

UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE
CAMPINAS

BC/4596
IB/80278

MESTRADO

INSTITUTO DE BIOLOGIA

1981

LÊDA LUZIA ALVES DE SENA

SINAIS CLÍNICOS ASSOCIADOS A ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS E DEFICIÊNCIA MENTAL

Dissertação apresentada ao Instituto
de Biologia da Universidade Estadual
de Campinas para a obtenção do título
de Mestre em Biologia.

Orientador :
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman

CAMPINAS
1981

T/UNICAMP

Se55_s

UNICAMP
RIRI QUATEC A CENTRAL

200m

LEDA LUZIA ALVES DE SENA

SINAIS CLÍNICOS ASSOCIADOS A ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS E DEFICIÊNCIA
MENTAL

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biologia da Universida-
de Estadual de Campinas para a obten-
ção do título de Mestre em Biologia.

Orientador:
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman

CAMPINAS
1981

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
UNICAMP

Classif.	T
Autor	Se SSA
V	Ex.
Ex.	
Tombo	BC/4596
	IB/478

IB/80278
BC/4596

Orientador: Prof. Dr. BERNARDO BEIGUELMAN
Prof. Titular e Chefe do Departamento de
Genética Médica da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campi
nas.

Para Joca, um irmão excepcional.

Aos meus pais agradeço, não só existir,
como também a oportunidade de ter chegado até
aqui, a despeito de todos os seus sacrifícios.

A dois seres humanos maravilhosos que se foram desta vida, Profa. Dra. Heleneide Resende Nazareth e Jaime Fernandes Medeiros, a minha homenagem maior.

Àqueles eternamente crianças a minha
gratidão e mais profundo respeito.

A G R A D E C I M E N T O S

Ao Prof. Dr. Bernardo Beiguelman, pela orientação segura, pelo estímulo pessoal e pelo indiscriminado apoio durante a realização deste trabalho, sem os quais não teria chegado até aqui.

Ao Prof. Diórgenes da Cunha Lima, Magnífico Reitor da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pela oportunidade de aperfeiçoamento científico.

À Profa. Alcina Marieta de Lima, Chefe do Departamento de Biologia do Centro de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pelo crédito de confiança.

À Profa. Dra. Eloiza Helena Tajara, pela delicadeza com que nos cedeu os dados da sua Tese de Doutorado para que fossem utilizados comparativamente aos deste trabalho.

Aos Srs. Brasília de Castro e Silvano Lopes de Castro, Presidentes das Associações de Pais e Amigos dos Excepcionais de Araras, SP e Campinas, SP, respectivamente, extensivo aos seus valorosos auxiliares, pela acolhida e ajuda na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Walter Pinto Júnior, Professor Adjunto do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pelos ensinamentos de clínica e pelo apoio na computação dos nossos dados

Ao Prof. Dr. Antonio Sérgio Ramalho, Livre Docente do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela amizade e exemplos de vida pessoal e científica.

À Profa. Dra. Solange Bento Farah, Profa. Assistente do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela gratificante amizade e pelas contribuições científicas.

À Profa. Christine Hackel, Professora Assistente do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela disponibilidade com que nos auxiliou na computação dos nos dados e pela irrestrita amizade.

À Dra. Mércia B.C. Tresoldi, Médica Assistente da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, Campinas, pela atenciosa colaboração e apoio para a execução deste trabalho, junto a APAE de Campinas.

Aos Drs. Tarcísio José de Almeida Moura e Ceres Bittencourt Moura, pelo estímulo e pela amizade.

Aos Dr. Paulo Adolpho Teixeira e Profa. Rosa Chelminski Teixeira, pelo apoio pessoal e pelos exemplos de vida profissional.

À Pedagoga Sylvia Beiguelman, pela delicadeza com que sempre nos recebeu em sua casa, durante a fase de correção deste trabalho, a despeito das suas atribuições decorrentes da enfermidade que limitava a vida profissional do seu marido à própria casa.

Aos amigos, colegas e funcionários do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, que ou por suas amizades ou pela contribuição direta e prática tornaram possível e agradável o nosso desempenho.

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO	1
II - CASUÍSTICA E MÉTODOS	10
II.1. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA	10
II.2. A AVALIAÇÃO DO QUOCIENTE INTELECTUAL.....	10
II.3. O ESTUDO CLÍNICO	13
II.4. MÉTODOS ESTATÍSTICOS	15
III - RESULTADOS	23
IV - DISCUSSÃO	41
IV.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	41
IV.2. A DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O Q.I. E O NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS.....	43
IV.3. O SEXO, A IDADE E O Q.I.	44
IV.4. AS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	47
IV.5. A SÍNDROME DE DOWN	50
V - SUMÁRIO E CONCLUSÕES	52
VI - BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUÇÃO

A deficiência mental não é uma manifestação clínica homogênea, já que sob essa designação são rotulados desde indivíduos com quociente intelectual no limite inferior da normalidade (Q.I. 85) até aqueles com déficit de inteligência muito grave (Q.I. inferior a 20). Além disso, é suficientemente sabido que a deficiência mental pode resultar tanto de fatores etiológicos predominantemente genéticos, quanto de causas preponderantemente de origem ambiente.

Dentre as causas genéticas determinadoras de deficiência mental, as aberrações cromossômicas têm papel proeminente (GARRARD, 1968; COREY *et al.*, 1971; NEWTON *et al.*, 1972a,b; SCOTT & THOMAS, 1973) em consequência da alta associação entre as aberrações numéricas e estruturais, mormente dos autossomos, com retardamento mental (LEVINE, 1971; BEIGUELMAN, 1981a).

Outra fonte genética de deficiência mental são os erros inatos do metabolismo, pois dentre as quase duas centenas de heredopatias com transmissão monogênica, cujo efeito alélico primário é uma alteração de atividade enzimática, mais de cem estão associadas à deficiência mental (EFRON, 1965a,b; CARTER *et al.*, 1967 ;

HSIA *et al.*, 1968; BONDY & ROSENBERG, 1969; THOMAS & SCOTT, 1973; WANNMACHER, 1973; STANBURY *et al.*, 1978).

Também é apreciável o número de síndromes com transmissão monogênica, cujo efeito primário do gene responsável ainda é desconhecido, que incluem, regularmente, entre os seus sinais clínicos, a deficiência mental. É o caso, por exemplo, da síndrome de Apert, da síndrome de Menke, da esclerose tuberosa de Bourneville, da hidrocefalia ligada ao cromossomo X, da síndrome de Sjögren-Larsson, da síndrome de Prader-Willi, da ataxia telangiectásica, para só mencionar algumas dentre as setenta (10 autossômicas dominantes, 39 autossômicas recessivas e 21 ligadas ao cromossomo X) arroladas por SCOTT & THOMAS (1973).

Ainda no concernente às causas genéticas de deficiência mental não se pode deixar de mencionar o efeito poligênico, já que os estudos de gêmeos e de amostras de populações doentes e normais, levando em conta a taxa de consangüinidade e a distribuição aproximadamente normal dos valores de Q.I., trazem claras evidências da existência de efeito de herança multifatorial (ALLEN, 1958; STERN, 1960; SALDANHA, 1967; ZERBIN-RÜDIN, 1969).

Em relação aos fatores etiológicos de deficiência mental que são predominantemente de origem ambiente, não podem deixar de ser mencionados, pela sua importância, a hipóxia ou a anóxia e os traumatismos antes, durante e depois do parto, a desnutrição, bem como o "kernicterus" e as infecções bacterianas ou a vírus que afetam o sistema nervoso central deixando, muitas vezes,

seqüelas graves, como é o caso das meningoencefalites (KIRMAN & ANGELI, 1970; KRYNSKI, 1972). Também não podem deixar de ser citadas dentre as causas de deficiência mental de origem exógena, a exposição do embrião ou do feto a infecções como a rubéola, a sífilis, a toxoplasmose, ao vírus da inclusão citomegálica, ao vírus herpes, dentre as mais freqüentes, bem como a sua exposição à irradiação ou a medicamentos teratógenos (JACKSON & FISCH, 1958; WARKANY & KALTER, 1961; HANSHAW, 1970, 1973; RUDOLPH & DESMOND, 1972)

Em consequência do exposto, portanto, não deve causar surpresa a verificação de que os resultados das investigações a respeito da freqüência relativa dos diferentes fatores etiológicos da deficiência mental revelem usualmente, valores discordantes. É o caso, por exemplo, da síndrome de Down, a respeito da qual os dados da literatura pertinente sobre a sua prevalência em instituições para deficientes mentais mostram valores que variam desde 2% até 10% (GARRARD, 1968).

De fato, tendo em vista que as aberrações autossômicas estão, geralmente, associadas a valores de Q.I. inferiores a 50, está claro que um dos fatores capazes de influir na proporção de deficientes mentais com tais anomalias dependerá da distribuição do Q.I. na amostra estudada. Assim, nos dados de DRILLIEN *et al.* (1966) a freqüência de síndrome de Down entre deficientes mentais com Q.I. entre 55 a 69 foi de apenas 1,67%, enquanto que entre aqueles com Q.I. abaixo de 54 a proporção de pacientes com essa síndrome se elevou a 33,3%.

Outro exemplo no mesmo sentido pode ser tirado da comparação entre os dados de COREY *et al.* (1971) e os de NEWTON *et al.* (1972a,b), os primeiros trabalhando com pacientes de escolas para deficientes mentais do Canadá e os últimos em pacientes de hospitais ingleses. Assim, enquanto COREY *et al.* (1971) assinalaram 5,9% de casos com aberrações cromossômicas entre 1375 pacientes, NEWTON *et al.* (1972a,b) observaram quase o dobro dessa frequência (10,2%) nos 1225 doentes por eles examinados.

Por outro lado, considerando que a maioria das anomalias que afetam os cromossomos sexuais, quando associadas a deficiência mental provocam déficit mínimo (GUSTAVSON & ÅKESSON, 1961; LEVINE, 1971; BEIGUELMAN, 1981a), está claro que, em uma amostra de deficientes mentais com inteligência limítrofe (Q.I. entre 68 e 85) e aberrações cromossômicas, serão mais prováveis aqueles com anomalias afetando os cromossomos sexuais do que os portadores de aberrações autossômicas.

O mesmo argumento, aqui fornecido para explicar as variações das frequências de deficientes mentais com aberrações cromossômicas em diferentes amostras, é extensivo aos casos cuja deficiência é determinada por erros inatos do metabolismo ou por efeito pleiotrópico de genes não determinadores de erros enzimáticos conhecidos, bem como aos casos cuja deficiência mental surge como seqüela de doenças que afetam o sistema nervoso central durante o período de gestação, neonatal ou pós-natal. Isso porque, nesses casos o Q.I. geralmente assi

nalado é inferior a 50.

Se a distribuição dos valores de Q.I. nas amostras de deficientes mentais é um dos fatores capazes de influir nas freqüências relativas das causas dessa manifestação patológica, é bem verdade, também, que tais freqüências devem depender tanto da composição genética, quanto da estrutura sócio-econômica das populações das quais as amostras procedem. Assim, é fácil vislumbrar que as diferenças raciais relacionadas às freqüências de alelos responsáveis pela determinação de erros metabólicos devem ter reflexos óbvios na prevalência dessas alterações entre os deficientes mentais.

No concernente às condições sócio-econômicas, parece igualmente óbvio que os casos de deficiência mental resultantes de infecções que afetam o sistema nervoso central, de desnutrição, de complicações não tratadas ou mal tratadas durante a gestação, de hipóxia, anóxia, "kernícterus", traumatismos durante o parto, etc., sejam mais freqüentes em populações com baixos padrões de alimentação, habitação, vestuário e higiene, e com assistência médica deficiente ou ausente, do que naquelas em que tais padrões são altos. Em outras palavras, a prevalência de deficiência mental oriunda de causas genéticas deve aumentar à medida que as provocadas por fatores exógenos diminuem, já que as primeiras, além de não serem passíveis de erradicação, podem, inclusive, sofrer um aumento real nas populações mais favorecidas.

De fato, sabendo-se que a idade

média das gestantes é mais alta nas camadas sociais mais favorecidas (STERN, 1960), e tendo em conta que a idade materna está positivamente correlacionada com a incidência de anomalias congênitas, determinadas por aberrações cromossômicas ou não, bem como o retardamento mental (LEVINE, 1971), é plausível esperar maior proporção de deficientes mentais com aberrações cromossômicas em populações com maior nível sócio-econômico.

No Brasil são raros os estudos genético-clínicos sobre deficientes mentais e, com exceção da pesquisa de TAJARA (1979), que definiu a população de deficientes mentais sob investigação, e realizou a análise de cariótipo apenas naqueles que, clinicamente, tinham indicação para a feitura de um estudo cromossômico, nenhuma outra pesquisa, seja no país, seja no estrangeiro, teve essas preocupações. Em vista disso, pode-se dizer, sem risco de erro, que até o presente, apenas o trabalho de TAJARA (1979) não incorreu nas falhas metodológicas apontadas nas páginas anteriores, as quais fazem com que os estudos genético-clínicos de deficientes mentais sejam meras descrições de amostras, com composição heterogênea e muitas vezes instável, que conduzem a resultados discordantes e de certa forma inúteis, quanto à frequência relativa dos diferentes fatores etiológicos da deficiência mental, em que pese a laboriosidade da maioria deles.

TAJARA (1979), que estudou do ponto de vista citogenético 84 oligofrênicos matriculados na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de

São José do Rio Preto, SP, os quais apresentavam pelo menos um sinal clínico associado a aberrações cromossômicas, constatou que 39,3% deles eram aneuplóides e/ou possuíam uma aberração cromossômica estrutural. Nos dados colhidos por essa autora foi possível verificar, ainda, que os pacientes com menos de sete sinais clínicos notadamente associados a aberrações cromossômicas tiveram cariótipo normal, independentemente do Q.I. que apresentavam. Já entre os pacientes com no mínimo sete sinais clínicos usualmente associados a aberrações cromossômicas pôde-se constatar uma nítida correlação negativa entre a presença de cariótipo anômalo e os valores de Q.I., sendo a proporção de cariótipos anormais muito elevada entre os deficientes mentais com Q.I. menor que 52.

A importância prática dos achados de TAJARA (1979), caso confirmados em pesquisas mais amplas, é notável, já que eles indicam a possibilidade de delineamento de critérios mais consistentes para a recomendação de estudos cromossômicos, sempre dispendiosos, em deficientes mentais. Levando-se, pois, em consideração esse trabalho, que constituiu o marco inicial de uma linha de pesquisa estabelecida no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, passou a ser importante explorar outros aspectos do mesmo problema e ser atraente continuar na mesma linha de investigação, mormente porque era alta a proporção de pacientes com síndrome de Down na amostra dessa autora. Obviamente, uma proporção alta de casos de síndrome de Down na amostra sob estudo implica, obrigatoriamente, em um aumento da pro-

porção de cariótipos anômalos entre os pacientes pertencentes à faixa de Q.I. inferior a 52, bem como naqueles cujo quadro clínico revela numerosas malformações e outros sinais associados a aberrações cromossômicas.

Por isso o presente trabalho visou ao estudo genético-clínico de uma amostra de deficientes mentais pertencentes a uma população específica, qual seja, daqueles matriculados ou aguardando matrícula, embora já inscritos, em instituições do nível das mantidas pelas Associações de Pais e Amigos de Excepcionais (APAE). Essas instituições são entidades civis sem fins lucrativos, cujos objetivos gerais são assistenciais e, principalmente, educacionais, visando à habilitação, ao bem-estar e à integração sócio-familiar dos excepcionais. A admissão das crianças nas suas escolas é feita segundo os objetivos gerais da entidade. Assim, por exemplo, os pacientes com déficit motor muito grave, apesar de tratados no setor de fisioterapia não são aceitos na escola, que se destina apenas aos deficientes educáveis, treináveis e semi-dependentes, além dos deficientes da audio-comunicação. De modo análogo, crianças com Q.I. acima de 70 são, em geral, após algum tempo, encaminhadas para as classes especiais das escolas de primeiro grau criadas pelo Ministério da Educação e Cultura.

Definida desse modo a população da qual se estudou uma amostra, fica claro que houve restrição de número e ao tipo de pacientes analisados, uma vez que foram incluídos apenas deficientes mentais com idades variando entre 6 e 30 anos, geralmente sem problemas

motores graves e com Q.I. muito freqüentemente superior a 20, mas inferior aos dos indivíduos que freqüentam as classes especiais das escolas do primeiro grau.

Com o estudo genético-clínico dessa amostra específica pretendeu-se alcançar os seguintes objetivos a serem ampliados, futuramente com estudos laboratoriais e anamnéticos:

1) Estimar a freqüência de pacientes com deficiência mental, cujo quadro clínico sugere aberrações cromossômicas numéricas e/ou estruturais segundo o Q.I.

2) Analisar a distribuição dos pacientes segundo o número de sinais clínicos sabidamente associados a aberrações cromossômicas e o Q.I., incluindo ou não aqueles com o quadro clínico da síndrome de Down.

3) Verificar a existência de correlações entre o Q.I. e dados quantitativos dos pacientes portadores de deficiência mental, ou seja, a idade, dados biométricos e número de sinais clínicos sabidamente associados a aberrações cromossômicas.

4) Comparar os nossos resultados com os da literatura pertinente, especialmente com os obtidos por TAJARA (1979).

II - CASUÍSTICA E MÉTODOS

II.1. Descrição da amostra estudada

Durante a realização deste trabalho a autora examinou um total de 214 pacientes com deficiência mental, matriculados e freqüentando regularmente a escola ou aguardando matrícula, mas já inscritos nas APAEs das cidades paulistas de Araras e Campinas. Do total das duas amostras foram excluídos 32 pacientes, quatro dos quais por terem sido transferidos para as classes especiais das escolas do primeiro grau. Os demais tiveram que ser excluídos por ser impossível a avaliação de seus quocientes intelectuais.

A amostra final contou, pois, com 182 pacientes dos quais 112 eram do sexo masculino e 70 do sexo feminino, cuja distribuição de acordo com o sexo, a idade e o Q.I. se encontra na tabela II.1.

A idade dos pacientes variou entre 6 e 30 anos com média de 15,6 anos e desvio padrão de 4,9 anos. O Q.I. médio em nossa amostra foi 43,1 com desvio padrão de 12,8.

II.2. A avaliação do quociente intelectual

A avaliação psicológica dos pacientes quanto ao desempenho intelectual foi feita por meio do teste Colúmbia, "Colúmbia Mental Maturity Scale" (BUEGEMEISTER, *et al.*, 1959), o qual tem por objetivo a

TABELA II.1. Distribuição de 182 pacientes com deficiência mental matriculados nas APAEs de Araras, SP e Campinas, SP, de acordo com o sexo, a idade e o Q.I.

IDADE	SEXO	QUOCIENTE INTELECTUAL			TOTAL
		< 36	36 - 52	≥ 52	
6 a 12	M	-	15	14	29
	F	1	7	9	17
	M + F	1	22	23	46
12 a 18	M	28	19	6	53
	F	13	17	7	37
	M + F	41	36	13	90
> 18	M	15	14	1	30
	F	5	10	1	16
	M + F	20	24	2	46
Total	M	43	48	21	112
	F	19	34	17	70
	M + F	62	82	38	182

avaliação do nível mental de crianças com sérias deficiências motoras e verbais, além de apresentar bons níveis de correlação com os demais testes psicológicos de inteligência quando aplicado aos indivíduos normais.

Apesar de suas discutidas limitações, os testes para a avaliação do Q.I., são os únicos parâmetros uniformemente usados na classificação de populações às quais pertence a nossa amostra. Eles fornecem informações sobre o escore percentual de habilidades de um indivíduo em relação aos demais de mesma faixa etária.

Os Q.I.s dos pacientes da presente amostra foram avaliados pela equipe de psicólogas das APAEs de Araras, SP, Antônia Isabel Dinardi e de Campinas, SP, Márcia Zákia Tausic e Maria Aparecida Tavoli Assumpção.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1976) a classificação dos distúrbios do desempenho intelectual pode ser feita em cinco grupos principais a saber:

Q.I. abaixo de 20	:	oligofrenia grave
Q.I. entre 20 e 36	:	oligofrenia severa
Q.I. entre 36 e 52	:	oligofrenia moderada
Q.I. entre 52 e 68	:	oligofrenia discreta
Q.I. entre 68 e 85	:	oligofrenia limítrofe

No presente trabalho, por razões práticas, reduzimos as classes acima para três como se segue:

Q.I. inferior a 36

Q.I. de 36 a 52

Q.I. de 52 ao limítrofe

A classificação assim reduzida discrimina, com pequena margem de erro, respectivamente, os pacientes gravemente retardados, moderadamente retardados e os com oligofrenia discreta.

II.3. O estudo clínico

Os pacientes que compõem a nossa amostra foram previamente avaliados pelas equipes multidisciplinares das APAEs de Araras, SP e Campinas, SP, das quais tomam parte médicos, psicólogas, pedagogas, fonoaudiólogas e sociólogas, como parte do processo de admissão à escola. Posteriormente, foram examinados por nós do ponto de vista clínico, com especial ênfase aos dados do exame físico visando aos sinais sabidamente associados as aberrações cromossômicas estruturais e/ou numéricas.

Para tanto, elaboramos uma relação de sinais clínicos detectáveis ao exame físico comum (Tabela II.2) compilados a partir do catálogo de anormalidades publicado por SMITH (1970) e da extensa revisão feita por BEIGUELMAN (1981a). Na referida relação estão incluídos todos os sinais que mais freqüentemente se associam a cromossomopatias, bem como dermatóglifos não usuais e a informação sobre anormalidades eletroencefalográficas, sob a designação geral de "convulsões", que nos foi fornecida pelos médicos assistentes das escolas.

Os dados biométricos foram tomados nos pacientes com uma fita métrica comum, e de forma cuidadosa para reduzir a margem de erro inerente a esse instrumento de medição. As medidas investigadas foram aquelas sabidamente alteradas em pacientes com síndromes determinadas por alterações cromossômicas, ou seja, a estatura, o perímetro cefálico (PC), a distância intercantal interna (DICI) e a distância intercantal externa (DICE).

A estatura foi medida sempre que possível, com o paciente em posição ortostática, descalço e junto à parede. Com uma régua num plano perpendicular ao da parede, sobre a cabeça do paciente assinalávamos o ponto de onde era então estendida a fita até o assoalho, para que procedêssemos a leitura em centímetros. Quando o paciente apresentava deformidades esqueléticas que lhe impediam uma completa extensão do corpo, o procedimento era modificado, ou seja, a fita métrica era colocada ao longo da região dorsal do corpo, compreendida entre o vértex craniano e os calcanhares, para a leitura em centímetros.

O perímetro cefálico (PC) foi medido colocando-se a fita métrica em torno da calota craniana na região supra-orbital passando pelo opistocrânio.

As distâncias intercantais interna e externa foram medidas colocando-se a fita métrica sob tensão entre os bordos laterais das órbitas de forma que nos fosse permitida a leitura em centímetros por projeção.

Os dados da biometria foram con-

siderados anormais, quando se situavam abaixo ou acima de dois desvios padrões da média considerada normal para a faixa etária do paciente. Para essa análise valemo-nos dos dados dos "Gráficos de desenvolvimento pômbero-estatural" distribuídos pela GERBER a partir de 1975 e de SMITH (1970). Os primeiros fornecem as curvas antropométricas referentes ao PC até 3 anos, e a estatura até 12 anos. O último fornece todas as curvas antropométricas para todas as faixas etárias, as quais só foram consideradas, quando superiores às dos Gráficos de desenvolvimento pômbero-estatural da GERBER (os quais foram elaborados a partir de populações brasileiras).

Os dermatóglifos dos pacientes foram pesquisados a olho nu ou com o auxílio de uma lente de aumento, e, quando anormais, computados como sinal clínico individual.

Os demais dados do exame físico foram considerados presentes ou ausentes de acordo com o critério subjetivo da autora, e sempre que possível documentados fotograficamente para posterior reavaliação.

A presença de sete ou mais dos sinais clínicos relacionados na tabela II.2 em um mesmo indivíduo portador de deficiência mental foi considerada como forte indicação de cromossomopatia.

II.4. Métodos estatísticos

Para a análise comparativa dos

nossos dados aos de TAJARA (1979), utilizamos testes de qui-quadrado para comparação de proporções.

As correlações entre idade, dados biométricos, número de sinais clínicos e Q.I. foram estimadas por intermédio da estimativa dos coeficientes de correlação simples entre essas medidas tomadas duas a duas, o qual é calculado a partir de

$$r = \frac{\sum xy - n \cdot \bar{x} \bar{y}}{(n-1) \cdot s(x) \cdot s(y)}$$

onde \underline{x} e \underline{y} são as duas variáveis em estudo, \bar{x} e \bar{y} as médias aritméticas dessas variáveis, $s(x)$ e $s(y)$ os desvios padrão dessas variáveis e n o número de pares de variáveis. A significação dos coeficientes de correlação foi estimada por intermédio do teste t proposto por FISHER

(1950) (cf. BEIGUELMAN (1981b) no qual $t = \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$

com $n-2$ graus de liberdade .

Tabela II.2 - Sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas. (Dados combinados de SMITH, 1970 e BEIGUELMAN, 1981).

1) GERAIS	deficiência mental
	baixa estatura
	diminuição da massa muscular e aumento de depósito gorduroso
2) CRÂNIO	microcefalia
	ociptal plano
	ociptal proeminente
	frontal e glabella proeminentes
	aplasia do couro cabeludo
	fontanelas abertas
	cabelos de baixa implantação
3) ORELHAS	implantação baixa
	pavilhão auricular dismórfico
	microtia
	apêndices auriculares
	fístulas
	estenose ou ausência do conduto auditivo
	pavilhão auricular inclinado

- 4) FACE assimétrica
 achatada (hipoplasia malar)
 ovalada
 triangular
- 5) REGIÃO OCULAR sinofrismo
 ptose palpebral (blefaroptose)
 hipertelorismo
 fendas palpebrais oblíquas
 fendas palpebrais estreitas
 prega epicântica
 manchas na íris
 coloboma de íris
 nistagmo
 estrabismo
 catarata
 microftalmia
 opacidade corneana
 miopia
 esclerótica azulada
- 6) REGIÃO NASAL ponte nasal baixa (nariz em sela)
 nariz pequeno com ou sem narina ante-
 vertida
 nariz proeminente
 base nasal alargada

7) MAXILAR E MANDÍBULA

hipoplasia maxilar com palato chato

micrognatia

prognatia ou retrognatia

8) REGIÃO ORAL

macrostomia

microstomia

úvula bífida

desvios das comissuras bucais para
baixo

palato alto

palato ogival

palato fendido

macroglossia

língua geográfica

defeitos dentais

9) PESCOÇO, TÔRAX E VÉRTEBRAS

pescoço curto

pescoço alado (com pele redundante na
nuca)

cisto

fístulas

esterno curto

distância intermamilar aumentada

mamilos anormais

peito escavado

peito carenado

defeitos costais

tórax pequeno

desvios da coluna vertebral
apêndice pré-sacral
fóvea coccígea
ausculta cardíaca anormal
cintura pélvica andrôide

10) ABDOME diástase dos músculos retos abdominais
 hêrnias umbilical e/ou inguinal

11) GENITAIS criptorquidia
 hipospadia
 pênis curvado
 micropênis
 clitoromegalia
 hipo ou hiperplasia dos grandes lábios
 hipogonádicos
 ausência ou escassez de pelos
 despigmentação dos grandes lábios
 amenorréia primária

12) MEMBROS cúbito valgo
 coxa valga
 mãos pequenas
 pés pequenos
 clinodactilia
 zigodactilia
 polidactilia
 camptodactilia
 ônicodisplasia

sindactilia
 sinostose rádio-ulnar
 hipoplasia de metacarpos
 implantação proximal de dedos
 distância aumentada entre o hálux e o
 2º pododáctilo
 sulco plantar
 pés em cadeira de balanço
 pé torto congênito
 edema linfangiectásico

13) DERMATÓGLIFOS
 E PREGAS PAL-
 MARES

prega palmar transversal única
 triirrádio axial em posição distal
 (t' , t'' e t^b)
 excesso de arcos (mais de seis)
 excesso de verticilos (mais de oito)
 presilha radial no 4º e/ou 5º dedos

14) ARTICULAÇÕES

limitação articular
 dedo indicador cobrindo o terceiro dedo,
 e o quinto cobrindo o quarto dedo
 hiperextensibilidade articular
 luxações congênitas

15) PELE E CABELOS

nevos
 hemangiomas e telangiectasias
 excesso de redemoinhos no couro cabeludo

- 16) SISTEMA NERVOSO hipertonia
CENTRAL hipotonia
convulsões
surdez (parcial)
- 17) ÓRGÃOS INTERNOS anormalidades morfológicas de órgãos
(rins, coração e vasos)

III - RESULTADOS

Dos 182 pacientes com deficiência mental examinados durante a realização deste trabalho, todos, com exceção de um, apresentaram pelo menos um dos sinais arrolados entre os indicadores de aberrações cromosômicas numéricas e/ou estruturais (Tabela II.2). Dentre eles, 50% (91 pacientes) tinham no mínimo sete sinais clínicos em associação.

A tabela III.1 mostra a distribuição dos pacientes da nossa amostra de acordo com o Q.I., a presença ou ausência da síndrome de Down e conforme manifestem até sete ou, sete ou mais dos sinais clínicos mencionados acima. Os pacientes com retardo mental grave (Q.I. inferior a 36) perfazem 34% da amostra, os com retardo mental moderado (Q.I. entre 36 e 52) 44,5% e os com retardo mental discreto (Q.I. acima de 52) 21,5%. A proporção de pacientes com a síndrome de Down se concentrou, como era de se esperar, na faixa de Q.I. inferior a 52, sendo que na presente amostra apenas três desses pacientes atingiram Q.I. superior a 52.

A distribuição dos pacientes de TAJARA (1979) de acordo com o Q.I., a presença ou ausência da síndrome de Down e/ou cariótipo anormal e a manifestação de até sete ou, sete ou mais sinais clínicos em associação é vista na tabela III.2. Nessa amostra os pacientes com oligofrenia grave perfizeram 39,3% do total, os com oligofrenia moderada 32,1% e os com oligofrenia discreta 28,6%. A grande maioria dos pacientes com a síndrome

de Down também se concentrou na faixa de Q.I. inferior a 52 e, logicamente entre os pacientes com cariótipo anormal.

Tanto na tabela III.1 quanto na III.2 pode-se verificar, ainda, que a faixa de Q.I. inferior a 36 concentrou a maioria dos pacientes com sete ou mais sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas e que a faixa de Q.I. superior a 52 englobou a maioria daqueles com menor número de sinais.

De fato, a distribuição de pacientes em cada faixa de Q.I. de acordo com a presença de até sete, ou sete ou mais sinais clínicos associados (Tabela III.3) mostra que na faixa de Q.I. inferior a 36 a proporção de pacientes com menos de sete desses sinais é significativamente inferior à daqueles com sete ou mais sinais. Por outro lado, é possível verificar que na faixa de Q.I. superior a 52 essa proporção se inverte, ou seja a proporção de pacientes com menos de sete dos sinais clínicos referidos é significativamente superior ao dos com maior número de sinais.

A tabela III.3 mostra, ainda, as comparações entre as proporções de pacientes observados em cada faixa de Q.I. nas amostras estudadas pela autora e por TAJARA (1979). Os resultados assinalados nessa tabela mostram claramente que, em todas as faixas de Q.I. as amostras puderam ser consideradas como extraídas da mesma população, já que as proporções entre elas não diferiram significativamente.

Resumindo os dados das tabelas

III.1 e III.2 a respeito dos pacientes com sete ou mais sinais clínicos indicadores de aberrações cromossômicas, constatou-se que a distribuição dos 65 pacientes com síndrome de Down e/ou cariótipo anormal comprovado citologicamente segundo o Q.I. (61,5% com Q.I. menor que 36, 30,8% com Q.I. entre 36 e 52, e 7,7% com Q.I. igual ou superior a 52) difere significativamente ($\chi^2 = 11,67$; 2G.L. $P < 0,01$) daquela observada entre os 67 deficientes mentais sem essa síndrome e/ou cariótipo comprovadamente anormal (32,8% com Q.I. menor que 36, 46,3% com Q.I. entre 36 e 52, e 20,9% com Q.I. igual ou superior a 52). Apesar disso, esses dois grupos de pacientes mostram a mesma tendência de distribuição, ou seja, menor probabilidade de ocorrência dos deficientes com 7 ou mais sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas na faixa de Q.I. igual ou superior a 52. Aliás, quando se comparam esses mesmos dois grupos classificados em apenas duas classes de Q.I. (menor que 52 e igual ou superior a 52) verifica-se que as proporções não diferem significativamente ao nível de 5% já que o qui-quadrado corrigido é $\chi^2 = 3,66$; 1G.L.; $P > 0,05$.

A tabela III.4 fornece a relação de pacientes da amostra estudada com seus respectivos números de ordem, idade, estatura, perímetro cefálico (PC), distância intercantal interna (DICI), distância intercantal externa (DICE), número de sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas e quociente intelectual (Q.I.).

A intensidade com que essas variáveis estão correlacionadas nos indivíduos da nossa amostra é fornecida pelos coeficientes de correlação mostra-

TABELA III.1. Distribuição de pacientes com deficiência mental matriculados nas APAEs de Araras, SP e Campinas, SP, segundo o Q.I., presença ou ausência da síndrome de Down e a manifestação de até 7 ou, 7 ou mais sinais clínicos indicadores de aberrações cromossômicas.

Nº DE SINAIS CLÍNICOS	SÍNDROME DE DOWN	QUOCIENTE INTELECTUAL			TOTAL
		< 36	36 - 52	> 52	
< 7	NÃO	24 (26,4%)	42 (46,2%)	25 (27,5%)	91
	SIM	-	-	-	-
	SUBTOTAL	24 (26,4%)	42 (46,2%)	25 (27,5%)	91
≥ 7	NÃO	21 (36,8%)	25 (43,9%)	11 (19,3%)	57
	SIM	17 (50,0%)	14 (41,2%)	3 (8,8%)	34
	SUBTOTAL	38 (41,8%)	39 (42,9%)	14 (15,4%)	91
TOTAL		62 (34,0%)	81 (44,5%)	39 (21,5%)	182

TABELA III.2. Distribuição de pacientes com deficiência mental matriculados na APAE de São José do Rio Preto, SP, segundo o Q.I., a presença ou ausência da síndrome de Down e/ou cariótipo anormal e a manifestação de até 7 ou 7 ou mais sinais clínicos indicadores de aberrações cromossômicas.

Nº DE SINAIS CLÍNICOS	SÍNDROME DE DOWN e/ou CARIÓTIPO ANORMAL	QUOCIENTE INTELECTUAL			TOTAL
		< 36	$36 - 52$	≥ 52	
< 7	NÃO	8 (19,5%)	15 (36,6%)	18 (43,9%)	41
	SIM	1 (50,0%)	-	1 (50,0%)	2
	SUBTOTAL	9 (20,9%)	15 (34,9%)	19 (44,2%)	43
≥ 7	NÃO	1 (10,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)	10
	SIM	23 (74,2%)	6 (19,4%)	2 (6,5%)	31
	SUBTOTAL	24 (58,5%)	12 (29,3%)	5 (12,2%)	41
TOTAL		33 (39,3%)	27 (32,1%)	24 (28,6%)	84

TABELA III.3. Distribuição dos pacientes matriculados nas APAEs de Araras, SP e Campinas, SP, bem como dos estudos dados por TAJARA (1979) em São José do Rio Preto, SP, segundo o Q.I. e de acordo com a presença de até 7 ou 7 ou mais sinais clínicos indicadores de aberrações cromossômicas. Comparação entre as proporções observadas nas duas amostras em cada faixa de Q.I.

Q. I.	MENOS DE 7 SINAIS		7 OU MAIS SINAIS		T O T A L		χ^2 ; 1 G.L.
	Araras + Campinas	S.J.do R.Preto Soma	Araras + Campinas	S.J.do R.Preto Soma	Araras + Campinas	S.J.do R.Preto Soma	
<36	24 (38,7%)	9 (27,3%)	33 (34,7%)	38 (61,3%)	24 (72,7%)	62 (65,3%)	1,26; 0,20<P<0,5
36 52	42 (51,9%)	15 (55,5%)	57 (52,8%)	39 (48,1%)	12 (44,5%)	51 (47,2%)	0,11; 0,80<P<0,5
>52	25 (64,1%)	19 (79,1%)	44 (69,8%)	14 (35,9%)	5 (20,9%)	19 (30,2%)	1,60; 0,20<P<0,5
TOTAL	91 (50,0%)	43 (51,1%)	134 (50,4%)	91 (50,0%)	41 (48,9%)	132 (49,6%)	0,03; 0,80<P<0,5

dos na tabela III.5. Correlações significativas foram observadas entre a idade e o Q.I., entre a idade e a estatura, entre a idade e o perímetro cefálico e entre a idade e o número de sinais clínicos. Também foram significativas as correlações entre a estatura e o perímetro cefálico, entre a estatura e a distância intercantal externa, entre a estatura e o Q.I. e entre a estatura e o número de sinais clínicos negativamente nestes dois últimos casos. O perímetro cefálico apresentou correlação significativa com as distâncias intercantal externa e interna, com o número de sinais clínicos e com o Q.I., nos dois últimos casos negativamente. A distância intercantal interna se correlacionou significativamente com a distância intercantal externa, a qual mostrou por sua vez correlação negativa com o número de sinais clínicos. O número de sinais clínicos também se mostrou negativamente correlacionado com o Q.I.

Os pacientes com o quadro clínico da síndrome de Down foram avaliados separadamente quanto à correlação de suas variáveis quantitativas. A tabela III.6. mostra os resultados da análise da correlação dessas variáveis. Associações significativas só foram observadas entre o perímetro cefálico e a estatura, entre o perímetro cefálico e a distância intercantal externa, e entre a distância intercantal interna e externa. Esses pacientes perfaziam um total de 34, ou seja 18,6% da nossa amostra.

Excluídos os pacientes com o quadro clínico da síndrome de Down, foram reavaliados os coeficientes de correlação dos dados quantitativos dos demais indivíduos da amostra, os quais são apresentados na

tabela III.7, onde se pode constatar as mesmas associações verificadas na tabela III.5, com exceção das existentes entre a idade e a distância intercantal externa, e as do número de sinais clínicos com o perímetro cefálico, com a distância intercantal externa, com o Q.I., com a estatura e com a idade. Também do mesmo modo que na tabela III.5, as associações do Q.I. com a idade, com a estatura e com o perímetro cefálico foram negativas.

TABELA III.4 - Relação das variáveis quantitativas relativas à idade, medidas antropométricas (estatura, perímetro cefálico (PC), distância intercantal interna (DICI) e distância intercantal externa (DICE) em centímetros), número de sinais clínicos (Nº SC) e quociente intelectual (Q.I.) de 182 pacientes com deficiência mental inscritos nas APAEs de Araras (números de 02 a 82) e Campinas (números superiores a 82), SP. Os sexos (S) masculino e feminino estão assinalados respectivamente por M e F.

S	Nº	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
M	09	12	140	53	3,5	10	8	50
M	15	14	144	53	3	10	6	53
M	22	10	144	56,5	3,5	11,5	3	59
M	28	13	153	53	3	10	2	61
M	29	14	148	54	3,5	11	1	47
M	33	21	169	49	3,5	10,5	5	40
M	34	30	170	57	3,5	10,5	7	32
M	35	25	181	56	3,2	10	8	32
M	39	13	140	43	2,5	8,5	5	60
M	40	8	129	54	3,5	9	8	67
M	49	10	137	57	4	9,5	8	41
M	51	14	149	50	3	10	8	20
M	53	8	128	54	4	10,5	3	70
M	57	8	120	49	3,5	9	10	65
M	58	12	165	54	4	11,5	3	57
M	59	10	133	55	3	9,5	0	66
M	61	14	159	55	4	10	5	35
M	62	10	128	51	3	9	5	70

S	Nº	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
M	63	9	140	55	3	9,5	4	48
M	64	14	156	55	3,5	10	5	49
M	66	13	148	51	3,5	10	5	60
M	67	10	143	53	3	10	4	50
M	68	10	143	56	3,5	11	7	55
M	72	11	142	52	3,5	11	5	62
M	73	8	137	53	3	9	3	82
M	74	18	178	57	3,5	11	9	44
M	79	15	156	54	3,5	10	10	21
M	19	12	138	52,5	3,5	10	6	52
M	20	11	134	53	3	9	3	50
M	31	18	165	55	4	11	9	28
M	37	7	124	48	2,5	8	4	48
F	06	15	157	52	3,5	10,5	8	49
F	10	12	128	51	3,5	10	8	52
F	12	12	145	53	3	9	5	43
F	13	14	153	54	3	10,5	5	51
F	23	15	161	55	3,5	12	2	70
F	24	20	178	58	4	11	6	37
F	27	14	146	52,5	3	10	3	49
F	42	15	155	56	4	11	3	33
F	43	17	162	52	3,2	9	9	49
F	44	9	136	54	3,5	10	9	57
F	46	11	137	51	4	9,5	3	38
F	47	8	113	52	3	9,5	5	75
F	52	13	147	54	3,5	9	5	60
F	65	14	150,5	53	3,5	9,5	9	38
F	70	14	160	50	3,5	11	8	36

S	Nº	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
F	71	9	128	48	3	9	6	78
F	82	10	132	49	3	8,5	7	45
F	17	16	152	54	3,3	11,5	5	44
F	18	13	146	53	3,5	9	5	52
F	30	14	147	55	3	10	5	58
M	84	10	130	54	3	10	7	43
M	87	16	172	57	3	9,5	5	29
M	88	18	165	55,5	3,5	11	5	27
M	90	8	133	52,5	2,8	9	5	52
M	95	10	122	51	3	10,5	13	45
M	96	16	152	51	3	9	16	30
M	97	13	147	54	3,5	10,5	6	53
M	98	14	160	59	3,5	12	12	30
M	99	12	152	54	3,5	10	6	50
M	100	11	133	49	3,5	8,5	9	48
M	101	20	156	56	3	9	12	38
M	104	15	151	53	3	9,5	18	50
M	105	20	178	59	3,5	11	11	48
M	106	26	183	57	3	10	5	25
M	110	10	128	52	4	9,5	9	54
M	115	13	163	54	2,5	9	9	42
M	116	15	160	54	3	9	6	25
M	117	14	153	52	3	10,5	4	27
M	118	10	126	51	3	10	4	47
M	120	13	160	55	3	10	7	41
M	121	10	137	53	3	9	2	38
M	122	11	146	50	3,5	10	14	56
M	126	15	156	56	3,5	10,5	5	38

S	Nº	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
M	128	13	156	53	3,5	10	2	41
M	129	16	166	53	3,5	10	7	46
M	132	15	166	59	4	11	5	29
M	138	16	168	55	3,5	10	8	31
M	139	16	170	53	3	10	1	33
M	145	18	169	51	3,2	10	7	25
M	147	12	137	55	2,5	9,5	12	32
M	149	16	162	52	2,5	9,5	10	35
M	151	12	143	52	3	9,5	2	39
M	154	14	147	52	3	10	2	35
M	155	17	148	48	3	10	9	30
M	158	15	168	53	3,5	10	2	47
M	161	10	139	54	3	9	2	64
M	163	15	146	51	3	10	6	59
M	165	17	158	53	4	10,5	4	40
M	166	13	141	51	3,5	10,5	3	57
M	174	21	169	58	3,5	10	10	50
M	175	14	145,5	50	4	9	3	33
M	176	18	172	54	3,5	10	10	35
M	178	18	174	58	3,5	11	3	44
M	179	18	165	56	4	10	2	24
M	181	25	173	61	3	10,5	10	17
M	182	13	156	55	3,5	10	7	31
M	183	18	176	53	3	10	6	31
M	185	19	170	58	3	10	4	40
M	186	18	170	57	4	10	4	66
M	189	7	121	56	3,5	9	9	61
M	196	16	162	57	3	10	3	41

S	Nº	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
M	198	19	169	56	3,5	10	2	40
M	199	29	165	58	4	11	4	34
M	200	19	174	55	4	10	8	42
M	202	30	169	61	4	11	5	31
M	203	18	174	55	2	9	2	34
M	204	23	160	54	2	10	1	36
M	205	22	172	55	3,5	11	3	41
M	207	20	162	56	3	8,5	7	35
M	208	20	157	51	4	10	8	56
M	209	19	173	56	3	10	1	43
M	210	20	164	55	3	10	2	28
M	212	19	170	62	3,5	11	6	38
M	213	20	177	58	3,5	10	5	30
F	89	13	135	50	3,5	10	10	48
F	92	12	146	54	3,5	10	3	46
F	93	21	166	56	3	10	7	32
F	102	19	155	52	2,5	9	7	41
F	103	18	151	56	3	10	9	70
F	113	14	144	49,5	3,5	9	17	36
F	114	16	157	54	3,5	10	7	33
F	124	14	166	54	3,5	10	11	34
F	125	8	126	50	3	9	1	57
F	127	13	153	51	3	10	7	28
F	133	15	155	44	2	8	8	31
F	134	20	154	53	3	9,5	3	27
F	141	19	127	48	3	9,5	5	48
F	150	15	140	55	3,5	10	8	46
F	153	9	129	50	3	9	3	72

S	Nº	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
F	156	11	143	52	3,5	10	4	57
F	159	9	116	45	3,5	8,5	8	62
F	160	12	158	57	4,5	11	4	43
F	167	16	161	56	3	10,5	3	32
F	168	13	145	50	3,5	9	3	33
F	170	13	151	51	2	9,5	3	68
F	171	17	157	54	4	10	6	52
F	172	16	154	53	3,5	10	6	34
F	184	24	155	54	3	9,5	3	43
F	187	16	161	55	4	11	3	60
F	190	19	120	54	3	10	11	57
F	191	22	160	55	3	9,5	2	45
F	192	19	152,5	53	3,5	9,5	2	31
F	193	23	162	52	3	9	3	43
F	194	27	164	56	3	10	2	47
F	195	24	153	49,5	3	9	12	45
F	197	19	167	57	3	9	7	26
F	201	24	151	58	3,5	10	3	41
M	03	13	145	53	4	11	19	35*
M	07	28	164	55	3,5	10	19	39*
F	02	15	159	53	3	9	19	46*
F	05	16	141	51	3,8	10	26	43*
F	14	27	133	52	3,5	8,5	23	33*
M	60	14	164	59	3,5	10,5	13	35*
M	94	15	138	51	3	10	22	27*
M	109	15	145	50	3	9,5	14	37*
M	112	17	161	55	4	12	13	44*
M	130	20	161	53	3	9	17	40*

S	Nº	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
M	131	17	157	53	3,5	10	15	28*
M	136	18	158	53	3	10	18	26*
M	137	16	150	53	3,5	9	17	38*
M	140	16	145	50,5	3	9	12	50*
M	144	18	148	51	3	8	22	28*
M	164	14	152	50	4	9	22	50*
M	177	21	149	54	3	9	24	20*
M	180	21	146	51	3	9	14	24*
M	206	29	151	51	3	8,5	16	33*
M	211	27	150	53	3,5	8,5	20	35*
F	85	11	136	49	3	8,5	16	41*
F	86	12	133	50	3,5	9,5	21	54*
F	91	15	144	50	3	9	16	37*
F	107	25	135	49	3,5	9,5	19	41*
F	111	16	147	50	3	10	12	26*
F	123	14	149	52	4,5	10	14	33*
F	135	16	153	50	3	9	12	29*
F	142	17	138	49	3,5	9,5	19	31*
F	143	20	158	54	4	10	13	38*
F	152	8	113	46	4	9	16	54*
F	157	12	134	51	4	9	21	32*
F	169	14	150	50	3,5	9	20	60*
F	173	16	151	51	3	9,5	14	30*
F	188	18	142	51	3	9,5	25	44*

Obs. Os pacientes com asteriscos são aqueles cujo quadro clínico sugere síndrome de Down.

TABELA III.5. Resultados da análise da correlação entre todas as variáveis quantitativas relacionadas na Tabela III.4. e tomadas aos pares, relativas a 182 pacientes com deficiência mental. Os coeficientes de correlação significativos aos níveis de 5%, 1% e 0,1% estão assinalados respectivamente por *, ** e ***.

	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
IDADE	1	0,64***	0,36***	0,01	0,14	0,16	-0,48***
ESTATURA		1	0,58***	0,07	0,40***	-0,16	-0,47***
PC			1	0,23**	0,53***	-0,26***	-0,18*
DICI				1	0,42***	0,08	0,02
DICE					1	-0,26***	0,04
Nº SC						1	-0,23**

TABELA III.6. Resultados da análise da correlação entre todas as variáveis quantitativas relacionadas na Tabela III.4. e tomadas aos pares relativas aos 34 pacientes portadores do quadro clínico da síndrome de Down. Tais pacientes estão assinalados na Tabela III.4. com asteriscos. Os coeficientes de correlação significativos aos níveis de 5%, 1% e 0,1% estão assinalados respectivamente por *, ** e ***.

	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
IDADE	1	0,30	0,29	-0,20	-0,18	0,13	-0,31
ESTATURA		1	0,76***	-0,12	0,31	-0,29	-0,20
PC			1	0,10	0,45*	-0,08	-0,26
DICI				1	0,41*	0,05	0,30
DICE					1	-0,24	-0,01
Nº SC						1	0,10

TABELA III.7. Resultados da análise da correlação entre todas as variáveis quantitativas relacionadas na Tabela III.4. e tomadas aos pares, excluídos os pacientes cujo quadro clínico sugere a síndrome de Down (assinala dos com asteriscos). Os coeficientes de correlação significativos aos níveis de 5%, 1% e 0,1% estão assinalados respectivamente por *, ** e ***.

	IDADE	ESTATURA	PC	DICI	DICE	Nº SC	Q.I.
IDADE	1	0,74***	0,45***	0,03	0,26***	-0,0001	-0,50***
ESTATURA		1	0,54***	0,11	0,40***	-0,05	-0,56***
PC			1	0,29***	0,52***	-0,09	-0,25**
DICI				1	0,47***	0,02	0,005
DICE					1	-0,09	-0,12
Nº SC						1	-0,12

IV - DISCUSSÃO

IV.1. Considerações gerais

Todos os pacientes da amostra estudada no presente trabalho, com exceção de um, apresentaram pelo menos um dos sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas. Essa alta incidência de alterações fenotípicas reforça a proposição de que tais caracteres, pouco frequentes na população geral, são importantes indicadores não só de limitação intelectual provável (SMITH & BOSTIAN, 1964; e WALDROP *et al.*, 1969), mas também de cariótipos anormais (TAJARA, 1979).

As alterações fenotípicas não graves e que os autores de língua inglesa costumam denominar de "minor malformations", quando isoladas parecem ser eventos raros e sem significado clínico (MARDEN *et al.*, 1964). Todavia, a presença de mais de uma dessas alterações torna imperativa uma pesquisa mais rigorosa, porque o risco de ocorrerem anormalidades graves aumenta nesses casos (ARENA, 1974; BRUNONI, 1976; OPTIZ & HERRMANN, 1979). No caso dos pacientes com deficiência mental, SMITH (1966) sugeriu que o estudo citogenético deva ser indicado se essa deficiência estiver associada a três ou mais alterações fenotípicas não graves ou mesmo a malformações sérias com ou sem padrão sindrômico conhecido.

Para GARRARD (1969) a pesquisa do cariótipo deve ser indicada quando o paciente apresen-

tar Q.I. inferior a 54 ou três ou mais alterações fenotípicas sem mecanismo de transmissão hereditária simples, ou dermatoglifos anormais, desde que associados a duas ou mais malformações, ou cromatina sexual anormal.

Para populações específicas do tipo das que freqüentam as escolas da APAE, foi o trabalho de TAJARA (1979), que melhores subsídios forneceu quanto à indicação do estudo cariológico. Nesse trabalho a autora verificou ser sete o número de sinais clínicos que melhor discrimina uma população de oligofrênicos quanto a anormalidade ou não do cariótipo. Se a esse número de sinais clínicos se associar o Q.I. dos pacientes, a precisão da discriminação aumenta. Isso porque entre os pacientes com Q.I. inferior a 52, a probabilidade de eles apresentarem cariótipo anormal é, praticamente de 80% (Tabela III.2.) Aqui é interessante assinalar que em populações de recém-nascidos e lactentes com suspeita clínica da síndrome de Down, CARAKUSHANSKY (1979), trabalhando independentemente, também chegou a conclusão que é aproximadamente sete (sete a nove) o número de sinais clínicos que discrimina tal população em cariotipicamente normal ou não.

Com base nessas considerações e na semelhança da amostra do presente trabalho com a de TAJARA (1979), pode-se concluir que 91 dos 182 pacientes estudados, ou seja 50% têm indicação do estudo cromossômico.

Se as exigências para a indicação do cariótipo forem aumentadas, ou seja, se estabelecermos que além de no mínimo sete sinais clínicos, o pa-

ciente apresente Q.I. inferior a 52, a freqüência esperada de portadores de cromossomopatias, será de cerca de 42%. Tal freqüência é muito semelhante àquela encontrada por TAJARA (1979) por meio de estudos citogenéticos, que foi de 39,3%. Empregando esse critério, pois, é muito provável que o erro de indicar o estudo cromossômico em pacientes com deficiência mental institucionalizados em escola como as da presente amostra, será insignificante, pois como já se assinalou, em pacientes com mais de sete sinais clínicos sabidamente associados a cromossomopatias existe uma nítida correlação negativa entre o Q.I. e o número de cariótipos anormais.

IV.2. A distribuição dos pacientes de acordo com o Q.I. e o número de sinais clínicos.

Tanto na amostra estudada quanto na amostra de TAJARA (1979) o Q.I. foi um importante fator discriminante de pacientes com maior ou menor número de sinais. Assim, pacientes com pequeno número de sinais clínicos se distribuem preferencialmente em faixas de Q.I. superiores a 52 (Tabela III.3) sendo essa distribuição não casual, pois, ($\chi^2 = 8,85$; 1G.L.; $P < 0,01$). De acordo com esses achados torna-se, pois imperativa uma avaliação do Q.I. em crianças com múltiplas alterações fenotípicas como uma medida precoce para o diagnóstico da deficiência mental.

Ainda quanto a distribuição dos pacientes de acordo com o número de sinais sabidamente

associados às aberrações cromossômicas e o Q.I., pode-se verificar que aqueles com o quadro clínico da síndrome de Down e/ou cariótipo anormal comprovado citologicamente, se distribuem preferencialmente em uma faixa de Q.I. inferior à daqueles sem essa síndrome e/ou cariótipo comprovadamente anormal, mas com sete ou mais desses sinais. Todavia, a tendência de distribuição desses dois grupos quando comparadas apenas as faixas de Q.I. inferior ou superior a 52 é semelhante. (Tabelas III.1 e III.2). Dito de outro modo, a maioria dos pacientes com pelo menos sete sinais clínicos, tenham ou não a síndrome de Down, encontram-se preferencialmente na faixa de Q.I. inferior a 52. Portanto, a indicação do estudo cromossômico em pacientes com pelo menos sete sinais clínicos sabidamente associados a cromosomopatias e Q.I. inferior a 52 também está amplamente apoiada por nossos achados.

IV.3. O sexo, a idade e o Q.I.

Como na amostra estudada por TAJARA (1979), também na presente o número de pacientes do sexo masculino foi superior ao do sexo feminino (razão de sexo 1,6:1). A explicação mais plausível para a maior proporção de indivíduos do sexo masculino em populações como as que freqüentam as APAEs, deve decorrer, simplesmente, do ingresso preferencial desses indivíduos, nas escolas, por questões sociais e culturais.

Uma outra razão provável para esse fato seria a proposta por TURNER & TURNER (1974). Para esses autores a prevalência da deficiência mental entre

TABELA IV.1. Distribuição dos 182 pacientes com deficiência mental das APAEs de Araras, SP e Campinas, SP, segundo o sexo e as faixas de Q.I. superior e inferior a 52.

Q.I.	SEXO		TOTAL
	F (%)	M (%)	
< 52	53 (36,8)	91 (63,2)	144
≥ 52	17 (44,7)	21 (55,3)	38
TOTAL	70 (38,5)	112 (61,6)	182

$$\chi^2 = 0,79; 1G.L.; 0,30 < P < 0,50$$

indivíduos do sexo masculino decorreria principalmente do grande número de doenças herdadas de forma ligada ao cromossomo X e determinadoras de deficiência mental. Assim, eles verificaram em uma amostra de deficientes mentais que uma em cada cinco crianças do sexo masculino apresentava uma doença determinada por um gene do cromossomo X. A amostra de TURNER & TURNER (1974), no entanto, estava restrita a pacientes com Q.I. inferior a 55.

Uma eventual prevalência de indivíduos do sexo masculino em faixa de Q.I. inferior a 52, não foi observada na amostra estudada no presente trabalho (Tabela IV.1).

Quanto a idade, verificamos que é pequena a proporção de indivíduos com 6 a 12 anos com Q.I. inferior a 36 e que nessa faixa de Q.I. se agrupam os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos (Tabela II.1). Uma provável explicação para esse fenômeno seria a de que os pacientes com idades inferiores teriam aceitação preferencial de acordo com um Q.I. superior, o que lhes permitiria um melhor aproveitamento dos recursos da escola.

Esse fato, porém, foi melhor elucidado posteriormente, por intermédio da análise da correlação das variáveis quantitativas dos pacientes (Tabela III.5) a qual mostrou que a idade e o Q.I. apresentavam nítida correlação negativa entre si, ou seja, à medida em que a idade aumenta, o Q.I. diminui pois ele é um quociente entre a idade mental e a idade cronológica.

Como expressão matemática o Q.I. indica a porcentagem de desenvolvimento que uma criança tem em relação ao termo médio de sua idade. Como índice psicológico, assinala o ritmo de desenvolvimento intelectual.

Quanto a constância ou não do Q.I. ao longo dos anos, ainda há muita discussão entre os estudiosos da área. Há quem considere, no entanto, que em indivíduos normais, a sua determinação após os 6 anos de idade forneceria bases sólidas para uma previsão da capacidade do indivíduo em relação ao seu desempenho intelectual. O desenvolvimento mental acompanharia o desenvolvimento cronológico, mantendo o quociente constante, até um ponto em que o desenvolvimento mental, embora não mais prosseguisse do ponto de vista neurofisiológico, seria mantido pelo acúmulo de conhecimentos coerentes com a idade cronológica.

Se isso for verdadeiro é possível que o paciente com deficiência mental apresente uma assincronia do desenvolvimento mental em relação ao desenvolvimento cronológico, atingindo mais cedo o ponto em que cessa o primeiro, mantendo-se defasado em relação às duas idades, cronológica e mental.

IV.4. As variáveis quantitativas

A amostra estudada no presente trabalho apresentou coeficientes de correlação significativos entre diversas variáveis quantitativas.

A idade, como na população geral, correlacionou-se significativamente com a estatura,

e com o perímetro cefálico e ainda com o Q.I., nesse caso pelas razões discutidas no tópico anterior, e com o número de sinais clínicos.

A correlação entre a idade e o perímetro cefálico foi significativa, embora melhor do que a entre a idade e a estatura. Isso provavelmente se deve ao fato de que o perímetro cefálico cresce cerca de 15cm até os 3 anos e cerca de 7cm até os 20 anos (MARCONDES *et al.*, 1970), o que não deve ocorrer com a estatura, cujo crescimento é mais constante. A correlação entre a idade e o número de sinais clínicos confirma a impressão clínica de que, com o passar dos anos, as características fenotípicas se tornam mais evidentes, e, portanto, mais fáceis de serem identificadas.

A estatura apresentou correlação positiva significativa com o perímetro cefálico e com a distância intercantal externa, e correlação negativa com o número de sinais clínicos. A primeira associação deve refletir o que ocorre na população geral e a segunda provavelmente também, pois significa uma associação indireta entre as três variáveis, ou seja, o perímetro cefálico é função da estatura e a distância intercantal externa é função do perímetro cefálico, uma vez que a distância intercantal externa representa, praticamente, um quarto do diâmetro craniano. A correlação significativa entre o perímetro cefálico e a distância intercantal interna, também era esperada pelas razões aqui exposta. A distância intercantal interna, obviamente se correlacionou significativamente com a distância intercantal externa. É possível que a ter-

ceira associação, isto é, a correlação negativa entre a estatura e o número de sinais clínicos decorra do fato de os indivíduos com menor número de sinais clínicos freqüentes em cromossomopatias apresentarem melhor desenvolvimento estatural.

O número de sinais clínicos mostrou nítida correlação com o perímetro cefálico, com a distância intercantal externa com o Q.I., com a idade e com a estatura. A associação negativa de número de sinais clínicos sabidamente relacionados a aberrações cromossômicas com o perímetro cefálico, com a distância intercantal externa e com a estatura pode ser explicada pelo quadro clínico presente nos pacientes com a síndrome de Down. Nesses pacientes, a microcefalia e a baixa estatura são características praticamente constantes e elas, obviamente, se associam a um grande número de sinais clínicos (SMITH, 1970; BEIGUELMAN, 1981a), ou seja, a medida em que o perímetro cefálico e a estatura diminuem (o que certamente ocorre nos pacientes com a síndrome de Down) maior o número de sinais clínicos presentes. A distância intercantal externa como medida correlacionada ao perímetro cefálico, também se correlacionou com o número de sinais clínicos, provavelmente de modo indireto.

A análise da correlação entre as variáveis quantitativas avaliadas nos pacientes sem quadro clínico sugestivo de síndrome de Down não evidenciou qualquer correlação entre o número de sinais clínicos e o perímetro cefálico, entre o número de sinais clínicos e a distância intercantal externa, bem como entre o número de

sinais clínicos e a estatura.

O Q.I. apresentou correlação significativa e negativa com a estatura, o perímetro cefálico e o número de sinais clínicos. A correlação do Q.I. com a idade, com a estatura e com o perímetro cefálico, a nosso ver, resultam das interrelações dessas variáveis durante o desenvolvimento da criança. À medida que a idade avança, a estatura e o perímetro cefálico crescem, mas a idade mental permanece estável ou se desenvolve muito pouco. O resultado disso é que a razão entre a idade mental e o desenvolvimento cronológico global diminui, ou seja, o Q.I. permanece aquém do desenvolvimento do paciente. Essas correlações foram mantidas mesmo quando foram excluídos os pacientes com síndrome de Down (Tabela III.7).

Já para o número de sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas a correlação com o Q.I. só foi significativa para a amostra tomada como um todo (Tabela III.5). Assim mesmo, ela permite aceitar que o número crescente de sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas em um mesmo indivíduo indica que suas potencialidades intelectivas são muito provavelmente inferiores. Associações semelhantes podem ser obtidas a partir dos dados de TAJARA (1979). Na sua amostra o coeficiente de correlação entre o número de sinais clínicos e o Q.I. foi $r = -0,51$; $t = 5,36$; $P < 0,01$.

IV.5. A síndrome de Down

A síndrome de Down foi diagnosti

cada clinicamente em 34 dos 182 pacientes da amostra estudada, ou seja, em 18,6%. Como já foi referido anteriormente, a literatura registra frequências dessa síndrome em populações institucionalizadas de deficientes mentais desde 2% (GARRARD, 1968) a 33,3% (TAJARA, 1979).

O número de pacientes do sexo masculino com síndrome de Down foi exatamente o mesmo do de pacientes do sexo feminino. No entanto, o predomínio de pacientes do sexo masculino com síndrome de Down é verificado em várias amostras de deficientes mentais e, para SPEED *et al.* (1975) isso provavelmente se deve ao fato de que a taxa de mortalidade durante a infância é muito alta nos pacientes do sexo feminino portadores dessa síndrome.

Os pacientes portadores da síndrome de Down apresentaram, em média, um Q.I. inferior (37) ao dos outros pacientes (45). Eles foram também significativamente mais ricos em números de sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas, havendo em média 17,7 por paciente contra 5,8 nos demais. O perímetro cefálico também foi, em média, inferior (51,5cm) ao dos pacientes sem a síndrome evidenciada clinicamente (53,5cm). O mesmo ocorreu com a estatura que, para os pacientes com a síndrome de Down, foi, em média, 147cm, enquanto que para os demais pacientes ela ficou em torno de 151,9cm, aqui cumpre, ainda, notar que a idade média dos pacientes com síndrome de Down (17,38; $s(x) = 4,97$) foi significativamente superior à dos outros pacientes (15,23; $s(x) = 4,81$) o que forneceu $t = 2,33$; 180 G.L.; $P < 0,02$.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

No presente trabalho a autora estudou 182 pacientes com deficiência mental matriculados na Associação de Pais e Amigos de Excepcionais (APAE) das cidades paulistas de Araras e de Campinas, dando ênfase especial à análise dos sinais clínicos comumente associados a cromossomopatias.

Os dados obtidos foram comparados com os levantados por TAJARA (1979) em uma amostra de deficientes mentais matriculados na APAE de São José do Rio Preto, SP, na qual observou que, entre os pacientes com no mínimo sete sinais clínicos comumente associados a cromossomopatias, a probabilidade de anormalidades cariotípicas cresce à medida que o número desses sinais aumenta. Em oposição, essa probabilidade diminui à medida que o Q.I. aumenta. Tais dados permitem ainda, estimar que entre os pacientes com sete ou mais desses sinais clínicos e Q.I. inferior a 52 a probabilidade de encontro de um cariótipo anormal é de 80%.

A presente amostra distribuída segundo o Q.I. e a presença de menos de sete, e sete ou mais sinais clínicos usualmente associados a cromossomopatia não diferiu significativamente da estudada por TAJARA (1979) distribuída nas mesmas condições. Ambas podem, pois, ser consideradas como extraídas de uma única população, de sorte que em relação à presente amostra se pode afirmar que 77, ou seja, 42% dos indivíduos têm quadro clínico sugestivo de uma aberração cromossômica, já

que todos apresentaram Q.I. inferior a 52 e, no mínimo, sete alterações fenotípicas associadas a cromossomopatias. É mais seguro, entretanto, a indicação do cariótipo para 91, ou seja, 50% dos pacientes estudados, já que foi essa a proporção que apresentou sete ou mais sinais associados a cromossomopatias.

Além dessa conclusão os dados do presente trabalho permitiram constatar que:

1) A incidência de anormalidades fenotípicas é alta em pacientes portadores de deficiência mental, pois todos os pacientes da presente amostra, com exceção de um, apresentaram, pelo menos, um dos sinais clínicos sabidamente associados a cromossomopatias.

2) O Q.I. mostrou nítida correlação negativa com a idade.

3) A razão de sexo entre os pacientes mostrou nítida predominância do sexo masculino, pois, foi de 1,6:1. Todavia não foi observado um aumento da proporção desses indivíduos nas faixas de Q.I. superior ou inferior a 52. O maior número de indivíduos do sexo masculino nesse caso, pode decorrer de razões sócio-culturais que facilitam o seu ingresso seletivo nas escolas.

4) Os pacientes portadores da síndrome de Down, diagnosticados clinicamente, bem como aqueles com no mínimo sete dos sinais clínicos sabidamente associados a aberrações cromossômicas, se distribuem preferencialmente na faixa de Q.I. inferior a 52.

5) Os pacientes com o quadro clínico da síndrome de Down perfizeram um total de 18,6% e apresentaram, em média, Q.I. e estatura inferiores aos demais pacientes, e número de sinais clínicos associados a cromossomopatias significativamente superior.

6) O Q.I. apresentou coeficiente de correlação significativo e negativo com a idade, com o perímetro cefálico e com o número de sinais clínicos sabidamente associados a cromossomopatias.

- 1) ALLEN, G. Patterns of discovery in the genetics of mental deficiency. Amer. J. Ment. Defic., 62: 840-849, 1958.
- 2) ARENA, J.F.P. Estudo clínico-epidemiológico prospectivo das anomalias congênitas na população de Campinas, SP. Tese de doutoramento, 228p., Campinas, SP, 1974.
- 3) BEIGUELMAN, B. Citogenética Humana, Ed. Guanabara Koogan, (no prelo), 1981a.
- 4) BEIGUELMAN, B. Genética Médica. Vol.2. Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações. 2a. ed. revista e ampliada. EDART Livraria Ed. Ltda. São Paulo, SP, 1981b.
- 5) BONDY, P.K. & ROSENBERG, L.E. Duncan's disease of metabolism, vol. I. W.B. Saunders Co., Philadelphia, USA, 710p., 6th ed. 1969.
- 6) BRUNONI, D. Estudo de cinco sinais clínicos em uma amostra de recém-nascidos. Universidade de São Paulo. Tese de Mestrado. 64p. 1976.
- 7) BUEGEMEISTER, L.H.B. & LORGE, I. Columbia Mental Maturity Scale - revised - Universidade Columbia, New York, USA, 1959.
- 8) CARAKUSHANSKY, G. Subsídios ao diagnóstico do mongolismo em recém-nascidos e lactentes. Tese para o concurso de provimento ao cargo de Professor Titular do Departamento de Pediatria (UFRJ) 94p. 1979.

- 9) CARTER, C.H., CARPENTER, D. & NYHAN, W.L. Classification of inborn errors of metabolism associated with mental retardation. J. Florida M.A., 54 : 1147-1158, 1967.
- 10) COREY, M.J., TISCHLER, B. & SANDERCOCK, J. Structural aberrations of autosomes in a mentally retarded population. Amer. J. Ment. Defic., 75: 487-498, 1971.
- 11) DRILLIEN, C.M., JAMESON, S., & WILKINSON, M. Studies in mental handicap. Part I: Prevalence and distribution by clinical type and severity. Arch. Dis. Child., 41: 528-538, 1966.
- 12) EFRON, M.L. Aminoaciduria. New Engl. J. Med., 272: 1058-1067, 1965a; 1107-1113, 1965b.
- 13) GARRARD, S.D. On the diagnosis of syndromes in mental retardation. Pediat. Clin. N. Amer., 15: 925-942, 1968.
- 14) GUSTAVSON, K.H. & ÅKESSON, H.O. Mental deficiency and aberrant sex chromatin. Lancet, 2: 724, 1961.
- 15) HANSHAW, J.B. Developmental abnormalities associated with congenital cytomegalovirus infection. Adv. Teratol., 4: 64-93, 1970.
- 16) HANSHAW, J.B. Herpesvirus hominis infections in the fetus and newborn. Am. J. Dis. Child., 126: 546-555, 1973.

- 17) HSIA, D.Y.Y., BERMAN, J.L., JUSTICE, P., NADLER, H.I. & O'FLYNN, M.E. Metabolic disorders associated with mental retardation. Pediat. Clin. N. Amer., 15: 889-904, 1968.
- 18) JACSON, A.D.M. & FISCH, L. Deafness following maternal rubella; results of prospective investigation. Lancet, 2: 1241-1244, 1958.
- 19) KIRMAN, B. & ANGELI, E. Genetic counseling in relation to mental retardation. R. Soc. Health J., 90: 311-315, 1970.
- 20) KRYNSKI, S. Habilitação do deficiente mental. Aspectos médicos. Rev. Bras. Def. Mental, 8: 83-94, 1972.
- 21) LEVINE, H. Clinical cytogenetics, Little, Brown & Co., Boston, USA, 1st. ed., 572p., 1971.
- 22) MARCONDES, E., BERQUÔ, E.S., YUNES, J., LUONGO, MARTINS, J.S., ZACCHI, M.A.S., LEVY, M.S.F. e HEGG, R. Estudo antropométrico de crianças brasileiras de zero a doze anos de idade. Anais Nestlé, 84: 200p. 1970.
- 23) MARDEN, P.M., SMITH, D.W., & McDONALD, M.J. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. J. Pediat., 64: 357-371, 1964.
- 24) NEWTON, M.S., JACOBS, P.A., PRICE, W.H., WOODCOCK, G. & FRASER, I.A. A chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part 1: Sex chromosome abnormalities. Clin. Genet., 3: 215-225, 1972a.

- 25) NEWTON, M.S., CUNNINGHAM, C., JACOBS, P.A., PRICE, W.H. & FRASER, I.A. Chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part 2: Autosomes abnormalities. Clin. Genet., 3: 226-248, 1972b.
- 26) ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Glosario de transtornos mentales y guia para su classificaci3n: para emplearlos con la Classificaci3n Internacional de Enfermedades, 8a. revisi3n. Genebra, 1976.
- 27) OPITZ, J.M. & HERRMANN, J. Syndrome delineation. 1-Malformations and dysplasias. Genetics, (a series) 65: 207-214, 1979.
- 28) RUDOLPH, A.J. & DESMOND, M.M. Clinical manifestations of the congenital rubella syndrome. Int. Ophthalmol. Clin., 12: 3-19, 1972.
- 29) SALDANHA, P.H. O m3todo dos g3meos. Edart Livraria Editora Ltda., S3o Paulo, 1a. ed. 63p., 1967.
- 30) SCOTT, C.I. & THOMAS, G.H. Genetic disorders associated with mental retardation. Clinical aspects. Pediat. Clin. N. Amer., 20: 121-140, 1973.
- 31) SMITH, D.W. & BOSTIAN, K.E. Congenital anomalies associated with mental retardation. J. Pediat., 65: 189-197, 1964.
- 32) SMITH, D.W. Dysmorphology (teratology) J. Pediat., 69: 1150, 1966.
- 33) SMITH, D.W. Recognizable patterns of human malformations. W. B. Saunders Co. Philadelphia, Londres e Toronto , 1970.

- 34) SPEED, M.R., JOHNSTON, A.W. & EVANS, H.J. Chromosome survey of total population of mentally subnormal in North-East of Scotland. J. Med. Genet., 13: 295-306, 1975.
- 35) STANBURY, J.B., WYNGAARDEN, J.B. & FREDRICKSON, D.S. The metabolic basis of inherited disease. McGraw - Hill Book Co., 4th ed. London, 1978.
- 36) STERN, O. Principles of human genetics. W.H. Freeman, San Francisco, 2 nd. ed., USA, 753p., 1960.
- 37) TAJARA, E.H. Análise cromossômica de oligofrênicos com sinais clínicos de cromossomopatias. Universidade de São Paulo. Tese de Doutorado. 113p., 1979.
- 38) THOMAS, G.H. & SCOTT, C.I. Laboratory diagnosis of genetic disorders. Pediat. Clin. N. Amer., 20: 105-119, 1973.
- 39) TURNER, G. & TURNER, B. X-Linked mental retardation. J. Med. Genet., 11: 109-113, 1974.
- 40) WALDROP, M.F., PEDERSEN, F.A. & BELL, R.Q. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. Child Development, 39: 391-400, 1968.
- 41) WANNMACHER, C.M.D. Distúrbios metabólicos na deficiência mental. Tese de Mestrado, 62p., Porto Alegre, RS, 1973.
- 42) WARKANY, J. & KALTER, H. Congenital malformations. New Engl. J. Med., 265: 993-1001, 1961.

- 43) ZERBIN-RÜDIN, E. Debilidad mental idiopática. In:
BECKER, P.E. Genética Humana, Vol. V/2, 1a. ed.,
158-206. Trad. para o espanhol por PELÁEZ, H.B.
De, Ed. Toray S.A., Barcelona, Espanha, 1969.