de Down: aspectos gerais e odontológicos. *Rev. Cien. Méd. Biol.*, v. 3, n. 2, p. 252-260, 2004.
- [04] BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretriz de atenção à pessoa com síndrome de Down*. Secretaria de Atenção à

- Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Brasília, 2012.
- [05] BRAVO-VALENZUELA, N.J.M. et al. Recuperação pômbero-estatural em crianças com síndrome de Down e cardiopatia congênita. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, v. 26, n.1, p. 61-68, 2011.
- [06] BURNS, G. W.; BOTTINO, P. J. *Genética*. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1991. 381p.
- [07] COSSI, P. S. et al. Medida do comprimento do osso nasal entre 11 e 15 semanas de gestação em uma população brasileira: estudo preliminar. *Radiologia Brasileira*, v. 41, n. 3, p. 155-158, 2008.
- [08] FIGUEIREDO, P. P.; ROSSONI, E. O acesso à assistência pré-natal na atenção básica à saúde sob a ótica das gestantes. *Rev. Gaúcha Enferm.*, v.29, n.2, p.238-45, 2008.
- [09] FRIAS, S. et al. Detection of mosaicism in lymphocytes of parents of free trisomy 21 offspring. *Mutation Research*. v. 520, p. 25-37, 2002.
- [10] GONÇALVES, Z. R.; MONTEIRO, D. L. M. Complicações maternas em gestantes com idade avançada. *Femina*, v. 40, n. 5, p. 275-279, 2012.
- [11] GRIFFITHS, A. J. F. et al. *Introdução à Genética*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.521-47. 794p
- [12] KAMINKER, P.; ARMANDO, R. Síndrome de Down. Primeira parte: enfoque clínico-genético. *Arch Argent Pediatr*, v. 106, n. 3, p 249-259, 2008.
- [13] KAZAURA, M. R; LIE, R. T. Down's syndrome and paternal age in Noruega. *Pediatric and Perinatal Epidemiology*, v. 16, p. 314-9, 2002.
- [14] LIMA, B. et al. Prevalência de fatores de risco entre gestantes do município de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil, no ano de 2010. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, v.6, n. 2, p. 34-40, 2014.
- [15] MALUF, S. W.; RIEGEL, M. *Citogenética Humana*. Porto Alegre: Artmed, 2011; p. 71-79.
- [16] MOORE, K. L.; PERSAUD, T.V.N. *Embriologia Clínica*. 8ª edição, editora Elsevier, 2008, 536p.
- [17] NAKADONARI, E.K.; SOARES, A.S. Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. *Arq Mudi*. v. 10, n. 2, p. 5-9, 2006.
- [18] NICOLAIDES, K. H.; FIGUEIREDO, D. B. O exame ultra-sonográfico entre 11-13+ 6 semanas. *Fetal medicine Foundation*, 2004.
- [19] PAVARINO-BERTELLI, E. C. et al. Recentes avanços moleculares e aspectos genético-clínicos em síndrome de Down. *Rev Bras Med.*, v. 62, p. 401-8, 2005.
- [20] PERALTA, C. F. A.; BARINI, R. Ultrassonografia obstétrica entre a 11ª e a 14ª semanas: além do rastreamento de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet.*, v. 33, n. 1, p. 49-57, 2011.
- [21] SANTOS, J. A.; FRANCESCHINI, S. C. C.; PRIORE, S. E. Curvas de crescimento para crianças com Síndrome de Down. *Rev Bras Nutr Clin*, v. 21, n. 2, p. 144-8, 2006.
- [22] SOMMER, C. A.; HENRIQUE-SILVA, F. Trisomy 21 and Down syndrome: a short review. *Brazilian Journal of Biology*, v. 68, n. 2, p. 447-452, 2008.
- [23] SOUZA, A. B. et al. Caracterização do desempenho funcional de indivíduos com Síndrome de down. *Rev Ter Ocup Univ São Paulo*, v.26, n.1, p.102-8, 2015.
- [24] TEMPSKI, P. Z. et al. Down Syndrome health care protocol - IMREA/HCFMUSP. *Acta Fisiatr*, v. 18, n. 4, p. 175-86, 2011.
- [25] VERBERG, M. F. G. et al. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human Reproduction Update*, v. 11, n. 5, p. 527-539, 2005.